DİJİTAL KÜTÜPHANE KANALI

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

https://rantey.org

Yedek ve Duyuru Kanallarımız
Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

• Telegram: https://t.me/birkitapbir

• WhatsApp Kanalımız : https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4IvMoc0Y

Tıbbi
Fizyoloji

ONBİRİNCİ BASIM

Arthur C. Guyton, M.D.

Missisipi Üniversitesi
Tıp Merkezi Fizyoloji ve
Biyofizik Bölümü Emekli Profesörü,
Jackson - Missisipi

John E. Hall, Ph.D.

Missisipi Üniversitesi
Tıp Merkezi Fizyoloji ve Biyofizik Bölümü
Profesörü ve Kürsü Başkanı
Jackson - Missisipi

ÇEVİRİ EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Hayrünnisa ÇAVUŞOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Berrak ÇAĞLAYAN YEĞEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof. Dr. Zeynep AYDIN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. İnci ALİCAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

© 2007 NOBEL TIP KİTABEVLERİ

ORİJİNAL: 11. BASIM

ISBN: 978-975-420-558-9

YÜCE yayımları A.Ş. & Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Ortak yapımıdır.

© COPYRIGHT:

Bu kitabın Türkiye'deki tüm yayım hakları NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.'ne aittir. Bu kitap, 5846 sayılı yasa uyarınca, kısmen ya da tamamen basılamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; teksir, fotokopi veya başka bir teknikle çoğaltılamaz; bilgisayarda; dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz.

Özgün Adı	: Medical Physiology
Çeviri Editörleri	: Prof. Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu Prof. Dr. Berrak Çağlayan Yeğen
Editör Yardımcıları	: Prof. Dr. Zeynep Aydın Prof. Dr. İnci Alican
Düzenleme	: YÜCE A.Ş.
Baskı/Cilt	: Nobel Matbaacılık

ELSEVIER
SAUNDERS

Elsevier Inc.
1600 John F. Kennedy Blvd., Suite 1800
Philadelphia, Pennsylvania 19103-2899

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Guyton, Arthur C.
Textbook of medical physiology / Arthur C. Guyton, John E. Hall.—11th ed.
p. ; cm.
Includes bibliographical references and index.
ISBN 0-7216-0240-1
1. Human physiology. 2. Physiology, Pathological. I. Title: Medical physiology. II. Hall, John E. (John Edward) III. Title.
[DNLM: 1. Physiological Processes. QT 104 G992t 2006]
QP34.5.G9 2006
612—dc22

2004051421

TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY

ISBN 0-7216-0240-
International Edition ISBN 0-8089-2317-

Copyright © 2006, 2000, 1996, 1991, 1986, 1981, 1976, 1971, 1966, 1961, 1956 by Elsevier Inc.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher. Permissions may be sought directly from Elsevier's Health Sciences Rights Department in Philadelphia, PA, USA: phone: (+1) 215 239 3804, fax: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com. You may also complete your request on-line via the Elsevier homepage (http://www.elsevier.com), by selecting "Customer Support" and then "Obtaining Permissions".

Cover illustration is a detail from *Opus 1972* by Virgil Cantini, Ph.D., with permission of the artist ar
Mansfield State College, Mansfield, Pennsylvania.

UYARI

Fizyoloji, sürekli değişen bir alandır. Standart güvenlik önlemleri gözetilmelidir, ancak yeni araştırma ve klinik deneyimler bilgi dağarcığımızı genişletebilir, tedavi ve ilaç tedavisinde değişiklikler zorunlu veya uygun hale gelebilir. Okuyucuların verilecek her ilacın önerilen dozu, veriliş yolu ve süresi ile kontrendikasyonları konusunda ilacın üreticisinden güncel ürün bilgileri kontrol etmeleri tavsiye olunur. Hastasının deneyimi ve bilgisine dayanarak, hasta için dozları ve en iyi tedaviyi belirlemede sorumluluk, tedaviyi yapan hekime aittir. Ne yayımcı ne de editör, olacilecek hasradan ve/veya kişilere veya mülke zarardan sorumluluk kabul etmemektedir.

YAYIMCI

AİLEME

Büyük destekleri, sabırları ve
anlayışları için ve sevgileri için

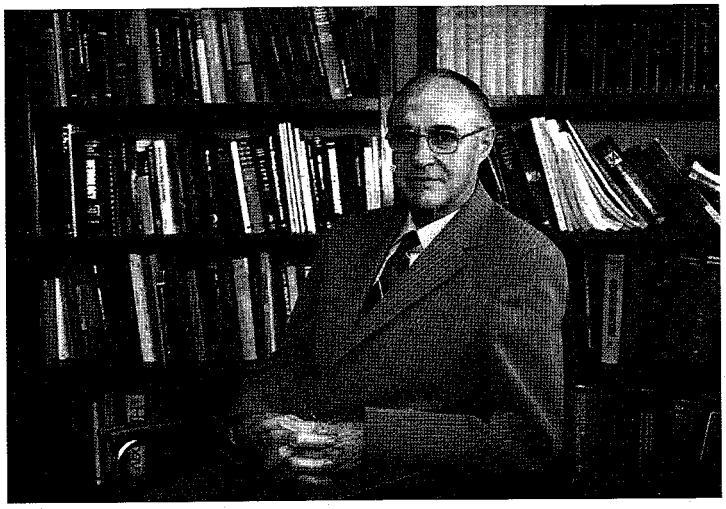
ARTHUR C. GUYTON'a

Yaratıcı ve yenilikçi araştırmaları için

Kendini eğitime adamışlığı için

Bize fizyoloji heyecanını ve sevincini gösterdiği için

Ve ilham verici bir rol model olduğu için



Arthur C. Guyton, M.D.
1919-2003

Dr. Arthur C. Guyton'ın 3 Nisan 2003'de bir araba kazasında ani ölümü, onu tanıma ayrıcalığına erişmiş herkesi şaşırttı ve kedere boğdu. Arthur Guyton Fizyoloji ve tıp alanında bir devdi, liderlerin lideriydi, usta bir öğretmendi ve tüm dünya için ilham verici bir rol modeldi.

Arthur Clifton Guyton, Oxford Mississippi'de, çok saygın bir kulak burun boğaz uzmanı olan ve daha sonra Mississippi Üniversitesi Tıp Okulu dekanı olan Dr. Billy S. Guyton ve evlenmeden önce Çin'de misyoner olan matematik ve fizik öğretmeni Kate Smallwood Guyton ailesinde doğdu. Gelişme yıllarında Arthur babasının çalışmalarını Guyton kliniğinde izlemeyi, satranç oynamayı ve William Faulkner'le öykü alışverişi yapmayı ve kayık yapmayı seviyordu (yaptığı kayıklardan birini daha sonra Faulkner'e satmıştı). Ayrıca sayısız mekanik ve elektrikli alet yapmıştı, bunu yaşamı boyunca da sürdürdü. Parlak zekası Mississippi Üniversitesini sınıf birincisi olarak bitirirken parlıyordu. Daha sonra Harvard Tıp Okulunda da sivrildi ve mezun olduktan sonra cerrahi eğitimine Massachusetts Genel Hastanesinde başladı.

Tıp eğitimi iki kez kesintiye uğradı- II. Dünya savaşı sırasında orduya katıldığında ve 1946'da uzmanlık eğitiminin son yılında çocuk felci geçirdiğinde. Sol kolu, sağ bacağı ve iki omuzu felç olmuştu, Georgia Warm Springs'de 9 ay kaldı, iyileşti ve buluşçu zekasını ilk motorlu, bir kontrol koluyla yönetilebilen tekerlekli sandalyeyi icat etmek için kullandı. Sandalyenin hastayı yukarı kaldırabilen bir taşıyıcısı, ayaklar için özel bölümleri ve engelliler için diğer yardımcı gereçleri vardı. Bu buluşu nedeniyle Başkanlık Ödülü aldı.

Kendini Mississippi Üniversitesi Tıp Okulunda eğitime ve araştırmaya adayacağı Oxford'a döndü ve 1948'de Fizyoloji Bölüm Başkanı oldu. 1951'de ulusal düzeyde öne çıkan ilk 10 isimden biriydi. 1955'de Mississippi Üniversitesi, Tıp Okulunu Jackson'a taşıdığında Guyton hızla dünyanın en seçkin kardiyovasküler araştırma programlarından birini geliştirdi. Bir bilim insanı, yazar ve adanmış bir baba olarak öne çıktığı yaşamı 1989'daki emekliliği sırasında yazılan biyografisinde ayrıntılı biçimde anlatıldı.[1]

Büyük Bir Fizyolog. 600 makale ve 40 kitapla Arthur C. Guyton'ın araştırmalara katkısı ünlüdür ve onu tarihteki en büyük fizyologlar arasına yerleştirmiştir. Araştırmaları kalp damar sistemi düzenlemesinin hemen bütün alanlarını kapsar ve bugün hipertansiyon, kalp yetmezliği ve ödem gibi kardiyovasküler hastalıkları kavrayışımızın bütünsel birer parçası olan birçok temel kavramın gelişimini sağlamıştır. Onun geliştirdiği kalp debisi ve venöz dönüş, negatif hücrelerarası doku basıncı, doku sıvı hacminin düzenlenmesi ve ödem, doku kan akımının düzenlenmesi, tüm beden kan akımının düzenlenmesi, böbrek-basınç natriürezi ve kan basıncının uzun süreli düzenlenmesi kavramları olmadan kalp-damar fizyolojisini tartışamazdık. Gerçekten, onun kalp-damar düzenlemesi kavramı bütün temel fizyoloji kitaplarında yer alır. Bu kavramlar artık o kadar tanıdıktır ki kökenleri bazen unutulur.

Dr. Guyton'ın bilimsel mirasının en önemli bölümlerinden biri mühendislik ve sistem analizi ilkelerini kalp-damar düzenlemesine uygulamasıdır. Bilgisayarların yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından önce dolaşım işlevinin farklı özelliklerini nicelendirmek için matematik ve çizim yöntemleri kullanmıştı. Analog bilgisayarlar yapmış ve dijital bilgisayarlar çıkmadan önce kalp damar sistemin modellemek için büyük ölçekli sistem analizlerinde öncü olarak kullanmıştı. Dijital bilgisayarlar kullanılabilmeye başlandığında kalp damar modelleri, kalp damar ve dolaşım işlevlerinin yanısıra böbrekleri, vücut sıvılarını ve otonom sinir sistemini de kapsayacak biçimde dramatik bir genişleme gösterdi.[2] Ayrıca, kan basıncının düzenlenmesi için de kapsamlı ilk sistem analizini yapmıştı. Fizyoloji araştırmalarına yaklaşımının bu özgünlüğü, oluşturduğu ve fizyolo-

jide geliştirdiği biyomedikal mühendislik alanının doğmasına, böylece fizyolojinin tanımlayıcı bir bilimden niceliksel bir bilime dönüşmesini sağladı.

Arthur Guyton'ın dehasının ödülü, ilk sunulduğunda geleneksel anlayışa ters düşer gözüken kalp damar sisteminin düzenlenmesindeki yeni kavramları öne sürmesidir. Bu kavramlar araştırmacıları uyarmış, kavramlar tüm dünyada deneysel olarak sınanmıştır. Günümüzde genel kabul görmektedir. Aslında onun kardiyovasküler düzenleme kavramlarının çoğu bugün tıbbi fizyoloji kurslarında öğretilenlerin bütünleşik bir bileşenidir. Bu kavramlar kardiyovasküler alanda çalışan fizyologlar kuşağı için dayanak olmaya devam etmektedir.

Dr. Guyton dünyanın değişik ülkelerindeki farklı bilimsel ya da resmi kuruluşlardan 80'den fazla onur ödülü kazanmıştır. Bunlardan doğrudan kalp damar sistemi araştırmalarına ait olan birkaçının adını sayarsak: Wiggers Award of American Physiological Society, the Ciba Award from the Council for High Blood Pressure Research, The William Harvey Award from the American Society of Hypertension, the Research Achievement Award of American Heart Association ve Merck, Sharp and Dohme Award of the International Society of Hypertension. 1978'de Londra Kraliyet Hekimlik Konseyine ilk kez kan dolaşımını bulan William Harvey'in 400. doğum yılı için onur konuşmasını yapmaya davet edildi.

Dr. Guyton'ın fizyoloji aşkını en iyi anlatan ifadelerden biri 1975'de Amerika Fizyoloji Topluluğu başkanlığındayken yaptığı "Fizyoloji",[3] "Bir Güzellik ve Bir Felsefe" başlıklı konuşmada yer alır. Bu konuşmadan bir cümle aktarmama izin verin: "İster bir teolog, isterse bir hukukçu, bir tıp doktoru ya da fizikçi olsun başka kim yaşam hakkında birer fizyolog olan sizlerden fazla bilebilir? Fizyoloji gerçekten de yaşamın açıklanmasıdır. Başka hangi konu yaşamın kendisinden daha güzel, daha çekici, daha merak uyandırıcı olabilir ki?"

Usta Bir Öğretmen: Dr Guyton'ın araştırma alanındaki başarıları ünlüdür, ama bir eğitimci olarak katkıları daha da büyük etki yapmıştır. O ve harika eşi Ruth hepsi de öne çıkan hekimler olan on çocuk büyüttüler. Çocuklarının sekizi Harvard Tıp Okulunu, biri Duke Tıp Okulunu bitirdi, biri de Miami Tıp Okulundan mezun olduktan sonra Harvard'da doktora yaptı. 1982'de *Reader's Digest*'da yayımlanan bir makale Guyton'ın sıra dışı aile yaşamını anlatıyordu.[4]

Guyton'ın çocuklarının başarısı şansa bağlı değildi. Dr. Guyton'ın eğitim felsefesi "yaparak öğrenmek"tir. Çocuklar kendi evlerinin yapım ve tasarımı, evin ısıtma sisteminin oluşturulması, yüzme havuzu, tenis kortu, kayık, go-kart, elektrikli araba, çeşitli ev gereçleri ve Oxford Araç Şirketleri için çeşitli elektrikli araçların yapımını kapsayan sayısız ev projesine katıldılar. *Good Morning America* ve 20/20 gibi televizyon programları Arthur ve Ruth'un ailelerini geliştirmek için yarattıkları farklı ev ortamını anlattı. Ailesine adanmışlığı Tıbbi Fizyoloji Kitabının ithafında çok güzel biçimde belirtilir:

Yaşamım boyu bana rehberlik eden değişmez ilkeleri için babama
Çocuklarını entelektüel alanlara yönlendirmeye önderlik ettiği için anneme
Kendini inanılmaz biçimde ailesine adadığı için karıma
Her şeye anlam kazandırdıkları için çocuklarıma..

Dr. Guyton Mississippi Üniversitesinde 50 yıl boyunca usta bir öğretmen olarak çalıştı. Her zaman hizmet sorumlulukları, araştırmaları, yazıları ve dersleriyle meşgul olduğu halde sorunu olan bir öğrenciyle konuşmak için daima zaman bulurdu. Prestijli konuşma önerilerini eğer dersleriyle çakışıyorsa, asla kabul etmezdi.

Eğitime katkıları mezun olan öğrenci ve doktora sonrası araştırmacılar ile kuşakların ötesine ulaşmaktadır. Yüzelliden fazla bilim insanı yetiştirdi, bunların en azından 29'u bulundukları bölümlerin başkanlığını yaptılar, 6 tanesi American Physiological Society'nin başkanı oldu. Öğrencilerine kendi yeteneklerine güvenmelerini söylerdi ve "araştırma işinde başarılı olanlar kendi kendilerine öğrenebilenlerdir" inancını taşırdı. Öğrencilerinin buldukları deney sonuçlarını etkileşen diğer sistemleri kapsayan daha geniş bir kavramsal çerçeveyle bütünleştirmesini isterdi. Bu yaklaşım genellikle öğrencilerin niceliksel analizler geliştirmesini ve çalıştıkları belli fizyolojik sistemleri daha iyi anlamalarını sağlardı. Hiç kimse Arthur Guyton'dan daha verimli bir çalışma önderi değildi.

Dr. Guyton'ın 1956'da ilk kez basılan Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabı, hızla dünyada en çok satan fizyoloji kitabı haline geldi. O, karmaşık fikirleri, fizyoloji çalışmayı eğlenceli hale getirecek biçimde açık ve ilgi çekici şekilde aktarabilme yeteneğine sahipti. O, kitabını öğrenciler için yazmıştı, meslektaşlarını etkilemek için değil. Öğrenciler arasındaki tanınmışlığı kitabını tarihte en fazla kullanılan fizyoloji kitabı haline getirdi. Tek başına bu başarı bile ne kadar ünlü olduğunu göstermeye yeter.

Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabının yazılması Dr. Guyton Mississippi Üniversitesinde tüm fizyoloji derslerini vermeye başladığında öğrenciler için hazırladığı ders notlarıyla başlayan Dr. Guyton, öğrencilerin mevcut fizyoloji kitaplarından çalışırken güçlük çektiklerini keşfetti ve kendi ders notlarını kopyalayarak öğrencilere dağıtmaya başladı. Deneyimini anlatırken şöyle diyordu: " Tıbbi Fizyoloji Ders Kitaplarının çoğu tutarsız, temel olarak fizyoloji öğretmenleri tarafından fizyoloji öğretmenleri için yazılmış, yazım dillerini başka fizyoloji öğretmenleri anlayabiliyor ama temel fizyoloji öğrencileri bu dili anlayamıyor".[6]

Onüç dile çevrilen Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabı yoluyla fizyoloji eğitimine tarihteki tüm bireylerden da-

ha fazla katkı yaptı. Çoğu kez yirmi ya da daha fazla yazardan oluşan diğer temel ders kitaplarının tersine Guyton'ın kitabının ilk sekiz baskısının tek yazarı kendisiydi- bu başarı başka hiçbir temel tıp kitabında gerçekleşmemişti. Tıp eğitimine yaptığı çok sayıda katkı nedeniyle the Association of American Medical Colleges (AAMC) 1996'da ona Abraham Flexner Ödülü verdi. AAMC'ye göre Arthur Guyton "....geçen 50 yıl içinde tıp eğitimine eşsiz katkı yapmıştı". American Physiological Society tarafından her yıl adına Arthur C. Guyton Eğitim Ödülü konarak onurlandırıldı.

İlham Veren Bir Rol Model. Dr. Guyton 'ın başarısı, bilim, eğitim ve tıp alanlarını aşar. Bilim için olduğu kadar yaşam için de ilham veren bir rol modeldi. Benim bilimsel kariyerimi hiç kimse Dr. Guyton kadar derinden ve ilham verici biçimde etkilemedi. Öğrencilerine fizyolojiden daha fazlasını öğretirdi, bunu sözleriyle değil, söze dökülmemiş cesareti ve en üst düzeydeki standartlara adanmışlığıyla yapardı.

Yenilmez ruhu yoluyla insanları motive etmek için özel bir yeteneğe sahipti. Polyo tarafından ağır biçimde etkilenmişti, ama onunla çalışan bizler onu hiçbir zaman sakat olarak düşünmezdik. Onu yakalayabilmek için çok çalışmamız gerekirdi. Parlak zekası, bilime, eğitime ve ailesine yorulmaz biçimde adanmışlığı ve ruhu, öğrencilerini, asistanlarını, meslektaşlarını, politikacıları, iş adamlarını ve onu tanıyan herkesi büyülerdi. Polyonun etkilerine yenilmedi. Cesareti bunun üstesinden geldi ve bize ilham verdi. O en iyiyi beklerdi ve en iyiler arasında en iyi olmayı başardı.

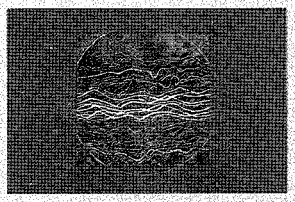
Arthur Guyton'ın olağanüstü yaşamını ona devasa biçimde borçlu olduğumuzu farkederek anıyoruz. Bize araştırmalar için yaratıcı ve buluşçu bir yaklaşım ve birçok yeni bilimsel kavram verdi. Yeryüzünde sayısız öğrencinin fizyolojiyi anlamasını sağladı ve birçoğumuza heyecan verici bir araştırma kariyeri sağladı. Her şeyin ötesinde eğitime adanmışlığıyla, çevresindekileri elinden gelenin en iyisini yapmaya yöneltme becerisiyle, üretken ve sıcak ruhuyla ve cesaretiyle bize ilham verdi. Onu inanılmaz biçimde özleyeceğiz ama anılarımızda insanlığın en iyileri arasında parlayan örnek olarak kalacak. Arthur Guyton gerçek bir kahramandı ve ismi daima yaşayacak.

Kaynaklar

1. Brinson C, Quinn J: Arthur C. Guyton—His Life, His Family, His Achievements. Jackson, MS, Hederman Brothers Press,1989.
2. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation.Ann Rev Physiol 34:13–46,1972.
3. Guyton AC: Past-President's Address. Physiology, a Beauty and Philosophy. The Physiologist 8:49–501, 1975.
4. Bode R:A Doctor Who's Dad to Seven Doctors—So Far! Readers' Digest, December, 1982, pp.141–145.
5. Guyton AC: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Saunders, 1956.
6. Guyton AC: An author's philosophy of physiology textbook writing. Adv Physiol Ed 19:s1–s5,1998.

John E.Hall
Jackson, Mississippi

ÖNSÖZ



Arthur C. Guyton tarafından yazılan Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabının ilk basımı 50 yıl önce yapıldı. Yirmi ya da daha fazla yazarlı çoğu temel tıp kitabının tersine, Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabının ilk sekiz basımı tek başına Arthur C. Guyton tarafından yazılmıştı. Bu baskılar toplam 40 yıllık bir takvimi kapsar. Yıllar içinde Dr. Guyton'ın ders kitabı dünya ölçeğinde kullanılmaya başlandı ve 13 dile çevrildi. Kitabın daha önce rastlanmayan bu başarısı Guyton'ın karmaşık fizyolojik ilkeleri öğrenciler tarafından kolay anlaşılabilecek bir dille aktarabilmesini sağlayan esrarengiz yeteneğiydi. Onun her basımdaki temel amacı öğrencilere fizyolojiyi öğretmekti, meslektaşlarını etkilemek değildi. Yazı biçimi her zaman öğrencisiyle konuşan bir öğretmen tonundaydı.

Otuz yıl boyunca Dr. Guyton'la yakın bir çalışma ve 9. ve 10. basımlara yardım etme ayrıcalığına eriştim. Onbirinci basımda da önceki basımlarla aynı amacı hedefledim: öğrenci tarafından kolayca anlaşılabilecek bir dille, insan bedenindeki farklı hücre, doku ve organların yaşamı sürdürmek için nasıl birlikte çalıştıklarını açıklamak. Bu görev zor ve ilgi çekiciydi, çünkü sürekli artan fizyoloji bilgimiz vücut işlevleriyle ilgili yeni gizemleri çözmeye devam ediyor. Moleküler hücresel fizyoloji alanında öğrenmemiz gereken birçok yeni teknik geliştirildi. Fizyoloji ilkelerini açıklanmamış bir dizi biyolojik olaydan çok, giderek daha büyük oranda moleküler ve fiziksel bilimlerin terimleriyle sunabiliyoruz. Bu olumlu bir değişim, ancak aynı zamanda her bölümün yeniden gözden geçirilmesini gerektiriyor.

Bu baskıda geçmişte öğrenci için yararlı olan metnin birleşmiş düzenlenişini korumaya ve gelecekteki meslek yaşamında kullanabileceği konuları da kapsam içine almaya çalıştım. Bu kitabın insan bedeni ve birçok işlevinin çarpıcı büyüklüğünü taşımasını ve öğrencileri kariyerleri boyunca fizyoloji çalışmaları için uyarmasını umut ediyorum. Fizyoloji, temel bilimlerle tıp arasındaki bağlantıdır. Fizyolojinin büyük güzelliği, bedendeki farklı hücreler, dokular ve organların tek tek işlevlerini işlevsel bir bütün, insan bedeni biçiminde bütünleştirmesidir. Gerçekten de, insan bedeni kendi parçalarının toplamından farklı bir şeydir ve yaşam bu toplam işleve dayanır, tek tek her birimin birbirinden soyutlanmış işlevlerinden oluşmaz.

Bu durum şu soruyu sormamıza neden olur: Ayrı organ ve sistemler tüm bedenin uygun biçimde işlev yapması için nasıl eş güdümlenirler? Bedenimizde gerekli dengeyi oluşturmak amacıyla çalışan ve olmasalardı yaşamımızı sürdüremeyeceğimiz çok sayıda geribildirim kontrol ağı bulunur. Fizyologlar bu yüksek düzeydeki iç kontrole homeostaz adını verir. Hastalık koşullarında bu işlevsel denge genellikle ağır biçimde zarar görür ve homeostaz bozulur. Ve tek bir bozukluk bile belli bir düzeye eriştiğinde yaşam daha fazla süremez. Bu nedenle, bu kitabın amaçlarından biri, bedenin homeostatik mekanizmalarının güzelliği ve etkinliğine dikkat çekmek ve hastalıklarda anormalleşen işlevleri sunmaktır.

Bir diğer amaç, olabildiği kadar kesin olmaktır. Tüm dünyadan çok sayıda fizyolog, öğrenci ve klinisyenin eleştiri ve önerileri istenmiş, metnin dengesi ve doğruluğunu denetlemek için bunlar kullanılmıştır. Ancak

yine de binlerce bilgi parçacığı arasında tarama yaparken hata yapmak çok kolay olduğu için, tüm okuyucuların buldukları hata ya da eksikleri iletmelerini istiyorum. Fizyologlar doğru işlev için geribildirimin ne kadar önemli olduğunu bilirler. Aynı biçimde fizyoloji kitabının sürekli gelişmesi için de geribildirimlere gereksinim duyuyoruz. Bu aşamaya kadar zaten önerilerini iletenlere içten teşekkürlerimi gönderiyorum.

Onbirinci basımının bazı nitelikleri için kısa bir açıklama gerekiyor. Bölümlerin çoğu fizyolojideki yeni ilkeleri kapsayacak biçimde gözden geçirilmiştir, ama kitabın boyutlarının sınırları gözetilerek metnin uzunluğu sınırlanmıştır. Böylece kitap tıp öğrencileri ve sağlık profesyonellerinin fizyoloji derslerinde etkili biçimde kullanılabilir. Şekillerin büyük bölümü yeniden çizilmiştir ve şimdi tümü renklendirilmiştir. Fizyolojik ilkeleri sunan, kendi referansları nitelikli olan ve kolay erişilebilen yeni kaynaklar eklenmiştir. Seçilen kaynakların büyük bölümü şu anda http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query. fcgi?db=PubMed adresindeki PubMed den erişimin ücretsiz olduğu bilimsel dergilerde yayınlanan çalışmalardan seçilmiştir. Bu kaynakların ve bunlarda yer alan kaynakların birlikte kullanımı, öğrencinin tüm fizyoloji alanını kapsayan bir çerçeve sunabilecektir.

Bu basımdaki bir diğer özellik, iki ayrı büyüklükte basılan bölümler olmasıdır. Küçük punto ile basılan bölümler birkaç tür özellikte olabilir: yürütülecek bir tartışma için gereken anatomik, kimyasal ya da diğer türden bilgiyi içeren ama öğrencilerin çoğu için hemen gerekli olmayan bilgileri içeren bölümler; ikincisi, klinik tıbbın belli alanları açısından özel önemi olan fizyolojik bilgiler; ve üçüncüsü, belli fizyolojik mekanizmaları daha derinlemesine çalışmak isteyen öğrenciler için değer taşıyan bilgiler.

Büyük punto ile basılan bilgiler tüm öğrenciler için tüm tıbbi etkinlikleri sırasında kullanmaları gerekecek temel bilgilerden oluşmaktadır.

Bu kitabın hazırlanmasında katkıları olan, aralarında Mississippi Üniversitesi Tıp Merkezi Fizyoloji Biyofizik Bölümünden değerli katkılar sunan meslektaşlarımın da bulunduğu çok sayıda kişiye özellikle teşekkür etmek isterim. Ayrıca Ivadelle Osberg Heidke, Gerry McAlpin ve Stephanie Lucas'a mükemmel sekreterlikleri için ve William Schmitt, Rebecca Gruliow, Mary Anne Folcher ve Elsevier Saunders'in tüm diğer çalışanlarına editörlük ve kitabın basımı aşamasındaki mükemmel destekleri için teşekkür ederim.

Son olarak, Arthur Guyton'a fizyolojide ilgi çekici bir kariyer, dostluk, Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabının yazımındaki benzersiz katkı ve kendisini tanıyan herkese verdiği ilham için devasa bir borçluluk duyuyorum.

John E. Hall
Jackson , Mississippi

ÇEVİRİNİN ÖNSÖZÜ

Tıbbi Fizyoloji kitabının yenilenmiş 11. basımını Türkçe'ye kazandırmaktan onur ve sevinç duymaktayız.

Fizyolojinin temel kitabı olarak kabul gören **Guyton ve Hall**'ün **Tıbbi Fizyoloji**'sini bu kadar önemli kılan pek çok neden vardır. Öncelikle, hekimlik mesleğinin bilimsel ilkelerinin kazanılmasında temel disiplin olan ve "yaşamın mantığını araştıran bilim" olarak tanımlanan fizyoloji, tıp fakültelerinin müfredatını oluşturan temel ve klinik bilim konuları arasında köprü görevini yapmaktadır. Fizyoloji kitapları, tıp fakültelerinin yanısıra sağlık bilimlerinin her alanında geniş bir okur kitlesine hitap etmekte ve lisans öğrencisinden temel bilim öğretim üyesine, doktora ve uzmanlık öğrencisinden patofizyolojik kavramları anımsamak isteyen klinisyene uzanan bir yelpazede okuyucu bulmaktadır. Her ne kadar tıp fakültelerimizde kuruluşlarından itibaren fizyolojiye gereken önem verilmiş, eğitimin de çağdaş üniversitelerdekine eşdeğer olmasına çalışılmışsa da, kaynak kitaplar konusunda öğrenciye gerekli kolaylığın sağlandığı söylenemez. Genellikle konular ayrı ayrı kitaplarda ele alınmış, konuların bütün içindeki kapsamı ve genişliği ile konular arasındaki bağlantılar bazen yeteri kadar isabetli olamamıştır. İnsan vücudundaki temel sistemlerin hepsini kapsayan **Guyton ve Hall**'ün **Tıbbi Fizyoloji** kitabı, sistemler arasındaki etkileşimleri, homeostazı ve patofizyolojik kavramları vurgulamaktadır. Profesör Guyton, fizyoloji eğitmeni olarak edindiği deneyimleri ile öğrencinin kendi kendine öğrenmesi sürecinin önemine inanmış ve kitabını kaleme alırken bu amaca hizmet etmeyi hedeflemiştir. Guyton hazırladığı kitabıyla, "metabilişsel süreç" adı verilen, "öğrenenin bireysel öğrenme sürecini planlaması, kontrol etmesi, değerlendirmesi"nin ve "öğrenmek için güdülenmesi"nin önemini vurgulayan ve günümüzde giderek önem kazanan öğrenme kuramını da desteklemiştir. Onbirinci basımda, tüm bölümler ilgili alanlardaki son gelişmeleri yansıtacak şekilde yenilenmiş ve daha önceki basımlardan farklı olarak tüm renkler kullanılmıştır. Kitapta kavramayı kolaylaştırmak amacıyla 486 şekil, 277 tablo, 100 çizim ve 36 EKG çizimi yer almaktadır. Ayrıca, bölümlerde daha önce geçmiş konularla bağlantı kurmak üzere yapılan kısa özetler, sadece ilgilendikleri konuları okumak isteyenlere kolaylık sağlamaktadır.

Tıbbi Fizyoloji'nin Türkçe'ye çevrilmiş olan ilk basımı, 1977 yılında yayımlanmış, ve o dönemde Türkçe dahil 5 dile çevrilmişti. Çeviride, daha çok klinik disiplinlerden olmak üzere İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri görev almıştı. İkinci kitap ise, 1987'de yayımlanmış, 7 dile tercüme edilmiş ve Türkçe'ye Prof. Dr. Nuran GÖKHAN ve Prof. Dr. Hayrünnisa ÇAVUŞOĞLU tarafından kazandırılmış olan 7. basımdı. Daha sonra, Yüce Yayımlarının baskıya hazırladığı 1996 tarihli 9. basım ile 2001 tarihli 10. basımda çeviriye katılanların sayısı katlanarak arttı. Elinizdeki 11. basım toplam 13 dilde yayımlanmaktadır ve Türkçe çevirisinde 28 tıp fakültesinden 65 öğretim üyesi görev almıştır. Çok sayıda öğretim üyesinin çeviri ekibinde yer alması ve çeviri bölümlerinin konularının öğretim üyelerinin araştırma ve ilgi alanlarıyla ilişkili olması çeviriye zenginlik katmıştır. Ancak, çeviri yapanların ortak dil birliği içinde olmamaları, dili farklı kullanmalarına ve birbirinden farklı yeni terimler ortaya atmalarına da neden olmuştur. Çeviri editörleri, bölümler

arasında terim farklılıklarını engellemeye ve yazım şekillerinin bölümden bölüme değişmemesini sağlamaya gayret etmişlerdir. Guyton ve Hall'ün hedeflediği gibi, kitabın amacı lisans öğrencisi başta olmak üzere okurların fizyolojik süreçleri kavramasını kolaylaştırmak olduğu için, yeni terimleri anlamaya çalışmak gibi bir engele neden olmamak amacıyla, kullanımı sınırlı olan yeni türetilmiş sözcüklere yer verilmemiştir.

Guyton ve Hall'ün **Tıbbi Fizyoloji** kitabının yeniden düzenlenmiş 11. basımının mükemmel bir şekilde çıkmasına özen gösteren YÜCE Yayımları A.Ş. ile Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti'ye ve sayfa düzenlemesini yapan Serkan Düğün'e teşekkürlerimizi sunarız.

Prof. Dr. Hayrünnisa ÇAVUŞOĞLU
Prof. Dr. Berrak Ç. YEĞEN

TÜRKÇE'YE ÇEVİRENLER

BÖLÜM	
1	**Prof. Dr. Zeynep SOLAKOĞLU** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
2	**Doç. Dr. Günfer TURGUT** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
3	**Prof. Dr. Nimet ÜNAY GÜNDOĞAN** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
4	**Prof. Dr. Memet Hanifi EMRE** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
5	**Prof. Dr. Nurbay ATEŞ** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
6	**Prof. Dr. Berkant Muammer KAYATEKİN** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
7	**Prof. Dr. Osman AÇIKGÖZ** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
8	**Doç. Dr. Nazan UYSAL** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
9/10	**Doç. Dr. Neslihan H. DİKMENOĞLU** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
11	**Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
12	**Prof. Dr. Bayram YILMAZ** Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
13	**Doç. Dr. Ahmet AYAR** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
14	**Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
15	**Prof. Dr. M. Fehmi ÖZGÜNER** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
16/17	**Prof. Dr. Hızır KURTEL** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
18	**Prof. Dr. Nazan DOLU** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
19	**Doç. Dr. Ayhan BOZKURT** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
20	**Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

21	**Prof. Dr. Hakkı GÖKBEL** Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
22/23/24	**Prof. Dr. Sema YAVUZER** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi
25/26/27	**Prof. Dr. Gülsen ÖNER** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
28/29	**Prof. Dr. Kubilay UZUNER** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
30/31	**Prof. Dr. Neyhan ERGENE** Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
32/33	**Prof. Dr. Gülseli YILDIRIM** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
34	**Prof. Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
35	**Doç. Dr. Dilek TAŞKIRAN** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
36	**Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
37/38	**Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
39/40	**Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
41/42	**Prof. Dr. Nermin YERMEN** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
43	**Doç. Dr. Selim KUTLU** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
44	**Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
45	**Prof. Dr. Cem SÜER** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
46	**Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
47/48	**Prof. Dr. Lamia PINAR** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
49/50	**Doç. Dr. Ersin KOYLU** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
51	**Doç. Dr. Faruk BAĞIRICI** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

52/53	**Prof. Dr. Tuncay ÖZGÜNEN** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi
54	**Prof. Dr. Niyazi TAŞÇI** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı **Dr. Mehmet YILDIRIM** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
55	**Doç. Dr. Mustafa AYYILDIZ** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
56	**Prof. Dr. Erdal AĞAR** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
57	**Prof. Dr. Gönül Ö. PEKER** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
58	**Doç. Dr. Özlem A. YILMAZ** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
59	**Prof. Dr. Tamer DEMİRALP** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
60	**Prof. Dr. Abdullah ARSLAN** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
61	**Prof. Dr. Ahmet AKGÜN** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
62	**Prof. Dr. Berrak YEĞEN** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
63	**Prof. Dr. Sena ERDAL** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
64	**Prof. Dr. İnci ALİCAN** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
65	**Doç. Dr. Osman GENÇ** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
66	**Doç. Dr. Ahmet ERGÜN** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
67/68	**Prof. Dr. Kadir KAYMAK** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
69	**Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
70	**Prof. Dr. Cihat GÜZEL** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
71/72	**Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

73	**Prof. Dr. Cihat GÜZEL** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
74	**Doç. Dr. Z. Dicle BALKANCI** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
75	**Yard. Doç. Dr. Bilge PEHLİVANOĞLU** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
76	**Doç. Dr. Z. Dicle BALKANCI** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
77/78	**Prof. Dr. Ayşe DOĞAN** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
79	**Prof. Dr. Sami AYDOĞAN** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
80/81	**Prof. Dr. Günnur YİĞİT** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
82/83	**Prof. Dr. Refik YİĞİT** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
84	**Prof. Dr. Safinaz A. YILDIZ** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

ÜNİTE I

Fizyolojiye Giriş: Hücre ve Genel Fizyoloji

BÖLÜM 1

İnsan Vücudunun İşlevsel Organizasyonu ve "İç Ortam"ın Kontrolü 3
Vücudun Canlı Birimleri: Hücreler 3
Hücredışı Sıvı-İç Ortam 3
Temel İşlevsel Sistemlerin "Homeostatik" Mekanizmaları 4
Homeostaz 4
Hücredışı Sıvı Taşıma ve Karıştırma Sistemi-Kan Dolaşım Sistemi 4
Hücredışı Sıvıdaki Maddelerin Kaynağı 5
Metabolizma Artıklarının Uzaklaştırılması 5
Vücut İşlevlerinin Düzenlenmesi 5
Üreme 6
Vücudun Kontrol Sistemleri 6
Kontrol Mekanizmalarına Örnekler 6
Kontrol Sistemlerinin Özellikleri 7
Özet-Vücudun Otomatik İşleyişi 9

BÖLÜM 2

Hücre ve İşlevi 11
Hücrenin Organizasyonu 11
Hücrenin Fiziksel Yapısı 12
Hücrenin Zar Yapıları 12
Sitoplazma ve Organelleri 14
Çekirdek 17
Çekirdek Zarı 17
Çekirdekçik ve Ribozomların Oluşumu 18
Hayvan Hücresi ile Yaşamın Hücre Öncesi Biçimlerinin Karşılaştırılması 18
Hücrenin İşlevsel Sistemleri 19
Hücre İçine Madde Alınması—Endositoz 19
Pinositik ve Fagositik Yabancı Maddelerin Hücrede Sindirilmesi—Lizozomların İşlevleri 20
Hücresel Yapıların Endoplazmik Retikulum ve Golgi Aygıtı Tarafından Sentezi ve Biçimlendirilmeleri 20
Besinlerden Enerji Elde Edilmesi—Mitokondrinin İşlevi 22
Hücrelerin Hareketi 24
Ameboid Hareket 24
Silya ve Silyer Hareketler 24

BÖLÜM 3

Protein Sentezi, Hücre Fonksiyonu ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü 27
Hücre Çekirdeğinde Bulunan Genler 27
Genetik Şifre 29
Hücre Çekirdeğinde Bulunan DNA Şifresinin Hücre Sitoplazmasındaki RNA'ya Aktarılması-Kopyalama İşlemi 30
RNA Sentezi 30
DNA Zincirinin Kalıp Olarak Alınıp Aktive Edilmiş Nükleotidlerden RNA Zincirinin Biraraya Getirilmesi-Kopyalama (Transkripsiyon) İşlemi 31
Haberci RNA-Kodonlar 31
Taşıyıcı RNA-Antikodonlar 32
Ribozom RNA'sı 33
Ribozomlar Üzerinde Protein Oluşumu-Çeviri "Translasyon" İşlemi 33
Hücrede Diğer Maddelerin Sentezi 35
Hücrede Biyokimyasal Aktivite ve Genetik Fonksiyonların Kontrolü 35
Genetik Düzenleme 35
Hücreiçi Fonksiyonun Enzim Düzenlenmesi ile Kontrolü 36
DNA-Genetik Sistemi, Hücre Çoğalmasını da Kontrol Eder 37
Hücre Çoğalması DNA Eşlenmesi ile Başlar 37
Kromozomlar ve Eşlenmeleri 38
Hücrede Mitoz 38
Hücre Büyümesi ve Çoğalmasının Kontrolü 39
Hücre Farklılaşması 40
Hücre Ölümünün Programlanması-Apoptoz 40
Kanser 40

ÜNİTE II

Zar Fizyolojisi: Sinir ve Kas

BÖLÜM 4

Hücre Zarında Maddelerin Taşınması 45
Hücre Zarının Lipit Engeli ve Hücre Zarının Taşıyıcı Proteinleri 45
Difüzyon 46
Hücre Zarından Difüzyon 46
Protein Kanallarından Difüzyon ve Bu Kanalların "Kapıları" 47
Kolaylaştırılmış Difüzyon 49
Net Difüzyon Hızını Etkileyen Faktörler 50
Seçici Geçirgen Zarlarda Ozmoz—Suyun "Net Difüzyon"u 51
Zarlarda Maddelerin "Aktif Taşınımı" 52
Primer Aktif Taşınım 53
Sekonder Aktif Taşınım—Birlikte-Taşınma ve Zıt-Taşınma 54
Hücre Tabakaları Boyunca Aktif Taşınım 55

BÖLÜM 5

Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri 57
Zar Potansiyellerinin Temel Fiziği 57
Difüzyonun Yarattığı Zar Potansiyelleri 57
Zar Potansiyelinin Ölçülmesi 58
Sinirlerde Zar Dinlenim Potansiyeli 59
Normal Zar Dinlenim Potansiyelinin Kaynağı 60
Sinir Aksiyon Potansiyeli 61
Voltaj-Kapılı Sodyum ve Potasyum Kanalları 62
Aksiyon Potansiyelini Yaratan Olayların Özeti 64
Aksiyon Potansiyeli Sırasında Diğer İyonların Rolleri 64
Aksiyon Potansiyelinin Başlaması 65
Aksiyon Potansiyelinin İlerlemesi 65
Aksiyon Potansiyelinden Sonra Sodyum ve Potasyum İyon Gradyantının Yeniden Oluşması- Enerji Metabolizmasının Önemi 66
Bazı Aksiyon Potansiyellerinde Plato 66
Bazı Uyarılabilen Dokularda Ritmik Faaliyet- Tekrarlayan Deşarjlar 67
Sinirde Sinyal İletiminin Özel Durumları 68
Uyarılma-Aksiyon Potansiyeli Oluşturma Süreci 69
Bir Aksiyon Potansiyelinden Sonra Yeni Bir Uyarana Yanıtın Oluşmadığı Süre "Duyarsız (Refrakter) Dönem" 70
Uyarılabilirliğin Baskılanması - "Stabilize Ediciler" ve Lokal Anestetikler 70
Zar Potansiyellerinin ve Aksiyon Potansiyellerinin Kaydı 70

BÖLÜM 6

İskelet Kasının Kasılması 72
İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi 72
İskelet Kas Lifi 72
Kas Kasılmasının Genel Mekanizması 74
Kas Kasılmasının Moleküler Mekanizması 74
Kasılabilir Filamentlerin Moleküler Özellikleri 75
Aktin ve Miyozin Filamentinin Üstüste Binme Derecesinin Kasılan Kasta Gelişen Gerim Üzerine Etkisi 77
Kasılma Hızının Yükle İlişkisi 78
Kas Kasılmasının Enerji Kullanım Özellikleri 78
Kas Kasılması Sırasında Yapılan İş 78
Kas Kasılması İçin Enerji Kaynakları 79
Tüm Kasın Kasılma Özellikleri 80
İskelet Kasının Kasılma Mekanikleri 81
Fonksiyona Uymak İçin Kasın Yeniden Biçimlenmesi 82
Rigor Mortis 83

BÖLÜM 7

İskelet Kasının Uyarılması: Sinir-Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi 85
Sinir Uçlarından İskelet Kası Liflerine Uyarıların İletimi: Sinir-Kas Kavşağı 85
Sinir Uçlarından Asetilkolin Salgılanması 85
Asetilkolin Oluşumu ve Salıverilmesinin Moleküler Biyolojisi 88
Sinir-Kas Kavşağında İletimi Artıran ya da Engelleyen İlaçlar 88
Miyasteniya Gravis 89
Kas Aksiyon Potansiyeli 89
Aksiyon Potansiyelinin "Transvers Tübüller" Yoluyla Kas Lifinin İçine Yayılması 89
Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi 89
Transvers Tübül-Sarkoplazmik Retikulum Sistemi 89
Sarkoplazmik Retikulumdan Kalsiyum İyonlarının Salıverilmesi 90

BÖLÜM 8

Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması 92
Düz Kasın Kasılması 92
Düz Kas Tipleri 92
Düz Kasta Kasılmanın Mekanizması 93
Kasılmanın Kalsiyum İyonları ile Düzenlenmesi 95
Düz Kas Kasılmasının Sinirsel ve Hormonal Kontrolü 95
Düz Kasın Sinir-Kas Kavşağı 95
Düz Kasta Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri 96
Lokal Doku Faktörleri ve Hormonların Etkisi ile Aksiyon Potansiyeli Olmadan Oluşan Düz Kas Kasılması 98
Kasılmaya Neden Olan Kalsiyum İyonlarının Kaynakları: (1) Hücre Zarı ve (2) Sarkoplazmik Retikulum 99

ÜNİTE III

Kalp

BÖLÜM 9

Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının Görevleri 103
Kalp Kasının Fizyolojisi 103
Kalp Kasının Fizyolojik Anatomisi 103
Kalp Kasında Aksiyon Potansiyelleri 104
Kalp Döngüsü 106
Sistol ve Diyastol 106
Elektrokardiyogramın Kalp Döngüsü ile İlişkisi 107
Atriyumların Primer Pompa Olarak Görevi 107
Ventriküllerin Pompa Olarak Görevi 108

Kapakların İşlevi 109
Aort Basıncı Eğrisi 109
Kalp Seslerinin Kalbin Pompalama İşlevi ile İlişkisi 109
Kalbin Yaptığı İş 110
Ventrikülün Pompalama İşlevinin Şekille İrdelenmesi 110
Kalp Kasılması için Gereken Kimyasal Enerji: Kalbin Oksijen Kullanımı 111
Kalbin Pompalama İşlevinin Düzenlenmesi 111
Kalbin Pompalama İşlevinin İntrinsik Düzenlenmesi-Frank-Starling Mekanizması 111
Potasyum ve Kalsiyum İyonlarının Kalp İşlevine Etkileri 113
Sıcaklığın Kalp Üzerindeki Etkisi 114
Arter Basıncı Yükünün (Belli Bir Sınıra Kadar) Artması Kalp Debisini Azaltmaz 114

BÖLÜM 10

Kalbin Ritmik Uyarılması 116
Kalbin Özelleşmiş Uyarı ve İleti Sistemi 116
Sinüs Düğümü (Sinoatriyal Düğüm) 116
Düğümlerarası Yollar ve Kalp Uyarısının Atriyumlara Yayılması 118
A-V Düğümü ve Uyarının Atriyumlardan Ventriküllere Geciktirilerek İletilmesi 118
Ventriküllerin Purkinje Sisteminde Hızlı İleti 119
Kalp Uyarısının Ventrikül Kasında İletilmesi 119
Kalp Uyarısının Kalbe Yayılmasının Özeti 120
Kalpte Uyarılma ve İletinin Kontrolü 120
Kalbin Uyarı Odağı Olarak Sinüs Düğümü 120
Ventrikül Kasının Uyumlu Kasılmasında Purkinje Sisteminin Görevi 121
Kalp Ritminin ve Uyarı İletiminin Kalp Sinirleri Tarafından Kontrolü: Sempatik ve Parasempatik Sinirler 121

BÖLÜM 11

Normal Elektrokardiyogram 123
Normal Elektrokardiyogramın Özellikleri 123
Depolarizasyon ve Repolarizasyon Dalgaları 123
Atriyum ve Ventrikül Kasılmasının Elektrokardiyogram Dalgaları ile İlişkisi 125
Elektrokardiyogramın Voltaj ve Zaman Ayarı 125
Elektrokardiyogram Kayıt Yöntemleri 126
Kalemli Kayıt Cihazı 126
Kalp Döngüsü Esnasında Kalbin Çevresindeki İyon Akımı 126
Kısmen Depolarize Olmuş Sinsityal Bir Kalp Kası Kütlesinden Elektriksel Potansiyellerin Kaydı 126
Göğüste Kalp Etrafındaki Elektrik Akımı 126
Elektrokardiyografik Derivasyonlar 127
Üç Bipolar Ekstremite Derivasyonları 127
Göğüs Derivasyonları (Prekordiyal Derivasyonlar) 129
Büyütülmüş Ünipolar Ekstremite Derivasyonları 129

BÖLÜM 12

Kalp Kası ve Koroner Kan Akımı Bozukluklarının Elektrokardiyografi Açısından Yorumu: Vektöryel Çözümleme 131
Elektrokardiyogramın Vektöryel Çözümlemesinin İlkeleri 131
Elektrik Potansiyellerini Göstermek için Vektörlerin Kullanılması 131
Vektörün Yönünün Derece Cinsinden Belirtilmesi 131
Her Standart Bipolar Derivasyonun ve Her Ünipolar Ekstremite Derivasyonunun Ekseni 132
Değişik Derivasyonlardan Kaydedilen Potansiyellerin Vektöryel Analizi 133
Normal Elektrokardiyogramın Vektöryel Analizi 134
Ventriküllerin Depolarizasyonu Sırasında Oluşan Vektörler-QRS Kompleksi 134
Repolarizasyon Sırasında Elektrokardiyogram-T Dalgası 134
Atriyumların Depolarizasyonu-P Dalgası 136
Vektörkardiyogram 136
Ventrikül QRS'inin Ortalama Elektriksel Ekseni ve Önemi 137
Standart Derivasyon Elektrokardiyogramlarından Elektriksel Eksenin Belirlenmesi 137
Eksen Sapmasına Neden Olan Anormal Ventrikül Durumları 138
QRS Kompleksinde Anormal Voltajlara Neden Olan Durumlar 140
Standart Bipolar Ekstremite Derivasyonlarında Voltaj Artması 140
Elektrokardiyogramda Voltaj Azalması 140
Uzamış ve Karmaşık Biçimli QRS Kompleksleri 141
Kalp Hipertrofisine veya Dilatasyonuna Bağlı Uzamış QRS Kompleksleri 141
Purkinje Sistemindeki Bloklara Bağlı Uzamış QRS Kompleksleri 141
Karmaşık QRS Komplekslerine Neden Olan Durumlar 141
Zedelenme Akımı 141
Zedelenme Akımının QRS Kompleksine Etkisi 141
J Noktası-Zedelenme Akımının Analizi için Sıfır Başlangıç Potansiyeli 142
Zedelenme Potansiyelinin Nedeni Olarak Koroner İskemi 143
T Dalgası Anormallikleri 145
Depolarizasyon Dalgasının Yavaş İletilmesinin T Dalgasına Etkisi 145
Ventrikül Kasının Bazı Kısımlarında Depolarizasyonun Kısalmasına Bağlı Anormal T Dalgaları 145

BÖLÜM 13

Kardiyak Aritmiler ve Elektrokardiyografi Açısından Yorumları 147
Anormal Sinüs Ritimleri 147
Taşikardi 147
Bradikardi 147
Sinüs Aritmisi 148
Kalp Uyarılarının Kalbin Kendi İleti Yollarında Engellenmesine Bağlı Ritm Bozuklukları 148
Sinoatriyal Blok 148
Atriyoventriküler Blok 148
Tam Olmayan (İnkomplet) Atriyoventriküler Kalp Bloğu 149
Kısmi Ventriküliçi Blok-Elektriksel Değişkenlik 150
Erken Vurular 150
Atriyum Kaynaklı Erken Vurular 150
A-V Düğüm veya A-V Demet Kaynaklı Erken Vurular 150
Ventrikül Kaynaklı Erken Vurular 151
Paroksismal Taşikardi 151
Atriyum Kaynaklı Paroksismal Taşikardi 152
Ventrikül Kaynaklı Paroksismal Taşikardi 152
Ventrikül Fibrilasyonu 152
Yeniden-Giriş Olayı-Ventrikül Fibrilasyonunun Nedeni Olarak "Döngüsel Hareketler" 153
Fibrilasyonun Zincirleme Tepkime Mekanizması 153
Ventrikül Fibrilasyonunda Elektrokardiyogram 154
Ventriküllerin Elektroşok ile Defibrilasyonu 154
Defibrilasyona Yardım Amacıyla Kalbin Elle Pompalanması (Kardiyopulmoner Resusitasyon) 155
Atriyum Fibrilasyonu 155
Atriyum Flatteri 156
Kalp Durması 156

ÜNİTE IV

Dolaşım

BÖLÜM 14

Dolaşım Sistemi; Basınç, Akım ve Direncin Tıbbi Fiziği 161
Dolaşımın Fiziksel Özellikleri 161
Dolaşım Fonksiyonunun Temel Teorisi 163
Basınç, Akım ve Direnç Arasındaki İlişkiler 164
Kan Akımı 164
Kan Basıncı 166
Kan Akımına Direnç 167
Basıncın Damar Direnci ve Doku Kan Akımı Üzerine Etkileri 170

BÖLÜM 15

Damarların Gerilebilme Yeteneği, Arteryel ve Venöz Sistemlerin İşlevleri 171
Damarların Gerilebilmesi 171
Damar Uyumu (Vasküler Kapasitans; Kompliyans) 171
Arteryel ve Venöz Dolaşımların Hacim-Basınç Eğrileri 172
Arteryel Basınç Pulsasyonları 173
Basınç Nabızlarının Periferdeki Arterlere İletilmesi 174
Sistolik ve Diyastolik Basınçların Ölçümlerinde Klinik Yöntemler 175
Venler ve İşlevleri 176
Venöz Basınçlar - Sağ Atriyum Basıncı (Santral Venöz Basınç) ve Periferdeki Venöz Basınçlar 176
Venlerin Kan Depolama İşlevi 179

BÖLÜM 16

Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, İnterstisyel Sıvı ve Lenf Akımı 181
Mikrodolaşım ve Kapiller Sistemin Yapısı 181
Kapillerde Kan Akımı-Vazomosyon 182
Kapiller Sistemin Ortalama Fonksiyonu 183
Kan ve İnterstisyel Sıvı Arasında Besinlerin ve Diğer Maddelerin Değişimi 183
Kapiller Membrandan Difüzyon 183
İnterstisyum ve İnterstisyel Sıvı 184
Kapillerden Sıvı Filtrasyonu Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Basınçlar ile Kapiller Filtrasyon Sabiti Tarafından Belirlenir 185
Kapiller Hidrostatik Basınç 186
İnterstisyel Sıvı Hidrostatik Basıncı 187
Plazma Kolloid Ozmotik Basıncı 188
İnterstisyel Sıvının Kolloid Ozmotik Basıncı 188
Kapiller Membrandan Sıvı Hacmi Değişimi 189
Kapiller Değişimde Starling Dengesi 189
Lenfatik Sistem 190
Vücudun Lenf Kanalları 190
Lenf Yapımı 191
Lenf Akım Hızı 192
İnterstisyel Sıvı Protein Konsantrasyonu, İnterstisyel Sıvı Hacmi ve İnterstisyel Sıvı Basıncının Kontrolünde Lenfatik Sistemin Rolü 193

BÖLÜM 17

Kan Akımının Dokular Tarafından Yerel ve Hümoral Kontrolü 195
Dokunun Gereksinimine Göre Kan Akımının Yerel Kontrolü 195
Kan Akımının Kontrol Mekanizması 196
Yerel Kan Akımının Akut Kontrolü 196
Kan Akımının Uzun Süreli Kontrolü 200
Kollateral Dolaşımın Gelişimi-Uzun Süreli Lokal Kan Akımı Düzenleme Fenomeni 201
Dolaşımın Hümoral Düzenlenmesi 201
Vazokonstriktör Ajanlar 201
Vazodilatör Ajanlar 202
İyonların ve Diğer Kimyasal Faktörlerin Vasküler Kontroldeki Rolleri 202

BÖLÜM 18

Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi ve Arteryel Basıncın Hızlı Kontrolü 204
Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi 204
Otonom Sinir Sistemi 204
Arter Basıncının Hızlı Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü 208
Kas Egzersizi ve Diğer Stres Tiplerinde Arteryel Basıncın Artışı 208
Normal Arter Basıncının Sürdürülmesinde Refleks Mekanizmalar 209
Merkezi Sinir Sistemi İskemik Yanıtı-Beyin Kan Akımındaki Azalmaya Yanıt Olarak Arter Basıncının Beynin Vazomotor Merkezi Tarafından Kontrolü 212
Arter Basıncının Sinirsel Kontrolünün Özel Durumları 213
Kalp Debisi ve Arter Basıncının Artmasında İskelet Kasları ve Sinirlerinin Rolü 213
Arter Basıncındaki Solunum Dalgaları 214
Arter Basıncında "Vazomotor" Dalgalar-Basınç Refleksi Kontrol Sistemlerinin Salınımları 214

BÖLÜM 19

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesi ve Hipertansiyonda Böbreklerin Baskın Rolü: Basınç Kontrolünde Entegre Sistem 216
Arter Basıncının Kontrolünde Böbrek-Vücut Sıvısı Sistemi 216
Arter Basıncı Kontrolünün Temel Mekanizmalarından Basınç Diürezinin Nicel Olarak İncelenmesi 217
Kronik Hipertansiyon (Yüksek Kan Basıncı): Böbrek Sıvı Atımında Bozulmaya Bağlıdır 220
Renin-Anjiyotensin Sistemi: Basınç Kontrolü ve Hipertansiyondaki Rolü 223
Renin-Anjiyotensin Sisteminin Bölümleri 223
Anjiyotensin ile İlgili Hipertansiyon Tipleri: Renin-Salgılayan Tümör veya Anjiyotensin II İnfüzyonuna Bağlı Hipertansiyon 226
Hacim-Yükleme ve Vazokonstriksiyon Kombinasyonu ile Oluşan Diğer Hipertansiyon Tipleri 227
"Primer (Esansiyel) Hipertansiyon" 228
Arter Basıncının Entegre ve Çok Aşamalı Olarak Düzenlenmesinin Özeti 230

BÖLÜM 20

Kalp Debisi, Venöz Dönüş ve Bunların Düzenlenmeleri 232
Kalp Debisinin Dinlenimdeki ve Etkinlik Sırasındaki Normal Değerleri 232
Kalp Debisinin Venöz Dönüş Tarafından Kontrolü-Kalbin Frank-Starling Mekanizmasının Rolü 232
Kalp Debisinin Düzenlenmesi Vücuttaki Tüm Bölgesel Doku Kan Akımı Düzenlenmelerinin Toplamıdır-Bölgesel Kan Akımının Çoğunu Vücut Metabolizması Düzenler 233
Kalbin Ulaşabileceği Kardiyak Debi Sınırlıdır 234
Kalp Debisinin Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü Nedir? 235
Patolojik Olarak Yüksek ve Düşük Kalp Debileri 236
Azalmış Toplam Perifer Direncinde Azalma Nedeniyle Oluşan Yüksek Kalp Debisi 236
Düşük Kalp Debisi 237
Kalp Debisi Düzenlenmesinin Daha Nicel Analizi 237
Nicel Analizlerde Kullanılan Kalp Debisi Eğrileri 237
Venöz Dönüş Eğrileri 238
Eş zamanlı Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Eğrilerinin Kullanılmasıyla Kalp Debisinin ve Sağ Atriyum Basıncının Analizi 241
Kalp Debisini Ölçme Yöntemleri 243
Elektromanyetik veya Ultrasonik Akım Ölçerler ile Ölçülen Nabızlı Kalp Debisi 243
Kalp Debisinin Oksijen Fick İlkesi Kullanılarak Ölçülmesi 244
Kalp Debisi Ölçümünde İndikatör Seyreltme Yöntemi 244

BÖLÜM 21

Egzersizde Kas Kan Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı 246
İskelet Kaslarında Kan Akımı ve Egzersiz Sırasında Düzenlenmesi 246
Kaslarda Kan Akımının Hızı 246
İskelet Kaslarında Kan Akımının Kontrolü 247
Egzersiz Sırasında Dolaşımın Yeniden Düzenlenmesi 247
Koroner Dolaşım 249
Koroner Kan Akımının Fizyolojik Anatomisi 249
Normal Koroner Kan Akımı 249
Koroner Kan Akımının Kontrolü 250
Kalp Kası Metabolizmasının Özel Nitelikleri 251
İskemik Kalp Hastalığı 252
Akut Koroner Tıkanmayı İzleyen Ölümün Nedenleri 253
Akut Miyokard İnfarktüsünün İyileşme Aşamaları 254
Miyokard İnfarktüsünün İyileşmesinden Sonra Kalbin İşlevi 255
Koroner Kalp Hastalığında Ağrı 255
Koroner Hastalığının Cerrahi Tedavisi 256

BÖLÜM 22

Kalp Yetmezliği 258
Kalp Yetmezliğinde Dolaşım Dinamikleri 258

Orta Derecede Kalp Yetmezliğinin Akut Etkileri 258
Yetmezliğin Kronik Evresi - Kalp Debisini Kompanse Etmede Sıvı Tutulması 259
Akut Kalp Yetmezliği Sonrası Oluşan Değişikliklerin Özeti- "Kompanse Kalp Yetmezliği" 260
Ağır Kalp Yetmezliğinin Dinamiği - Dekompanse Kalp Yetmezliği 260
Tek Taraflı Sol Kalp Yetmezliği 262
Düşük Debili Kalp Yetmezliği-Kardiyojenik Şok 262
Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Ödem 263
Kalp Yedeği 264
Kalp Yetmezliğinin Analizi için Nicel Çizim Yöntemi 265

BÖLÜM 23

Kalp Kapakları ve Kalp Sesleri; Kapak Bozuklukları ve Doğumsal Kalp Hastalıklarının Dinamiği 269

Kalp Sesleri 269
Normal Kalp Sesleri 269
Kapak Lezyonları 271
Valvüler Kalp Hastalığında Anormal Dolaşım Dinamiği 272
Aort Stenozu ve Aort Yetmezliğinde Dolaşım Dinamiği 272
Mitral Stenozu ve Mitral Regürjitasyonunun Dinamiği 273
Kapak Lezyonu Olan Hastalarda Egzersiz Sırasındaki Dolaşım Dinamiği 273
Doğumsal Kalp Defektlerinde Anormal Dolaşım Dinamiği 274
Patent Duktus Arteriyozus-Soldan Sağa Şant 274
Fallot Tetralojisi - Sağdan - Sola Şant 275
Konjenital Anomalilerin Nedeni 276
Kalp Cerrahisi Sırasında Vücut Dışı (Ekstrakorporal) Dolaşımın Kullanılması 276
Valvüler ve Konjenital Kalp Hastalıklarında Kalp Hipertrofisi 276

BÖLÜM 24

Dolaşım Şoku ve Şok Tedavisinin Fizyolojisi 278

Şokun Fizyolojik Nedenleri 278
Kalp Debisi Azalmasına Bağlı Dolaşım Şoku 278
Kalp Debisi Azalmaksızın Oluşan Dolaşım Şoku 278
Dolaşım Şokunda Arteryel Basınca Ne Olur? 279
Nedeni Ne Olursa Olsun Dolaşım Şokunun Son Evresi Doku Harabiyetidir 279
Şokun Evreleri 279
Hipovolemi Nedeniyle Oluşan Şok-Hemorajik Şok 279
Kaybedilen Kan Hacminin Kalp Debisi ve Arteryel Basınçla İlişkisi 279
İlerleyici ve İlerleyici Olmayan Hemorajik Şok 280
Geridönüşümsüz Şok 284
Plazma Kaybına Bağlı Hipovolemik Şok 284
Travmaya Bağlı Hipovolemik Şok 285
Nörojenik Şok-Vasküler Kapasitenin Artması 285
Anafilaktik Şok ve Histamin Şoku 285
Septik Şok 286
Şokta Tedavinin Fizyolojisi 286
Yerine Koyma Tedavisi 286
Şokun Sempatomimetik İlaçlarla Tedavisi - Bazen Yararlı, Bazen Değildir 287
Diğer Tedaviler 287
Dolaşımın Durması 287
Dolaşımın Durmasının Beyne Etkisi 287

ÜNİTE V

Böbrekler ve Vücut Sıvıları

BÖLÜM 25

Vücut Sıvı Bölmeleri: Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılar; Hücrelerarası Sıvı ve Ödem 291

Sıvı Alınması ve Atılması Sabit Koşullarda Dengede Olmalıdır 291
Alınan Günlük Su Miktarı 291
Vücut Suyunun Günlük Kaybı 291
Vücut Sıvı Bölmeleri 292
Hücreiçi (İntraselüler) Sıvı Bölmesi 293
Hücreiçi (Ekstraselüler) Sıvı Bölmesi 293
Kan Hacmi 293
Hücredışı ve Hücreiçi Sıvıların Bileşimler 293
Hücrelerarası Sıvı ve Plazmanın İyon Bileşimleri Benzerdir 293
Hücreiçi Sıvısının Önemli Bileşenleri 295
Çeşitli Vücut Sıvı Bölmelerinde Sıvı Hacimlerinin Ölçümü: İndikatör-Seyreltme Kuralı 295
Özel Vücut Sıvı Bölmelerinin Hacimlerinin Belirlenmesi 295
Hücreiçi ve Hücredışı Sıvılar Arasında Sıvı Değişimi ve Ozmotik Dengenin Düzenlenmesi 296
Ozmoz ve Ozmotik Basıncın Temel İlkeleri 296
Hücreiçi ve Hücredışı Sıvılar Arasında Ozmotik Dengenin Korunması 298
Anormal Durumlarda Hücreiçi ve Hücredışı Sıvıların Ozmolalitesi ve Hacimleri 299
Hücredışı Sıvısına Izotonik Tuz Çözeltisi Eklenmesinin Etkileri 299
Beslenme Amacı ile Verilen Glikoz ve Diğer Solüsyonlar 301
Sıvı Hacminin Düzenlenmesinde Klinik Bozukluklar: Hiponatremi ve Hipernatremi 301
Hiponatremi Nedenleri: Su Fazlalığı veya Sodyum Kaybı 301
Hipernatremi Nedenleri: Su Kaybı veya Sodyum Fazlalığı 302
Ödem: Dokularda Aşırı Sıvı Toplanması 302
Hücreiçi Ödem 302
Hücredışı Ödem 302

Ekstraselüler Ödem Nedenlerinin Özeti 303
Normal Koşullarda Ödemi Engelleyen Güvenlik Faktörleri 304
Vücudun "Potansiyel Boşluklarındaki Sıvılar" 305

BÖLÜM 26

Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomerüler Filtrasyon, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü 307
Homeostazda Böbreklerin Çoklu İşlevi 307
Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi 308
Böbreklerin ve Üriner Yolların Genel Organizasyonu 308
Böbreğin Kanlanması 309
Böbreğin İşlevsel Birimi Nefrondur 310
İşeme 311
Mesanenin Fizyolojik Anatomisi ve Sinir Bağlantıları 311
Mesanenin İnervasyonu 312
İdrarın Böbrekten Üreterler Aracılığı ile Mesaneye Taşınması 312
Mesanenin Dolması ve Mesane Duvar Gerimi; Sistometrogram 312
İşeme Refleksi 313
İşemenin Beyin Tarafından Kolaylaştırılması veya Baskılanması 313
İşeme Bozuklukları 313
Glomerüler Filtrasyon, Tübüler Geriemilim ve Tübüler Sekresyon Sonucu İdrar Oluşumu 314
Farklı Maddelerin Filtrasyon, Geriemilim ve Sekresyonu 315
Glomerüler Filtrasyon–İdrar Oluşumunda İlk Basamak 316
Glomerüler Filtratın Bileşimi 316
GFR, Böbrek Plazma Akımının Yaklaşık Yüzde 20'si Kadardır 316
Glomerül Kapiller Membranı 316
Glomerüler Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler 317
Glomerüler Kapiller Filtrasyon Katsayısının (Kf) Artması GFR'yi Artırır 318
Bowman Kapsülünde Hidrostatik Basıncın Artması GFR'yi Azaltır 318
Glomerüler Kapiller Kolloid Ozmotik Basıncının Artması GFR'yi Azaltır 318
Glomerüler Kapiller Hidrostatik Basıncın Artması GFR'yi Artırır 319
Böbrek Kan Akımı 320
Böbrek Kan Akımı ve Oksijen Tüketimi 320
Böbrek Kan Akımını Belirleyen Faktörler 320
Böbrek Korteksinin Kan Akımı ile Karşılaştırıldığında Böbrek Medullasının Vaza Rektasında Kan Akımı Çok Düşüktür 321
Böbrek Kan Akımının ve Glomerüler Filtrasyonun Fizyolojik Kontrolü 321
Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu GFR'yi Azaltır 321
Böbrek Dolaşımının Hormonal ve Otakoid Kontrolü 322
Böbrek Kan Akımının ve GFR'nin Otoregülasyonu 323
Aşırı Renal İtrah Değişikliklerinin Önlenmesinde GFR Otoregülasyonunun Önemi 323
GFR Otoregülasyonunda Tübüloglomerüler Geribildirimin Rolü 323
GFR'nin ve Böbrek Kan Akımının Miyojenik Otoregülasyonu 325
Böbrek Kan Akımını ve GFR'yi Artıran Diğer Faktörler: Yüksek Protein Alımı ve Kan Glikozunun Artması 325

BÖLÜM 27

Böbreklerde İdrar Oluşumu: II. Glomerüler Filtratın Tübüllerde İşlenmesi 327
Böbrek Tübülleri Tarafından Geriemilim ve Salgılama 327
Tübüler Geriemilim Seçicidir ve Miktar Olarak Fazladır 327
Tübüler Geriemilim Pasif ve Aktif Mekanizmaları Kapsar 328
Aktif Taşınma 328
Ozmoz ile Su Geriemilimi Başlıca Sodyum Geriemilimi ile Eşleşir 332
Pasif Difüzyonla Klorür, Üre ve Diğer Maddelerin Geriemilimi 332
Nefronun Değişik Kısımları Boyunca Geriemilim ve Sekresyon 333
Proksimal Tübülde Geriemilim 333
Henle Kıvrımından Çözünmüş Madde ve Su Taşınması 334
Distal Tübül 336
Distal Tübülün Son Kısımları ve Kortikal Toplayıcı Tübül 336
Medüller Toplayıcı Kanal 337
Değişik Çözünmüş Maddelerin Değişik Tübül Bölgelerindeki Yoğunluklarının Özeti 338
Tübüler Geriemilimin Düzenlenmesi 339
Glomerülotübüler Denge-Artan Tübüler Yüke Yanıt Olarak Tübüllerin Geriemilim Hızını Artırma Yeteneği 339
Peritübüler Kapiller ve Böbrek Hücrelerarası Sıvısının Fiziksel Kuvvetleri 339
Arteryel Basıncın Çıkarılan İdrar Hacmine Etkisi: Basınç-Natriürezi ve Basınç-Diürezi Mekanizmaları 341
Tübüler Geriemilimin Hormonlar Tarafından Kontrolü 342
Sempatik Sinir Sisteminin Uyarılması Sodyum Geriemilimini Artırır 343
Böbrek Fonksiyonlarını Ölçmek İçin Klirens Yöntemlerinin Kullanılması 343
İnülin Klirensi GFR Hesaplanmasında Kullanılabilir 344
Kreatinin Klirensi ve Plazma Kreatinin Konsantrasyonu GFR Tayininde Kullanılabilir 344
PAH Klirensi Böbrek Plazma Akımını Ölçmede Kullanılabilir 345
Filtrasyon Fraksiyonu, GFR'nin Böbrek Plazma Akımına Bölünmesi ile Hesaplanır 346
Böbrek Klirenslerinden Tübüler Geriemilimin veya Sekresyonun Hesaplanması 346

BÖLÜM 28

Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi 348

Böbrek Fazla Suyu Dilüe İdrar Oluşturarak Atar 348
Antidiüretik Hormon İdrar Konsantrasyonunu Kontrol Eder 348
Sulandırılmış İdrar Çıkarılmasının Renal Mekanizmaları 349
Böbrekler Konsantre İdrar Oluşturarak Suyun Vücutta Tutulmasını Sağlarlar 350
Zorunlu İdrar Hacmi 350
Konsantre İdrar Atılması İçin Gerekenler-Yüksek ADH Düzeyleri ve Hiperozmotik Renal Medulla 350
Zıt Akım Mekanizması Hiperozmotik Bir Renal Medulla İnterstisyumu Oluşturur 351
Konsantre İdrar Çıkarılmasında Toplayıcı Kanallar ve Distal Tübülün Rolü 352
Ürenin Renal Medulla İnterstisyumunun Hiperozmotik Olmasına ve Konsantre İdrar Oluşumuna Katkısı 353
Vaza Rektadaki Ters Akım Değişimi Renal Medullanın Hiperozmolaritesini Korur 354
İdrarı Konsantre Etme Mekanizması ve Tübüllerin Farklı Segmentlerinde Ozmolarite Değişikliklerinin Özeti 355
Böbreklerde İdrarın Yoğunlaştırılması ve Sulandırılmasının Hesaplanması: "Serbest Su" ve Ozmolar Klirensler 357
İdrarın Yoğunlaştırılması ile İlgili Bozukluklar 357
Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolü 358
Plazma Sodyum Konsantrasyonundan Plazma Ozmolaritesinin Tayini 358
Ozmoreseptör-ADH Geribildirim Sistemi 358
Hipotalamusun Supraoptik ve Paraventriküler Çekirdeklerinde ADH Sentezi ve Arka Hipofizden ADH Serbestlenmesi 359
Azalmış Arteryel Basınç ve/veya Azalmış Kan Hacmi Tarafından ADH Serbestlenmesinin Kardiyovasküler Refleks ile Uyarım 360
ADH Sekresyonunu Uyarmada Kardiyovasküler Reflekslerin ve Ozmolaritenin Nicel Önemi 360
ADH Salgılanması İçin Diğer Uyaranlar 360
Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Susamanın Rolü 361
Merkezi Sinir Sistemi Susama Merkezleri 361
Susama İçin Uyaranlar 361
Su İçmenin Ozmolar Uyarımı İçin Eşik Değer 362
Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Ozmoreseptör-ADH ve Susama Mekanizmalarının Birlikte Yanıtları 362
Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Anjiyotensin II ve Aldosteronun Rolü 362
Ekstraselüler Sıvı Sodyum Konsantrasyonunun ve Hacminin Kontrolünde Tuz-İştahı Mekanizması 363

BÖLÜM 29

Potasyum, Kalsiyum, Fosfat ve Magnezyumun Böbrek Tarafından Düzenlenmesi; Ekstraselüler Sıvı Hacmi ve Kan Hacminin Kontrolünde Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması 365

Potasyum Atımı ve Ekstraselüler Sıvıda Potasyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi 365
Potasyumun Vücutta Dağılımının Düzenlenmesi 366
Böbrekten Potasyum Atımına Genel Bir Bakış 367
Distal Tübüllerin İleri Bölümleri ve Kortikal Toplayıcı Kanallardaki Esas Hücrelerde Potasyum Sekresyonu 367
Potasyum Sekresyonunu Düzenleyen Faktörlerin Özeti: Plazma Potasyum Konsantrasyonu, Aldosteron, Tübüler Akım Hızı ve Hidrojen İyon Konsantrasyonu 368
Renal Kalsiyum Atımı ve Ekstraselüler Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü 371
Kalsiyum Atımının Böbrekler Tarafından Kontrolü 372
Böbrekler Tarafından Fosfat Atımının Düzenlenmesi 372
Renal Magnezyum Atımı ve Ekstraselüler Magnezyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü 373
Ekstraselüler Sıvının Kontrolü İçin Renal Mekanizmaların Birlikte Çalışması 373
Sodyum ve Su Atımını Düzenleyen Kontrol Mekanizmaları 373
Sodyumun Atımı Glomerüler Filtrasyon veya Tübüler Sodyum Reabsorpsiyon Hızlarındaki Değişiklikler Tarafından Kontrol Edilir 374
Vücut Sodyum ve Sıvı Dengesinin Korunmasında Basınç Natriürezinin ve Basınç Diürezinin Önemi 374
Basınç Natriürezi ve Diürezi, Vücut Sıvı Hacimlerini ve Arteryel Basıncı Düzenlemede Görev Alan Renal-Vücut Sıvı Geribildirim Sisteminin Anahtar Elemanlarıdır 375
Kan Hacmi ve Ekstraselüler Sıvı Hacmi Düzenlenmesinin İnce Ayarı 376
Ekstraselüler Sıvının İnterstisyel Alanlar ve Damar Sistemi Arasında Dağılımı 376
Sinirsel ve Hormonal Faktörler Renal-Vücut Sıvısı Geribildirim Kontrolünün Etkinliğini Artırır 377
Renal Atımın Sempatik Sinir Sistemi ile Kontrolü: Arteryel Baroreseptör ve Düşük-Basınç Gerim Reseptör Refleksleri 377
Renal Atımın Kontrolünde Anjiyotensin II'nin Rolü 377
Renal Atımın Kontrolünde Aldosteronun Rolü 378
Renal Su Atımının Kontrolünde ADH'nın Rolü 379
Renal Atımın Kontrolünde Atriyal Natriüretik Peptidin Rolü 379
Sodyum Alımındaki Değişikliklere Verilen Yanıtlar 380
Kan Hacmi ve Ekstraselüler Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olan Durumlar 380

Kalp Hastalıklarının Neden Olduğu Artmış Kan Hacmi ve Ekstraselüler Sıvı Hacmi 380
Artmış Dolaşım Kapasitesinin Neden Olduğu Kan Hacmi Artışı 380
Ekstraselüler Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olan Fakat Kan Hacminin Normal Olduğu Durumlar 381
Nefrotik Sendrom-İdrarla Plazma Proteinlerinin Kaybı ve Böbreklerin Sodyum Tutması 381
Karaciğer Sirozu-Karaciğerde Plazma Proteinleri Sentezinin Azalması ve Böbrekler Tarafından Sodyum Tutulması 381

BÖLÜM 30

Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi 383
Hidrojen İyon Konsantrasyonu Hassas Olarak Düzenlenmektedir 383
Asit ve Bazlar - Tanımları ve Anlamları 383
Hidrojen İyon Konsantrasyonundaki Değişimlere Karşı Savunma: Tamponlar, Akciğerler ve Böbrekler 384
Vücut Sıvılarında Hidrojen İyonlarının Tamponlanması 385
Bikarbonat Tampon Sistemi 385
Bikarbonat Tampon Sisteminin Nicel Dinamiği 385
Fosfat Tampon Sistemi 387
Proteinler: Önemli İntraselüler Tamponlar 387
İzohidrik Kural: Ortak Bir Solüsyondaki Tüm Tamponlar Aynı Hidrojen İyon Konsantrasyonu ile Dengededir 388
Asit-Baz Dengesinde Solunumsal Düzenleme 388
CO_2'in Akciğerler Yoluyla Uzaklaştırılması Metabolik CO_2 Oluşumunu Dengeler 388
Artan Alveoler Ventilasyon, Ekstraselüler Sıvı Hidrojen İyon Konsantrasyonunu Azaltır ve pH'yı Yükseltir 388
Artan Hidrojen İyon Konsantrasyonu Alveoler Ventilasyonu Uyarır 389
Asit-Baz Dengesinin Böbrekler Tarafından Kontrolü 390
Böbrek Tübüllerinden Hidrojen İyonlarının Salgılanması ve Bikarbonat İyonlarının Geriemilimi 390
Hidrojen İyonları Tübüllerin Başlangıç Bölümlerinde Sekonder Aktif Transport ile Salgılanır 391
Filtre Edilen Bikarbonat İyonları Tübüllerdeki Hidrojen İyonları ile Etkileşim Sonucu Geriemilirler 391
Distal Tübüllerin Son Bölümleri ve Toplayıcı Kanallardaki İnterkale Hücrelerde Hidrojen İyonlarının Primer Aktif Sekresyonu 392
Fazla Hidrojen İyonlarının Tübüllerde Fosfat ve Amonyak Tamponları ile Birleşmesi—Yeni Bikarbonat İyonlarının Oluşumu İçin Bir Mekanizma 392
Fazla Hidrojeni İdrara Taşıyan ve Yeni Bikarbonat Oluşturan Fosfat Tampon Sistemi 393
Amonyak Tampon Sistemi Tarafından Fazla Hidrojen İyonu Atılması ve Yeni Bikarbonat Oluşumu 393
Böbrekte Asit-Baz İtrahının Hesaplanması 394
Renal Tübüler Hidrojen İyon Sekresyonun Düzenlenmesi 395
Asidozun Renal Düzeltilmesi-Hidrojen İyon Atımının Artışı ve Ekstraselüler Sıvıya Bikarbonat İyonu İlavesi 396
Asidoz Böbrek Tübül Sıvısındaki HCO_3^-/H^+ Oranını Azaltır 396
Alkalozun Renal Yolla Düzeltilmesi-Hidrojen İyonlarının Tübüler Sekresyonunda Azalma ve Biyokarbonat İyonlarının Atımında Artma 396
Alkaloz Böbrek Tübül Sıvısındaki HCO_3^-/H^+ Oranını Artırır 396
Asit-Baz Dengesi Bozukluklarının Klinik Nedenleri 397
Azalan Ventilasyon ve Artan Pco_2 Nedeniyle Oluşan Solunumsal Asidoz 397
Solunumsal Alkaloz Ventilasyonun Artması ve Pco_2'nin Azalması Sonucunda Oluşur 397
Metabolik Asidoz Ekstraselüler Sıvı Bikarbonat Konsantrasyonunun Azalması Sonucunda Oluşur 397
Asidoz veya Alkaloz Tedavisi 398
Asit-Baz Bozukluklarının Analizi ve Klinik Ölçümleri 398
Karışık Asit-Baz Bozuklukları ve Tanı için Asit-Baz Nomogramının Kullanımı 399
Asit-Baz Bozukluklarının Tanısında Anyon Farkının Kullanılması 400

BÖLÜM 31

Böbrek Hastalıkları ve Diüretikler 402
Diüretikler ve Etki Mekanizmaları 402
Ozmotik Diüretikler Tübüler Sıvıda Ozmotik Basıncı Artırarak Su Reabsorpsiyonunu Azaltırlar 402
"Henle Kıvrımı" Diüretikleri Henle'nin Kalın Çıkan Kolunda Aktif Sodyum-Klorür-Potasyum Reabsorpsiyonunu Azaltır 403
Tiazid Diüretikler Distal Tübüllerin Başlangıcında Sodyum-Klorür Geriemilimini İnhibe Ederler 404
Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Proksimal Tübüllerde Sodyum-Bikarbonat Geriemilimini Bloke Ederler 404
Aldosteronun Yarışmalı İnhibitörleri Kortikal Toplayıcı Tübüllerde Sodyum Geriemilimini ve Potasyum Sekresyonunu Azaltır 404
Toplayıcı Tübüllerdeki Sodyum Kanallarını Bloke Eden Diüretikler Sodyum Geriemilimini Azaltır 404
Böbrek Hastalıkları 404
Akut Böbrek Yetmezliği 404
Böbrekte Kan Akımı Azalması Sonucu Oluşan Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği 405
Böbrekteki Anomalilerin Neden Olduğu İntrarenal Akut Böbrek Yetmezliği 405
Alt Üriner Kanalın Anomalilerinin Neden Olduğu Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği 406
Akut Böbrek Yetmezliğinin Fizyolojik Etkileri 406
Kronik Böbrek Yetmezliği: Fonksiyonel Nefronların Sayısında Geridönüşümsüz Azalma 406
Son-Dönem Böbrek Hastalığına Yol Açan Kronik Böbrek Yetmezliğinin Kısır Döngüsü 407
Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Böbrek Damarlarının Hasarı 408

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Glomerüllerin Hasarı—Glomerülonefrit 408
Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Böbrek İnterstisyum Hasarı—Piyelonefrit 409
Nefrotik Sendrom-Artmış Glomerüler Geçirgenlik Sonucunda İdrarla Protein Atılması 409
Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nefron Fonksiyonu 409
Böbrek Yetmezliğinin Vücut Sıvılarına Etkisi-Üremi 411
Hipertansiyon ve Böbrek Hastalığı 412
Özgül Tübül Bozuklukları 413
Böbrek Yetmezliğinin Yapay Böbrek ile Diyaliz Yapılarak Tedavisi 414

ÜNİTE VI
Kan Hücreleri, Bağışıklık ve Kan Pıhtılaşması

BÖLÜM 32
Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi 419
Alyuvarlar (Eritrositler) 419
Alyuvarların Üretimi 420
Hemoglobin Yapımı 424
Demir Metabolizması 425
Alyuvarların Yaşam Süresi ve Yıkımı 426
Anemiler 426
Aneminin Dolaşım Sistemi İşlevine Etkileri 427
Polisitemi 427
Polisiteminin Dolaşım Sistemi İşlevine Etkisi 428

BÖLÜM 33
Vücudun Enfeksiyona Direnci: I. Lökositler, Granülositler, Monosit-Makrofaj Sistemi ve İnflamasyon 429
Lökositler (Akyuvarlar) 429
Lökositlerin Genel Özellikleri 429
Akyuvarların Oluşumu 430
Akyuvarların Yaşam Süresi 431
Enfeksiyonlara Karşı Korunmada Nötrofiller ve Makrofajlar 431
Fagositoz 431
Monosit-Makrofaj Hücre Sistemi (Retiküloendotelyal Sistem) 432
İnflamasyon: Nötrofil ve Makrofajların Rolü 434
İnflamasyon 434
İnflamasyon Sırasında Makrofaj ve Nötrofil Yanıtları 434
Eozinofiller 436
Bazofiller 436
Lökopeni 436
Lösemiler 437
Löseminin Vücuttaki Etkileri 437

BÖLÜM 34
Vücudun Enfeksiyona Direnci: II. Bağışıklık ve Alerji 439
Doğal Bağışıklık 439
Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık 439
Edinsel Bağışıklığın Temel Tipleri 440
Edinsel Bağışıklığın Her İki Türü de Antijenler Tarafından Başlatılır 440
Lenfositler Edinsel Bağışıklıktan Sorumludur 440
T ve B Lenfositlerin İşlenmesi 440
T Lenfositleri ve B Lenfosit Antikorları Antijenlerini Çok Özgül Olarak Tanır-Lenfosit Klonlarının Rolü 442
Çok Sayıda Lenfosit Klonunun Kökeni 442
B Lenfosit Sisteminin Özgül Nitelikleri-Hümoral Bağışıklık ve Antikorlar 443
T Lenfosit Sisteminin Özgül Nitelikleri-Aktif T Hücreleri ve Hücresel Bağışıklık 446
T Hücre Tipleri ve Bunların Farklı İşlevleri 446
Edinsel Bağışıklık Sisteminin Kişinin Kendi Dokularına Karşı Toleransı-Timusta ve Kemik İliğindeki Önişlenmenin Rolü 448
Antijenlerin Enjeksiyonu ile Aşılama 448
Pasif Bağışıklık 449
Alerji ve Aşırı Duyarlılık 449
Aktif T Hücrelerinin Yol Açtığı Alerji: Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu 449
IgE Antikorları Fazla Olan "Alerjik" Kişilerdeki Alerjiler 449

BÖLÜM 35
Kan Grupları; Transfüzyon; Doku ve Organ Transplantasyonu 451
Antijen Özelliği Kanda İmmün Reaksiyonlarına Yol Açar 451
O-A-B Kan Grupları 451
A ve B Antijenleri- Aglütinojenler 451
Aglütininler 452
Transfüzyon Reaksiyonlarında Aglütinasyon Süreci 452
Kan Grubu Tayini 453
Rh Kan Grupları 453
Rh İmmün Yanıtı 453
Kan Uyuşmazlığına Bağlı Transfüzyon Reaksiyonları 454
Doku ve Organ Nakli 455
Nakledilen Dokuda İmmün Reaksiyonu Yenme Çabaları 455

BÖLÜM 36
Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması 457
Hemostazdaki Olaylar 457
Damar Spazmı 457
Trombosit Tıkacı Oluşumu 457
Yırtılan Damarda Kan Pıhtılaşması 458
Fibröz Organizasyon ya da Pıhtının Eritilmesi 458

Pıhtılaşma Mekanizması 459
Protrombinin Trombine Dönüşümü 459
Fibrinojenin Fibrine Dönüşümü-Pıhtı Oluşumu 460
Pıhtı Oluşumunun Kısır Döngüsü 460
Pıhtılaşmanın Başlaması: Protrombin Aktivatörünün Yapımı 461
Normal Damar Sisteminde Pıhtılaşmanın Önlenmesi, İntravasküler Antikoagülanlar 463
Kan Pıhtısının Erimesi-Plazmin 464
İnsanda Aşırı Kanamaya Neden Olan Durumlar 464
K Vitamini Eksikliğine Bağlı Protrombin, Faktör VII, Faktör IX ve Faktör X Azalması 464
Hemofili 465
Trombositopeni 465
İnsanda Tromboembolik Durumlar 465
Femoral Venöz Tromboz ve Yaygın Pulmoner Emboli 466
Yaygın Damariçi Pıhtılaşma 466
Klinik Kullanımda Antikoagülanlar 466
İntravenöz Antikoagülan Olarak Heparin 466
Antikoagülan Olarak Kumarinler 466
Kanın Vücut Dışında Pıhtılaşmasının Önlenmesi 466
Kan Pıhtılaşma Testleri 467
Kanama Zamanı 467
Pıhtılaşma Zamanı 467
Protrombin Zamanı 467

ÜNİTE VII

Solunum

BÖLÜM 37

Akciğer Ventilasyonu 471
Akciğer Ventilasyonunun Mekaniği 471
Akciğerleri Genişleten ve Daraltan Kaslar 471
Akciğerlerde Havanın İçe ve Dışa Hareketi—Buna Neden Olan Basınçlar 472
Akciğer Genişlemesi Üzerine Göğüs Kafesinin Etkisi 474
Akciğer Hacim ve Kapasiteleri 475
Akciğer Hacim Değişikliklerinin Kaydedilmesi—Spirometri 475
Akciğer Fonksiyonlarının İncelenmesinde Kullanılan Kısaltma ve Simgeler 476
Fonksiyonel Rezidüel Kapasite, Rezidüel Hacim ve Toplam Akciğer Kapasitesi Tayinleri—Helyum Dilüsyon Yöntemi 476
Soluk Hacmi ve Solunum Hızının Çarpımından Dakikada Hacminin Hesaplanması 477
Alveoler Ventilasyon 477
"Ölü Boşluk" ve Alveoler Ventilasyon Üzerine Etkisi 477
Alveoler Ventilasyon Hızı 478
Solunum Yollarının Fonksiyonları 478
Trakea, Bronşlar ve Bronşiyoller 478
Burnun Normal Solunum Fonksiyonları 480

BÖLÜM 38

Pulmoner Dolaşım, Pulmoner Ödem, Plevra Sıvısı 483
Pulmoner Dolaşım Sisteminin Fizyolojik Anatomisi 483
Pulmoner Sistemdeki Basınçlar 483
Akciğerlerin Kan Hacmi 484
Akciğerlerde Kan Akımı ve Dağılımı 485
Bölgesel Pulmoner Kan Akımı Üzerine Akciğerlerdeki Hidrostatik Basınç Farklarının Etkisi 485
Pulmoner Kan Akımının 1., 2. ve 3. Bölgeleri 485
Ağır Egzersizde Kalp Debisindeki Artışın Pulmoner Arteryel Basınç ve Pulmoner Kan Akımı Üzerine Etkisi 486
Sol Kalp Yetmezliğinin Bir Sonucu Olarak Sol Atriyum Basıncı Yükseldiğinde Pulmoner Dolaşımın Fonksiyonu 487
Pulmoner Kapiller Dinamiği 487
Akciğerlerde Kapiller Sıvı Değişimi ve Pulmoner İnterstisyel Sıvı Dinamiği 487
Pulmoner Ödem 488
Plevra Boşluğundaki Sıvılar 489

BÖLÜM 39

Gaz Değişiminin Fiziksel İlkeleri; Solunum Zarlarında Oksijen ve Karbon Dioksit Difüzyonu 491
Gaz Difüzyonu ve Gaz Parsiyel Basınçlarının Fiziği 491
Gaz Difüzyonunun Moleküler Temeli 491
Gaz Karışımındaki Gaz Basınçları—Gazların "Parsiyel Basınçları" 491
Suda ve Dokularda Çözünen Gazların Basınçları 492
Su Buharı Basıncı 492
Sıvılarda Gazların Difüzyonu—Net Difüzyona Neden Olan Basınç Farkı 493
Gazların Dokularda Difüzyonu 493
Alveoler Havanın Bileşimi-Atmosfer Havası ile İlişkisi 493
Alveoler Havanın Atmosfer Havası ile Yenilenme Hızı 494
Alveollerdeki Oksijenin Konsantrasyonu ve Parsiyel Basıncı 494
Alveollerde CO_2 Konsantrasyonu ve Parsiyel Basıncı 495
Ekspirasyon Havası 495
Solunum Membranında Gazların Difüzyonu 496
Solunum Membranında Gazların Difüzyon Hızını Etkileyen Faktörler 498
Solunum Membranının Difüzyon Kapasitesi 498
Ventilasyon-Perfüzyon Oranının Alveoler Gaz Konsantrasyonu Üzerine Etkisi 499
PO_2-PCO_2, $\dot{V}A/\dot{Q}$ Çizelgesi 500
"Fizyolojik Şant" Kavramı ($\dot{V}A/\dot{Q}$ Normalin Altında Olduğunda) 500
Ventilasyon Perfüzyon Oranında Anormallikler 501

BÖLÜM 40

Kanda ve Vücut Sıvılarında Oksijen ve Karbon Dioksitin Taşınması 502
Akciğerlerden Vücut Dokularına Oksijen Taşınması 502
Oksijenin Alveolden Pulmoner Kapiller Kana Difüzyonu 502
Oksijenin Arteryel Kanda Taşınması 503
Oksijenin Periferik Kapillerlerden Doku Sıvısına Difüzyonu 503
Oksijenin Periferdeki Kapillerlerden Doku Hücrelerine Difüzyonu 504
Karbon Dioksidin Periferdeki Doku Hücrelerinden Kapillerlere ve Pulmoner Kapillerlerden Alveollere Difüzyonu 504
Oksijen Taşınmasında Hemoglobinin Rolü 505
Oksijenin Hemoglobinle Geridönüşümlü Bağlanması 505
Hemoglobinin Doku Po_2'sine "Tampon" Etkisi 507
Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisini Kaydıran Faktörler ve Oksijen Taşınmasındaki Önemleri 507
Oksijenin Hücreler Tarafından Metabolik Kullanımı 508
Çözünmüş Halde Oksijen Taşınması 509
Hemoglobinin Karbon Monoksitle Birleşmesi-Oksijenin Ayrılması 509
Karbon Dioksidin Kanda Taşınması 510
Karbon Dioksidin Kimyasal Taşınma Şekilleri 510
Karbon Dioksit Disosiyasyon Eğrisi 511
Oksijen Hemoglobinle Bağlandığında Karbon Dioksit Taşınmasını Artırmak İçin Karbon Dioksit Serbestlenir (Haldane Etkisi) 511
Karbon Dioksit Taşınması Süresince Kan Asiditesindeki Değişim 512
Solunumsal Değişim Oranı 512

BÖLÜM 41

Solunumun Düzenlenmesi 514
Solunum Merkezi 514
Dorsal Solunum Grubu Nöronların—İnspirasyon ve Solunum Ritminin Düzenlenmesindeki Görevleri 514
Pnömotaksik Merkez İnspirasyon Süresini Sınırlandırır ve Solunum Frekansını Artırır 515
Hem İnspirasyon Hem de Ekspirasyonda Görev Yapan Ventral Solunum Grubu Nöronlar 515
Akciğerin Genişleme Sinyalleri ile İnspirasyonun Sınırlandırılması—Hering-Breuer Genişleme Refleksi 515
Solunum Merkezi Aktivitesinin Genel Kontrolü 516
Solunumun Kimyasal Kontrolü 516
Solunum Merkez Aktivitesinin Karbon Dioksit ve Hidrojen İyonları ile Doğrudan Kimyasal Kontrolü 516
Solunum Aktivitesinin Kontrolünde Periferik Kemoreseptör Sistemi—Solunumun Kontrolünde Oksijenin Rolü 518
Arteryel Karbon Dioksit ve Hidrojen İyon Konsantrasyonları Normal Düzeydeyken Düşük Arteryel Po_2'nin Alveoler Ventilasyonu Uyarıcı Etkisi 519
Kronik Olarak Düşük O_2 Solunması Solunumu Daha da Fazla Uyarır; Aklimatizasyan Olayı 519
Alveoler Ventilasyon Üzerine, Pco_2, pH ve Po_2'nın Birlikte Etkileri 519
Egzersizde Solunum Düzenlenmesi 520
Solunumu Etkileyen Diğer Faktörler 521
Periyodik Solunum 522

BÖLÜM 42

Solunum Yetersizliği—Fizyopatolojisi, Tanısı, Oksijen Tedavisi 524
Solunum Anomalilerini İncelemede Kullanılan Yöntemler 524
Kan Gazları ve pH'nın İncelenmesi 524
Maksimum Ekspirasyon Akımının Ölçülmesi 525
Zorlu Ekspirasyon Vital Kapasitesi ve Zorlu Ekspirasyon Hacmi 526
Özgül Pulmoner Anomalilerin Fizyolojik Özellikleri 526
Kronik Pulmoner Amfizem 526
Pnömoni 527
Atelektazi 528
Astım 529
Tüberküloz 530
Hipoksi ve Oksijen Tedavisi 530
Çeşitli Tip Hipoksilerde Oksijen Tedavisi 530
Siyanoz 531
Hiperkapni 531
Dispne 532
Yapay Solunum 532

ÜNİTE VIII

Havacılık, Uzay ve Sualtı Dalış Fizyolojisi

BÖLÜM 43

Havacılık, Yüksek İrtifa ve Uzay Fizyolojisi 537
Düşük Oksijen Basıncının Vücuttaki Etkileri 537
Farklı Yüksekliklerde Alveoler PO_2 537
Çeşitli Yüksekliklerde Saf Oksijen Solunmasının Alveoler PO_2 Üzerine Etkisi 538
Hipoksinin Akut Etkileri 538
Düşük Oksijene Aklimatizasyon 539
Yüksek İrtifalarda Yaşayan Yerli Topluluklarda Doğal Aklimatizasyon 540
Yüksek İrtifada Düşük İş Kapasitesi ve Aklimatizasyonun Pozitif Etkisi 540
Akut Dağ Hastalığı ve Yüksek İrtifada Pulmoner Ödem 540
Kronik Dağ Hastalığı 541
Havacılık ve Uzay Fizyolojisinde Hızlanma Kuvvetlerinin Vücuda Etkileri 541
Merkezkaç Hızlanma Kuvvetleri 541
Doğrusal Hızlandırıcı Kuvvetlerin Vücuda Etkileri 542

Kapalı Uzay Aracında "Yapay İklim" 543
Uzayda Ağırlıksızlık 543

BÖLÜM 44

Sualtı Dalış Fizyolojisi ve Diğer Hiperbarik Koşullar 545
Gazların Yüksek Parsiyel Basınçların Vücuttaki Etkileri 545
Yüksek Azot Basıncında Azot Narkozu 545
Yüksek Basınçlarda Oksijen Toksisitesi 546
Denizde Büyük Derinliklerde Karbon Dioksit Toksisitesi 547
Yüksek Basınca Maruz Kalan Dalgıcın Dekompresyonu 547
Scuba (Self-Contained Underwater Breathing Apparatus)-Suciğeri ile Dalış 549
Denizaltılarda Özel Fizyolojik Problemler 550
Hiperbarik Oksijen Tedavisi 550

ÜNİTE IX

Sinir Sistemi: A. Genel İlkeler ve Duyu Fizyoloji

BÖLÜM 45

Sinir Sisteminin Organizasyonu, Sinapsların Temel İşlevleri ve "Aracı Maddeler" 555
Sinir Sisteminin Genel Taslağı 555
Merkezi Sinir Sistemi Nöronu: Temel Fonksiyonel Birim 555
Sinir Sisteminin Duysal Bölümü-Duysal Reseptörler 555
Sinir Sisteminin Motor Bölümü-Uygulayıcılar 556
Bilginin işlenmesi-Sinir Sisteminin Bütünleyici İşlevleri 556
Bilginin Saklanması-Bellek 557
Merkezi Sinir Sisteminin Başlıca Düzeyleri 557
Omurilik Düzeyi 558
Alt Beyin veya Subkortikal Düzey 558
Üst Beyin veya Kortikal Düzey 558
Sinir Sisteminin Bir Bilgisayar ile Karşılaştırılması 558
Merkezi Sinir Sistemi Sinapsları 559
Sinaps Tipleri-Kimyasal ve Elektriksel Sinapslar 559
Sinapsların Fizyolojik Anatomisi 559
Sinaptik Aracı Madde Olarak İşlev Gören Kimyasal Maddeler 562
Nöronun Uyarılması Sırasındaki Elektriksel Olaylar 564
Nöronun İnhibisyonu Sırasında Oluşan Elektriksel Olaylar 566
Nöronların Uyarılmasında Dendritlerin Özel İşlevleri 568
Nöronun Uyarılma Düzeyi ile Ateşleme Hızı Arasındaki İlişki 569
Sinaptik İletinin Bazı Özgül Nitelikleri 570

BÖLÜM 46

Duysal Reseptörler, Bilginin İşlenmesinde Nöron Devreleri 572
Duysal Reseptörlerin Tipleri ve Duyarlı Oldukları Duysal Uyaranlar 572
Reseptörlerin Farklı Duyarlıkları 572
Duysal Uyaranların Sinir İmpulslarına Çevrilmesi 573
Sinir Sonlamalarında Yerel Akımlar-Reseptör Potansiyelleri 573
Reseptörlerin Adaptasyonu 575
Farklı Tiplerde Sinyalleri İleten Sinir Lifleri ve Sinir Liflerinin Fizyolojik Sınıflandırılması 576
Sinir Traktuslarında Farklı Şiddette Sinyallerin İletimi- Uzamsal ve Zamansal Birikme 577
Nöron Havuzlarında Sinyallerin İletilmesi ve İşlenmesi 578
Sinyallerin Nöron Havuzlarından İletilmesi 579
Bir Nöron Havuzunda Sinyalin Süresinin Uzatılması -"Ard-Boşalım" 581
Nöron Devrelerinin Kararlılık ve Kararsızlığı 583
Sinir Sistemi İşlevlerinin Değişmezliğini Sağlayan Baskılayıcı Mekanizmalar 583
Sinir Sisteminde Kararlılık Sağlama Yönünden Sinaps Yorgunluğu 583

BÖLÜM 47

Somatik Duyular: I. Genel Organizasyon; Dokunma ve Durum Duyuları 585
SOMATİK DUYULARIN SINIFLANDIRILMASI 585
Dokunma Duyularının Algılanması ve İletimi 585
Titreşimin Algılanması 587
GIDIKLANMA ve KAŞINMA 587
Somatik Uyarıları Merkezi Sinir Sistemine İleten Duysal Yollar 587
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistem 588
Anterolateral Sistem 588
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemde İleti 588
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemin Anatomisi 588
Somatik Duysal Korteks 589
Somatik Duysal Asosiyasyon Alanları 592
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemdeki Sinyal İletisinin Tüm Özellikleri ve Analizi 592
Duysal Uyaran Şiddetinin Yorumu 593
Uyaran Şiddetinin Değerlendirilmesi 594
Durum Duyuları 594
Daha Az Önemli Duysal Sinyallerin Anterolateral Yolda İletilmesi 595
Anterolateral Yolun Anatomisi 595
Somatik Duysal Fonksiyonun Bazı Özel Durumları 596
Somatik Duyuda Talamusun Fonksiyonu 596

Duysal Duyarlığın Kortikal Kontrolü-
"Kortikofügal" Sinyaller 597
Duyuların Segment Alanları-Dermatomlar 597

BÖLÜM 48

Somatik Duyular: II. Ağrı, Başağrısı ve Termal Duyular 598
Ağrı Tipleri ve Nitelikleri-Hızlı Ağrı ve Yavaş Ağrı 598
Ağrı Reseptörleri ve Bunların Uyarılması 598
Ağrı Nedeni Olarak Doku Hasar Derecesi 599
Ağrı Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İkili İletimi 600
Omurilik ve Beyin Sapında İkili Ağrı İletimi-Neospinotalamik Yol ve Paleospinotalamik Yol 600
Beyin ve Omurilikte Ağrının Bastırılma ("Analjezi") Sistemi 602
Beynin Opiat Sistemi-Endorfin ve Enkefalinler 602
Ağrı İletiminin Beraberindeki Dokunma Duysal Sinyalleri ile İnhibisyonu 603
Ağrının Elektriksel Uyarı ile Tedavisi 603
Yansıyan Ağrı 603
Viseral Ağrı 603
Gerçek Viseral Ağrının Nedenleri 604
İç Organ Hasarının Neden Olduğu Paryetal Ağrı 604
Viseral Ağrının Lokalizasyonu-"Viseral" ve "Paryetal" İleti Yolları 604
Ağrı ve Diğer Somatik Duyularla İlgili Bazı Klinik Anormallikler 605
Hiperaljezi 605
Herpes Zoster (Zona) 605
Tik Dolore (Ağrılı Tik) 605
Brown-Séquard Sendromu 606
Başağrısı 606
İntrakranyal Kaynaklı Başağrısı 606
Termal Duyular 607
Termal Reseptörler ve Bunların Uyarılması 607
Termal Sinyallerin Sinir Sisteminde İletimi 609

ÜNİTE X

Sinir Sistemi: B. Özel Duyular

BÖLÜM 49

Göz: I. Görme Optiği 613
Optiğin Fiziksel İlkeleri 613
Işığın Kırılması 613
Kırma İlkelerinin Merceklere Uygulanması 613
Bir Merceğin Odak Uzunluğu 615
Dış Bükey (Konveks) Bir Mercek ile Görüntü Oluşumu 616
Merceğin Kırma Gücünün Ölçülmesi-"Diyoptri" 616
Gözün Optiği 616
Bir Fotoğraf Makinesi Olarak Göz 617
"Akomodasyon" (Uyum) Mekanizması 617
Pupilla Çapı 618
Kırma Kusurları 619
Görme Keskinliği 621
Bir Nesnenin Gözden Uzaklığının Belirlenmesi – "Derinlik Algısı" 621
Oftalmoskop 622
Gözün Sıvı Sistemi–Göziçi Sıvılar 623
Silyer Cisimde Aköz Humör Oluşumu 623
Aköz Humörün Gözden Dışarı Akımı 623
Göziçi (İntraoküler) Basınç 624

BÖLÜM 50

Göz: II. Retinanın Reseptör ve Sinirsel İşlevi 626
Retinanın Yapısal Unsurlarının Anatomi ve İşlevi 626
Görmenin Fotokimyası 628
Rodopsin–Retinanın Görsel Döngüsü ve Basillerin Uyarılması 629
Retina Duyarlılığının Otomatik Olarak Düzenlenmesi–Aydınlık ve Karanlık Adaptasyonu 631
Renkli Görme 632
Renk Algılanmasında Üç Renk Mekanizması 632
Renk Körlüğü 633
Retinanın Sinirsel İşlevi 633
Retinanın Sinirsel Devre Yapısı 633
Gangliyon Hücreleri ve Optik Sinir Lifleri 636
Gangliyon Hücrelerinin Uyarılması 637

BÖLÜM 51

Göz: III. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi 640
Görme Yolları 640
Talamusun Dorsal Lateral Genikülat Çekirdeğinin İşlevi 640
Görme Korteksinin Organizasyonu ve İşlevi 641
Primer Görme Korteksinin Tabakalı Yapısı 642
Görsel Bilginin Analizi İçin İki Ana Yol-(1) Hızlı "Durum" ve "Hareket" Yolu; (2) Keskin Renk Yolu 643
Görsel Resmin Analizi Sırasında Nöronların Uyarılma Modelleri 643
Rengin Saptanması 644
Primer Görme Korteksinin Devre Dışı Bırakılmasının Etkisi 644
Görme Alanları; Perimetri 644
Göz Hareketleri ve Kontrolleri 645
Gözlerin Fiksasyon Hareketleri 645
İki Gözden Gelen Görsel Resimlerin Birleştirilmesi 647
Göz Uyumunun ve Pupilla Açıklığının Otonom Kontrolü 648
Uyumun Kontrolü (Gözlerin Odaklanması) 649
Pupilla Çapının Kontrolü 649

BÖLÜM 52

İşitme Duyusu 651
Kulak Zarı ve Kemikçik Sistemi 651

Sesin Timpan Zarından Kohleaya İletilmesi 651
Sesin Kemik Üzerinden İletilmesi 652
Kohlea 652
Kohleanın İşlevsel Anatomisi 652
Ses Dalgalarının Kohlea İçinde İletilmesi-"İlerleyen Dalga" 654
Corti Organının İşlevi 655
Ses Frekansının Saptanması - "Yer" İlkesi 656
Sesin Yüksekliğinin Saptanması 656
Merkezi İşitme Mekanizmaları 657
İşitsel Sinir Yolakları 657
Duymada Serebral Korteksin İşlevi 658
Sesin Geldiği Yönün Belirlenmesi 660
Merkezi Sinir Sisteminden Alt İşitme Merkezlerine Giden Sentrifügal Sinyaller 660
İşitme Bozuklukları 660
Sağırlık Tipleri 660

BÖLÜM 53

Kimyasal Duyular-Tat ve Koku 663
Tat Duyusu 663
Birincil (Temel) Tatlar 663
Tat Tomurcuğu ve İşlevi 664
Tat Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İletilmesi 665
Tat Tercihi ve Diyetin Denetimi 666
Koku Duyusu 667
Koku Zarı 667
Koku Hücrelerinin Uyarılması 667
Koku İşaretlerinin Merkezi Sinir Sistemine Aktarılması 668

ÜNİTE XI

Sinir Sistemi: C. Motor ve Bütünleştirici Nörofizyoloji

BÖLÜM 54

Omuriliğin Motor İşlevleri; Omurilik Refleksleri 673
Motor İşlevler İçin Omuriliğin Organizasyonu 673
Kas Duysal Reseptörleri-Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organları ve Kas Kontrolündeki Rolleri 675
Kas İğciklerinin Reseptör Fonksiyonu 675
Kas Gerim Refleksi 676
İstemli Motor Aktivitede Kas İğciğinin Rolü 678
Gerim Refleksinin Klinik Uygulamaları 678
Golgi Tendon Refleksi 679
Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organlarının Motor Kontrolde Beynin Yüksek Seviyeleri ile Birlikte İşlevleri 680
Fleksör Refleks ve Geriçekme Refleksleri 680
Çapraz Ekstensör Refleks 681
Resiprok Baskılama ve Resiprok İnervasyon 681
Duruş ve Hareket Refleksleri 682
Omuriliğin Duruş ve Hareketle İlgili Refleksleri 682
Kaşınma Refleksi 683
Kas Spazmını Oluşturan Omurilik Refleksleri 683
Omurilikteki Otonom Refleksler 683
Omurilik Kesilmesi ve Spinal Şok 684

BÖLÜM 55

Motor İşlevin Korteks ve Beyin Sapı Tarafından Kontrolü 685
MOTOR KORTEKS VE KORTİKOSPİNAL YOL 685
Primer Motor Korteks 685
Premotor Alan 686
Suplementer Motor Alan 686
İnsan Motor Korteksinde Motor Kontrolün Bazı Özelleşmiş Alanları 686
Sinyallerin Motor Korteksten Kaslara Taşınması 687
Motor Kortekse Gelen Liflerin Yolları 688
Kırmızı Çekirdek Kortikal Sinyalleri Omuriliğe İleten Alternatif Bir Yol Olarak Görev Yapar 688
"Ekstrapiramidal" Sistem 689
Omuriliğin Primer Motor Korteks ve Kırmızı Çekirdek Tarafından Uyarılması 689
Motor İşlevin Kontrolünde Beyin Sapının Rolü 691
Retiküler ve Vestibüler Çekirdeklerin Rolü-Yer Çekimine Karşı Vücudun Desteklenmesi 691
Vestibüler Duyular ve Dengenin Korunması 692
Vestibüler Aygıt 692
Statik Dengenin Korunmasında Utrikül ve Sakkülün İşlevi 694
Yarımdaire Kanallarıyla Baş Dönüşünün Algılanması 695
Gözleri Stabilize Eden Vestibüler Mekanizma 696
Denge ile ilgili Diğer Etkenler 696
Bilinçdışı, Tekrarlayıcı Hareketlerin Kontrolünde Beyin Sapı Çekirdeklerinin İşlevleri 697

BÖLÜM 56

Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları 698
Serebellum ve Motor İşlevleri 698
Serebellumun Anatomik İşlevsel Alanları 699
Serebellumun Nöron Devresi 700
Genel Motor Kontrolde Serebellumun İşlevi 703
Serebellumun Klinik Bozuklukları 706

Bazal Gangliyonlar-Motor İşlevleri 707
Motor Aktivite Modellerinin Yerine Getirilmesinde Bazal Gangliyonların İşlevi-Putamen Devresi 708
Ardışık Motor Hareketlerinin Bilişsel Kontrolünde Bazal Gangliyonların Rolü-Nukleus Kaudatus Devresi 709
Bazal Gangliyonların Hareketlerin Şiddetini Ölçme ve Zamanlamayı Değiştirme Görevi 709
Bazal Gangliyon Sisteminde Özgül Nörotransmiterlerin Görevleri 710
Motor Kontrol Sisteminin Birçok Bölümünün Bütünleştirilmesi 712
Omurilik Düzeyi 712
Arka Beyin Düzeyi 712
Motor Korteks Düzeyi 712
Bizi Harekete Geçiren Nedir? 713

BÖLÜM 57

Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek
Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi 714
Beyin Korteksinin Özgül Alanlarının İşlevleri 714
Asosiyasyon Alanları 715
Arka Üst Temporal Lobun Kavrayarak Yorumlama İşlevi–"Wernicke Alanı" (Genel Yorum Alanı) 716
Baskın Olmayan Yarıküredeki Paryeto-oksipitotemporal Korteks İşlevleri 718
Prefrontal Asosiyasyon Alanlarının Yüksek Zihinsel İşlevleri 719
Beynin İletişimdeki İşlevi–Konuşmanın Girdileri ve Çıktıları 719
Korpus Kallozumun ve Ön Komisürün, Düşünce, Anı, Öğrenme ve Diğer Bilgileri İki Beyin Yarıküresi Arasında İletme İşlevi 720
Düşünceler, Bilinç ve Bellek 722
Bellek–Sinaptik Kolaylaştırma ve Sinaptik inhibisyonun Rolleri 723
Kısa Süreli Bellek 723
Orta Süreli Bellek 724
Uzun Süreli Bellek 724
Belleğin Pekiştirilmesi 725

BÖLÜM 58

Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları-Limbik Sistem ve Hipotalamus 725
Beynin Uyarıcı-Güdüleyici Sistemleri 728
Beyin Aktivitesinin Beyin Sapından Gelen Sürekli Uyarılarla Kontrolü 728
Beyin Aktivitesinin Nörohormonal Kontrolü 728
Limbik Sistem 730
Limbik Sistemin İşlevsel Anatomisi; Hipotalamusun Anahtar Konumu 731
Hipotalamus, Limbik Sistemin Temel Kontrol Merkezi 732
Hipotalamusun Vejetatif ve Endokrin Kontrol İşlevleri 733
Hipotalamusun Davranışla İlgili İşlevleri ve İlgili Limbik Yapılar 734
Limbik Sistemin Ödül ve Ceza İşlevi 735
Ödül ve Cezanın Davranıştaki Önemi 736
Limbik Sistemin Diğer Bölümlerinin Özgül İşlevleri 736
Hipokampusun İşlevleri 736
Amigdalanın İşlevleri 737
Limbik Korteksin İşlevi 738

BÖLÜM 59

Beynin Etkinlik Durumları-Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar 739
Uyku 739
Yavaş-Dalga Uykusu 739
REM Uykusu (Paradoks Uyku, Desenkronize Uyku) 740
Temel Uyku Kuramları 740
Uykunun Fizyolojik Etkileri 741
Beyin Dalgaları 741
Beyin Dalgalarının Kaynağı 742
Serebral Etkinliğin Değişik Derecelerinin EEG'nin Frekansı Üzerine Etkileri 743
Uyanıklık ve Uykunun Değişik Aşamalarında EEG Değişimleri 743
Epilepsi 743
Grand Mal Epilepsi 743
Petit Mal Epilepsi 744
Fokal Epilepsi 744
Psikotik Davranış ve Demans-Özgün Nörotransmiter Sistemlerinin Rolleri 745
Depresyon ve Manik-Depresif Psikozlar - Norepinefrin ve Serotonin Nörotransmiter Sistemlerinin Etkinliklerinde Azalma 745
Şizofreni-Dopamin Sisteminin Bir Kısmının Olasılıkla Aşırı İşlevine Bağlıdır 745
Alzheimer Hastalığı-Amiloid Plaklar ve Bellek Baskılanması 746

BÖLÜM 60

Otonom Sinir Sistemi ve Adrenal Medulla 748
Otonom Sinir Sisteminin Genel Örgütlenmesi 748
Sempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi 748
Pregangliyoner ve Postgangliyoner Sempatik Nöronlar 748
Parasempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi 750
Sempatik ve Parasempatik İşlevin Temel Özellikleri 750
Kolinerjik ve Adrenerjik Lifler-Asetilkolin ya da Norepinefrin Salgılanması 750

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Uyarıcı ve Baskılayıcı Etkisi 753
Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Bazı Organlara Etkisi 753
Adrenal Medullanın İşlevi 755
Uyarı Hızının Sempatik ve Parasempatik Etki Derecesiyle İlişkisi 756
Sempatik ve Parasempatik "Tonus" 756
Denervasyon Sonrası Sempatik ve Parasempatik Organların Denervasyon Aşırı Duyarlılığı 756
Otonom Refleksler 757
Organların Sempatik ve Parasempatik Sistemler Tarafından Bazı Durumlarda Sınırlı, Diğer Bazı Durumlarda da Kütlesel Uyarımı 757
Sempatik Sinir Sisteminin "Alarm" veya "Stres" Yanıtı 758
Otonom Sinir Sisteminin Medulla Oblongata, Pons ve Mezensefalon Tarafından Denetlenmesi 758
Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi 759
Adrenerjik Efektör Organlara Etkili İlaçlar-Sempatomimetik ilaçlar 759
Kolinerjik Efektör Organlara Etkili İlaçlar 759
Sempatik ve Parasempatik Postgangliyoner Nöronları Baskılayan veya Uyaran ilaçlar 759

BÖLÜM 61

Beyin Kan Akımı, Serebrospinal Sıvı ve Beyin Metabolizması 761
Beyin Kan Akımı 761
Beyin Kan Akımının Normal Değeri 761
Beyin Kan Akımının Düzenlenmesi 761
Beyin Mikrodolaşımı 763
Beyin Kan Damarlarının Tıkanmasında Serebral "İnme" Oluşur 763
Serebrospinal Sıvı Sistemi 763
Serebrospinal Sıvının Yastık İşlevi 763
Serebrospinal Sıvının Oluşumu, Akımı ve Emilimi 764
Serebrospinal Sıvı Basıncı 765
Serebrospinal Sıvı Akışının Engellenmesi Hidrosefaliye Neden Olabilir 766
Kan-Serebrospinal Sıvı ve Kan-Beyin Bariyerleri 766
Beyin Ödemi 766
Beyin Metabolizması 767

ÜNİTE XII

Gastrointestinal Fizyoloji

BÖLÜM 62

Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri-Motilite, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı 771
Gastrointestinal Motilitenin Genel Kuralları 771
Gastrointestinal Duvarın Fizyolojik Anatomisi 771
Gastrointestinal İşlevin Sinirsel Kontrolü-Enterik Sinir Sistemi 773
Miyenterik ve Submukoza Ağları Arasındaki Farklar 774
Enterik Nöronlar Tarafından Salgılanan Nörotransmiter Tipleri 775
Gastrointestinal Motilitenin Hormonlar Tarafından Kontrolü 776
Gastrointestinal Kanaldaki Hareketlerin İşlevsel Tipleri 776
İlerletici Hareketler-Peristaltik Hareket 776
Karıştırıcı Hareketler 777
Gasrointestinal Kan Akımı-"Splenik Dolaşım" 777
Gastrointestinal Kan Damarlarının Anatomisi 778
Barsak Aktivitesi ve Metabolik Faktörlerin Gastrointestinal Kan Akımına Etkisi 778
Gastrointestinal Kan Akımının Sinirsel Kontrolü 779

BÖLÜM 63

Besinlerin Sindirim Kanalında Taşınması ve Karıştırılması 781
Besin Alımı 781
Mastikasyon (Çiğneme) 781
Yutma (Deglutasyon) 782
Midenin Motor İşlevleri 784
Midenin Depo İşlevi 784
Midede Besinin Karıştırılması ve İlerletilmesi-Midenin Temel Elektriksel Ritmi 784
Midenin Boşalması 785
Mide Boşalmasının Düzenlenmesi 785
İnce Barsak Hareketleri 786
Karıştırıcı Kasılmalar (Bölümlenme Kasılmaları) 786
İlerletici Hareketler 787
İleoçekal Kapakçığın İşlevi 788
Kolon Haraketleri 788
Dışkılama 789
Kalın Barsak Aktivitesini Etkileyen Diğer Otonom Refleksler 790

BÖLÜM 64

Sindirim Kanalının Salgı İşlevleri 791
Sindirim Kanalı Salgılarının Genel Prensipleri 791
Bezlerin Anatomik Tipleri 791
Sindirim Kanalı Bezlerinin Uyarılmasında Ana Mekanizmalar 791
Glandüler Hücrelerden Salgının Ana Mekanizması 792
Müküsün Kayganlaştırıcı ve Koruyucu Özellikleri ve Müküsün Sindirim Kanalındaki Önemi 793
Tükürük Salgılanması 793
Tükürük Salgısının Sinirsel Düzenlenmesi 794
Yemek Borusunda Salgılama 795

Mide Sekresyonu 795
Mide Sekresyonlarının Özellikleri 795
Pilor Bezleri-Müküs ve Gastrin Salgılanması 797
Yüzey Müköz Hücreleri 797
Mide Asit Sekresyonunun Uyarılması 797
Pepsinojen Salgılanmasının Düzenlenmesi 798
Gastrik Salgılamanın Mide Sonrasında İntestinal Etkenlere Bağlı Baskılanması 798
Gastrin ve Diğer Gastrointestinal Hormonların Kimyasal İçeriği 799
Pankreas Salgısı 799
Pankreasın Sindirim Enzimleri 799
Bikarbonat İyonlarının Salgılanması 800
Pankreas Salgısının Düzenlenmesi 800
Karaciğer Tarafından Safra Salgılanması; Safra Sisteminin Fonksiyonları 802
Safra Salgısının Fizyolojik Anatomisi 802
Yağ Sindirimi ve Emiliminde Safra Tuzlarının İşlevleri 804
Karaciğerden Kolesterol Salgısı ve Safra Taşı Oluşumu 804
İnce Barsak Salgıları 805
Duodenumdaki Brunner Bezlerinden Müküs Sekresyonu 805
Lieberkühn Kriptalarından İntestinal Sindirim Sıvılarının Salgılanması 805
İnce Barsak Salgısının Düzenlenmesi 806
Kalın Barsak Salgıları 806

BÖLÜM 65

Gastrointestinal Kanalda Sindirim ve Emilim

Çeşitli Besinlerin Hidrolizle Sindirimi 808
Karbonhidratların Sindirimi 808
Proteinlerin Sindirimi 809
Yağların Sindirimi 810
Gastrointestinal Emilimin Temel İlkeleri 811
Emilimin Anatomik Temeli 812
İnce Barsakta Emilim 812
Suyun Emilimi 813
İyonların Emilimi 814
Besin Maddelerinin Emilimi 814
Kalın Barsakta Emilim: Dışkının Oluşumu 815
İshal 817
Omurilik Yaralanmalarında Dışkılama Paralizisi 822
Gastrointestinal Kanalın Genel Bozuklukları 823
Kusma 823
Bulantı 823
Gastrointestinal Tıkanma 824

BÖLÜM 66

Gastrointestinal Hastalıkların Fizyolojisi

819
Yutma Bozuklukları ve Özofagus Hastalıkları 819
Midenin Hastalıkları 819
Peptik Ülser 820
İnsanda Peptik Ülserin Özgül Nedenleri 821
İnce Barsak Hastalıkları 821
İnce Barsakta Besinlerin Anormal Sindirimi-Pankreas Yetmezliği 821
İnce Barsak Mukozasında Emilim Bozukluğu-Şupru 822
Kalın Barsak Bozuklukları 822
Kabızlık 822

ÜNİTE XIII

Metabolizma ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi

BÖLÜM 67

Karbonhidrat Metabolizması ve Adenozin Trifosfat Oluşumu

829
Besinlerden Enerji Serbestlenmesi ve "Serbest Enerji" Kavramı 829
Metabolizmada Adenozin Trifosfatın Rolü 829
Karbonhitrat Metabolizmasında Glikozun Merkezi Rolü 830
Hücre Membranından Glikozun Taşınması 831
İnsülinin Glikozun Kolaylaştırılmış Difüzyonunu Artırması 831
Glikozun Fosforilasyonu 831
Glikojenin Karaciğer ve Kasta Depo Edilmesi 831
Glikojenez-Glikojen Oluşum Süreci 832
Depolanan Glikojenin Yıkımı-Glikojenoliz 832
Glikolitik Yolla Glikoz Moleküllerinden Enerji Serbestlenmesi 832
Glikozun Yıkımı Sırasında ATP Oluşumunun Özeti 836
Vücuda Enerji Gerektiği Zaman Depolanan Glikojenden Enerji Serbestlenmesinin Kontrolü: Hücrede Glikoliz Hızının Kontrolünde ATP ve ADP Konsantrasyonlarının Etkisi 836
Enerjinin Anaerobik Yolla Serbestlenmesi "Anaerobik Glikoliz" 836
Pentoz Fosfat Yoluyla Glikozdan Enerji Serbestlenmesi 837
Glikozun Glikojen veya Yağa Dönüşümü 838
Protein ve Yağlardan Karbonhidratların Oluşumu "Glikoneojenez" 838
Kan Glikozu 839

BÖLÜM 68

Lipit Metabolizması

840
Lipitlerin Vücut Sıvılarında Taşınması 840
Trigliseritlerin ve Öteki Lipitlerin Gastrointestinal Kanaldan Lenf Yolu ile Taşınması - Şilomikronlar 840
Şilomikronların Kandan Uzaklaştırılması 841
"Serbest Yağ Asitleri"nin Albüminle Birleşmiş Olarak Kanda Taşınması 841

Lipoproteinler - Kolesterol ve Fosfolipitlerin Taşınmasında Özel İşlevleri 841
Yağ Depoları 842
Yağ Dokusu 842
Karaciğer Lipitleri 842
Trigliseritlerin Enerji İçin Kullanımı: Adenozin Trifosfat Oluşumu 842
Karaciğerde Asetoasetik Asit Oluşumu ve Kanda Taşınması 844
Karbonhidratlardan Trigliseritlerin Sentezi 844
Proteinlerden Trigliseritlerin Sentezi 845
Trigliseritlerden Enerji Serbestlenmesinin Düzenlenmesi 846
Şişmanlık 846
Fosfolipitler ve Kolesterol 846
Fosfolipitler 846
Kolesterol 847
Fosfolipitler ve Kolesterolün Hücrelerde Özellikle Zarlardaki Yapısal İşlevleri 848
Ateroskleroz 848
Aterosklerozun Temel Nedenleri-Kolesterol ve Lipoproteinlerin Rolleri 850
Ateroskleroza Neden Olan Diğer Temel Risk Etkenleri 850
Aterosklerozun Önlenmesi 850

BÖLÜM 69

Protein Metabolizması 852
Temel Özellikler 852
Amino Asitler 852
Amino Asitlerin Taşınması ve Depolanması 854
Kandaki Amino Asitler 854
Amino Asitlerin Hücrelerde Protein Olarak Depolanması 854
Plazma Proteinlerinin İşlevsel Rolleri 855
Esansiyel ve Esansiyel Olmayan Amino Asitler 855
Zorunlu Protein Yıkımı 857
Protein Metabolizmasının Hormonal Düzenlenmesi 857

BÖLÜM 70

Bir Organ Olarak Karaciğer 859
Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi 859
Karaciğerin Damar ve Lenf Sistemleri 859
Karaciğere Kan Portal Ven ve Hepatik Arter Yoluyla Ulaşır 860
Karaciğerin Kan Depo İşlevi 860
Karaciğerin Lenf Akımı Çok Yüksektir 860
Karaciğer Kütlesinin Düzenlenmesi-Yenilenmesi 860
Karaciğerin Makrofaj Sistemi-Karaciğerin Kan Temizleme İşlevi 861
Karaciğerin Metabolik İşlevleri 861
Karbonhidrat Metabolizması 861
Yağ Metabolizması 861
Protein Metabolizması 862
Karaciğerin Diğer Metabolik İşlevleri 862
Safra Bilirübin Düzeyi Ölçümünün Klinik Tanı Aracı Olarak Kullanımı 862
İkter (Sarılık)-Hücredışı Sıvıda Bilirübin Fazlalığı 863

BÖLÜM 71

Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller 865
Sabit Koşullarda Enerji Alımı ve Tüketimi Dengelidir 865
Diyet Dengeleri 865
Besinlerdeki Enerji 865
Protein, Karbonhidrat ve Yağların Metabolik Kullanımlarını Belirlemede Kullanılan Yöntemler 866
Beslenme ve Enerji Depolamanın Düzenlenmesi 867
Beslenmeyi Düzenleyen Sinirsel Merkezler 867
Beslenme Miktarını Düzenleyen Etkenler 870
Şişmanlık 872
Şişmanlığın Nedenleri Olarak Azalmış Fiziksel Aktivite ve Anormal Beslenme Düzenlenmesi 872
Şişmanlığın Tedavisi 873
Zafiyet, Anoreksi ve Kaşeksi 874
Açlık 874
Vitaminler 875
A Vitamini 875
Tiyamin (B_1 Vitamini) 875
Niyasin 876
Riboflavin (B_2 Vitamini) 876
B_{12} Vitamini 876
Folik Asit (Pteroyilglutamik Asit) 877
Piridoksin (B_6 Vitamini) 877
Pantotenik Asit 877
Askorbik Asit (C Vitamini) 877
D Vitamini 878
E Vitamini 878
K Vitamini 878
Mineral Metabolizması 878

BÖLÜM 72

Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı 881
Adenozin Trifosfat Metabolizmada "Enerjinin Parabirimi" Olarak İşlev Yapar 881
Enerji Deposu ve ATP Tamponlanması İçin Yardımcı Bir Depo Olarak Fosfokreatin 882
Aerobik Enerjiye Karşı Anaerobik Enerji 882
Hücrelerde Enerji Kullanımının Özeti 883
Hücrede Enerji Serbestlenmesinin Denetimi 884
Metabolizma Hızı 884
Tüm-Vücut Metabolizma Hızının Ölçülmesi 885
Enerji Metabolizması-Enerji Tüketimini Etkileyen Faktörler 885
Günlük Aktiviteler için Gereken Toplam Enerji Miktarı 885
Bazal Metabolizma Hızı (BMH)- Vücudun Varlığını Sürdürmesi için Harcadığı En Düşük Enerji Miktarı 886
Fiziksel Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji 887
Besinlerin İşlenmesi Sırasında Kullanılan Enerji-Besinlerin Termojenik Etkisi 887
Titremeye Bağlı Olmayan Isı Üretiminde Kullanılan Enerji -Sempatik Uyarımın Rolü 887

BÖLÜM 73

Vücut Sıcaklığı, Sıcaklığın Düzenlenmesi ve Ateş 889
Normal Vücut Sıcaklıkları 889
Vücut Sıcaklığı, Isı Kaybına Karşı Isı Üretimini Dengeleyerek Kontrol Edilir 889
Isı Üretimi 889
Isı Kaybı 890
Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi-Hipotalamusun Rolü 894
Vücut Sıcaklığını Artıran ya da Azaltan Sinirsel Mekanizmalar 895
Sıcaklık Kontrolünde "Ayar Noktası" Kavramı 896
Vücut Sıcaklığının Davranışsal Kontrolü 897
Vücut Sıcaklık Düzenlenmesindeki Bozukluklar 898
Ateş 898
Vücudun Aşırı Soğukta Kalması 900

ÜNİTE XIV
Endokrinoloji ve Üreme

BÖLÜM 74

Endokrinojiye Giriş 905
Vücut İşlevlerinin Kimyasal Haberciler ile Düzenlenmesi 905
Hormonların Kimyasal Yapısı ve Sentezi 906
Hormonların Salgılanması, Taşınması ve Kandan Temizlenmesi 908
Hormon Salgısının Kontrolünde Geribildirim 909
Hormonların Kanda Taşınması 909
Hormonların Kandan "Temizlenmesi" 909
Hormonların Etki Mekanizmaları 910
Hormon Reseptörleri ve Uyarılmaları 910
Hormon Reseptörünün Uyarılması Sonucu Hücreiçi Sinyal İletimi 910
Hücreiçi Hormon İşlevlerine Aracılık Eden İkinci Haberci Mekanizmalar 912
Temel Olarak Hücrenin Genetik Mekanizmasına Etki Eden Hormonlar 915
Kandaki Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi 915
Radyoimmün Ölçüm 915
Enzime-Bağlı İmmünosorbent Ölçüm (ELISA) 916

BÖLÜM 75

Hipofiz Hormonları ve Bu Hormonların Hipotalamus Tarafından Kontrolleri 918
Hipofiz Bezi ve Hipotalamus ile İlişkisi 918
Hipotalamus Hipofiz Salgısını Kontrol Eder 919
Ön Hipofiz Bezinin Hipotalamus-Hipofiz Portal Kan Damarları 920
Büyüme Hormonunun Fizyolojik İşlevleri 921
Büyüme Hormonu Vücuttaki Birçok Dokunun Büyümesini Sağlar 922
Büyüme Hormonu Birçok Metabolik Etkiye Sahiptir 922
Büyüme Hormonu Kıkırdak ve Kemik Büyümesini Uyarır 923
Büyüme Hormonu, Etkilerinin Çoğunu "Somatomedinler" (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri Olarak da İsimlendirilir) Adı Verilen Maddeler Aracılığıyla Gerçekleştirir 923
Büyüme Hormonu Salgısının Düzenlenmesi 924
Büyüme Hormonu Salgısındaki Bozukluklar 926
Arka Hipofiz Bezi ve Hipotalamus ile İlişkisi 927
ADH ve Oksitosinin Kimyasal Yapısı 928
ADH'nın Fizyolojik İşlevleri 928
Oksitosin Hormonu 929

BÖLÜM 76

Tiroidin Metabolik Hormonları 931
Tiroid Hormonlarının Yapımı ve Salgılanması 931
Tiroksin Yapımı İçin İyot Gereklidir 931
İyodür Pompası (İyodür Tutulması) 932
Tiroglobulin ve Tiroksin ile Triiyodotironin Oluşumunun Kimyası 932
Tiroksin ve Triiyodotironinin Tiroid Bezinden Serbestlenmesi 933
Tiroksin ve Triiyodotironinin Dokulara Taşınması 934
Tiroid Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri 934
Tiroid Hormonları Çok Sayıda Genin Transkripsiyonunu Artırır 934
Tiroid Hormonları Hücresel Metabolik Aktiviteyi Artırır 934
Tiroid Hormonunun Büyümeye Etkisi 936
Tiroid Hormonunun Özgül Vücut Mekanizmalarına Etkileri 936
Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi 938
TSH'nın Ön Hipofizden Salgılanması Hipotalamusun Tirotropin-Serbestleştirici Hormonu Tarafından Düzenlenir 938
Ön Hipofizden TSH Salgısının Azalmasında Tiroid Hormonunun Geribildirim Etkisi 939
Antitiroid Maddeler 939
Tiroid Hastalıkları 940
Hipertiroidizm 940
Hipertiroidizmin Belirtileri 940
Hipotiroidizm 941

BÖLÜM 77

Böbreküstü Bezi Korteks Hormonları 944
Adrenokortikal Hormonların Sentez ve Salgılanması 944
Mineralokortikoidlerin İşlevleri-Aldosteron 947
Aldosteronun Böbrek ve Dolaşıma Etkileri 948
Aldosteron, Ter Bezleri, Tükürük Bezleri ve Barsak Epitel Hücrelerinde Sodyum ve Potasyum Taşınmasını Uyarır 949

Aldosteron Etkisinin Hücresel Mekanizması 949
Aldosteron ve Diğer Steroid Hormonların Olası Genom Dışı Etkileri 950
Aldosteron Salgısının Düzenlenmesi 950
Glikokortikoidlerin İşlevleri 950
Kortizolün Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri 951
Kortizolün Protein Metabolizmasına Etkileri 952
Kortizolün Yağ Metabolizmasına Etkileri 952
Kortizol Stres ve İnflamasyona Dirençte Önemlidir 952
Kortizolün Diğer Etkileri 954
Kortizolün Etkisinin Hücresel Mekanizması 954
Kortizol Salgısının Hipofiz Bezinden Salgılanan Adrenokortikotropik Hormon Tarafından Düzenlenmesi 955
Adrenal Androjenler 957
Adrenokortikal Salgı Bozuklukları 957
Hipoadrenalizm-Addison Hastalığı 957
Hiperadrenalizm-Cushing Sendromu 958
Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu) 959
Adrenogenital Sendrom 959

BÖLÜM 78

İnsülin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus 961
İnsülin ve Metabolik Etkileri 961
İnsülinin Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi 963
İnsülinin Yağ Metabolizmasına Etkisi 965
İnsülinin Protein Metabolizması ve Büyüme Üzerine Etkisi 966
İnsülin Salgılama Mekanizması 967
İnsülin Salgısının Kontrolü 968
İnsülin Salgısını Uyaran Diğer Faktörler 969
Karbonhidrat ve Lipit Metabolizmaları Arasındaki "Geçişlerde" İnsülinin (ve Diğer Hormonların) Rolü 969
Glukagon ve İşlevleri 970
Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri 970
Glukagon Salgısının Düzenlenmesi 971
Somatostatin, Glukagon ve İnsülin Salgısını Baskılar 971
Kan Glikozunun Düzenlenmesinin Özeti 971
Diyabetes Mellitus 972
Tip I Diyabet- Pankreasın Beta Hücreleri Tarafından İnsülinin Yapılamaması 972
Tip II Diyabet-İnsülinin Metabolik Etkilerine Direnç 974
Diyabetes Mellitus Tanısının Fizyolojisi 975
Diyabet Tedavisi 976
İnsülinoma-Hiperinsülinizm 976

BÖLÜM 79

Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler 978
Hücredışı Sıvıda ve Plazmada Kalsiyum ve Fosfat Düzeylerinin Düzenlenmesine Genel Bakış 978
Plazma ve İnterstisyel Sıvıda Kalsiyum 978
Hücredışı Sıvılardaki İnorganik Fosfat 979
Vücut Sıvılarında Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonundaki Değişimlerin Kemik Dışındaki Fizyolojik Etkileri 979
Kalsiyum ve Fosfatın Emilimi ve Atılması 980
Kemik ve Kemiğin Hücredışında Bulunan Kalsiyum ve Fosfatlarla İlişkisi 980
Kalsiyum ve Fosfatın Kemikte Çökmesi ve Emilmesi-Hücredışı SıvılarlaDengelenme 981
Kalsiyumun Kemik ile Hücredışı Sıvı Arasında Değişimi 982
Kemiğin Depolaması ve Yıkımı Kemiğin Şekillenmesi 982
D Vitamini 983
D Vitaminin Etkileri 985
Paratiroid Hormonu 985
Paratiroid Hormonunun Ekstraselüler Sıvıdaki Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonuna Etkisi 986
Paratiroid Salgısının Kalsiyum İyon Konsantrasyonu ile Kontrolü 988
Kalsitonin 988
Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolünün Özeti 989
Paratiroid Hormonunun Fizyopatolojisi, D Vitamini ve Kemik Hastalıkları 990
Primer Hiperparatiroidizm 990
Sekonder Hiperparatiroidizm 991
Raşitizm-D Vitamini Eksikliği 991
Osteoporoz-Kemik Matriksinin Azalması 991
Dişlerin Fizyolojisi 992
Dişlerin Farklı Bölümlerinin İşlevleri 992
Dişlerin Çıkması 993
Dişlerde Mineral Değişimi 993
Diş Bozuklukları 994

BÖLÜM 80

Erkekte Üreme İşlevleri ve Hormonal İşlevler (ve Pineal Bezin İşlevleri) 996
Erkek Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi 996
Spermatojenez 996
Spermatojenez Basamakları 996
Seminal Veziküllerin İşlevi 999
Prostat Bezinin İşlevi 999
Semen 999
Anormal Spermatojenez ve Erkekte Fertilite 1001
Erkekte Cinsel Aktivite 1001
Erkek Cinsel Aktivitesinde Nöron Uyarıları 1001
Erkek Seksüel Aktivitesinin Evreleri 1002
Testosteron ve Diğer Erkek Cinsiyet Hormonları 1003
Erkek Seks Hormonlarının Salgı, Metabolizma ve Kimyası 1003
Testosteronun İşlevleri 1004
Testosteron Etkisinin Temel Hücreiçi Mekanizması 1006

Erkek Cinsel İşlevlerinin Hipotalamus ve Ön Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlarla Kontrolü 1006
Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları 1008
Prostat Bezi ve Bozuklukları 1008
Erkekte Hipogonadizm 1008
Testis Tümörleri ve Erkekte Hipergonadizm 1009
Pineal Bez ve Bazı Hayvanlarda Mevsime Bağlı Fertiliteyi Kontrol Etme İşlevi 1009

BÖLÜM 81

Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları 1011
Kadın Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi 1011
Kadında Hormonal Sistem 1011
Aylık Yumurtalık Döngüsü; Gonadotropik Hormonların İşlevleri 1012
Gonadotropik Hormonlar ve Overler Üzerindeki Etkileri 1012
Ovaryum Foliküllerinin Büyümesi-Ovaryum Döngüsünün "Foliküler" Aşaması 1013
Korpus Luteum-Yumurtalık Döngüsünün "Luteal" Evresi 1014
Özet 1015
Yumurtalık Hormonlarının İşlevleri-Östradiyol ve Prosgesteron 1016
Seks Hormonlarının Kimyası 1016
Östrojenlerin İşlevleri-Birincil ve İkincil Kadın Seks Özellikleri Üzerine Etkileri 1017
Progesteronun İşlevleri 1018
Aylık Endometriyal Döngü ve Menstrüasyon 1018
Kadında Aylık Ritmin Düzenlenmesi-Ovaryum Hormonları ve Hipotalamus-Hipofiz Hormonlarının Etkileşimleri 1019
Hipotalamus-Hipofiz-Ovaryum Sisteminde Geribildirim Dalgalanması 1021
Ergenlik ve İlk Adet 1021
Menopoz 1022
Yumurtalıklarda Salgı Bozuklukları 1023
Kadında Cinsel Aktivite 1023
Kadında Üretkenlik 1024

BÖLÜM 82

Gebelik ve Emzirme 1027
Yumurtanın Olgunlaşması ve Döllenmesi 1027
Döllenmiş Yumurtanın Fallop Tübünde Taşınması 1028
Blastosistin Uterusa İmplantasyonu 1029
Embriyonun Erken Dönemdeki Beslenmesi 1029
Plasentanın İşlevi 1029
Plasentanın Gelişimi ve Fizyolojik Anatomisi 1029
Gebelikte Hormonal Faktörler 1031
İnsan Koryonik Gonadotropini ve Korpus Luteumun Devamlılığını Sağlamada ve Menstrüasyonun Önlenmesindeki Etkileri 1032
Plasentadan Östrojen Salgılanması 1032
Plasentadan Progesteron Salgılanması 1033
İnsan Koryonik Somatomamotropini 1033
Gebelikteki Diğer Hormonal Faktörler 1034
Anne Vücudunun Gebeliğe Yanıtı 1034
Gebelik Süresince Anne Dolaşım Sistemindeki Değişiklikler 1035
Doğum 1036
Doğuma Yakın Dönemlerde Uterus Uyarılabilirliğinde Artış 1036
Doğumun Başlaması-Bir Pozitif Geribildirim Mekanizması 1037
Doğum Sırasında Karın Kaslarının Kasılmaları 1037
Doğum Mekaniği 1037
Plasentanın Ayrılması ve Doğumu 1038
Doğum Ağrıları 1038
Doğumdan Sonra Uterusun Küçülmesi 1038
Emzirme 1038
Memelerin Gelişimi 1038
Emzirmenin Başlatılması Prolaktinin Fonksiyonu 1039
Süt Salgısında Ejeksiyon ya da "Akıtma" İşlemi - Oksitosinin İşlevi 1040
Sütün Bileşimi ve Annede Emzirmeye Bağlı Metabolik Akış 1041

BÖLÜM 83

Fetusun ve Yenidoğanın Fizyolojisi 1042
Fetusun Büyümesi ve İşlevsel Gelişimi 1042
Organ Sistemlerinin Gelişimi 1042
Yenidoğanın Uterus Dışındaki Yaşama Uyumu 1044
Solunumun Başlaması 1044
Doğum Sonrası Dolaşımın Yeniden Düzenlenmesi 1045
Yenidoğanın Beslenmesi 1047
Yenidoğana Özgü İşlevsel Problemler 1047
Solunum Sistemi 1047
Dolaşım 1047
Sıvı Dengesi, Asit-Baz Dengesi ve Böbrek İşlevi 1048
Karaciğerin İşlevi 1048
Enerji Sağlayan Besinlerin Sindirimi, Emilimi, Metabolizması ve Beslenme 1048
Bağışıklık 1049
Endokrin Problemler 1049
Prematüre Bebeğin Özel Problemleri 1050
Prematüre Bebekte Gelişme Yetersizliği 1050
Prematüre Bebekte Kontrol Sistemlerinin Değişkenliği 1050
Prematüre Bebeğin Oksijen Tedavisinde Körlük Tehlikesi 1051
Çocuğun Büyümesi ve Gelişmesi 1051
Davranışsal Gelişim 1052

ÜNİTE XV

Spor Fizyolojisi

BÖLÜM 84

Spor Fizyolojisi 1055
Egzersizde Kaslar 1055
Kaslarda Güç, Kuvvet ve Dayanıklılık 1055
Egzersizde Kasın Metabolik Sistemleri 1056
Fosfokreatin-Kreatin Sistemi 1057

Kas Aktivitesi Sırasında Tüketilen Besin Maddeleri 1059
Atletik Antrenmanın Kaslara ve Kas Performansına Etkisi 1060
Egzersizde Solunum 1061
Egzersizde Kardiyovasküler Sistem 1062
Egzersizde Vücut Isısı 1065
Egzersizde Vücut Sıvıları ve Tuz 1065
İlaçlar ve Atletler 1065
Sağlıklı Vücut Yaşamı Uzatır 1066
İndeks 1067

Fizyolojiye Giriş: Hücre ve Genel Fizyoloji

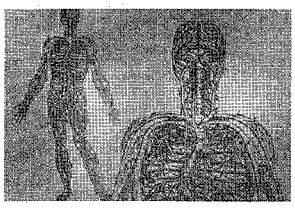
1. İnsan Vücudunun İşlevsel Organizasyonu ve "İç Ortam"ın Kontrolü

2. Hücre ve İşlevi

3. Protein Sentezi, Hücre İşlevinin ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü

BÖLÜM 1

İnsan Vücudunun İşlevsel Organizasyonu ve "İç Ortam"ın Kontrolü



Fizyolojinin amacı, yaşamın başlangıcı, gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu olan fiziksel ve kimyasal etkenleri açıklamaktır. Çok basit bir virüsden, en büyük ağaca ya da karmaşık yapıdaki insana dek her yaşam biçiminin kendine özgü işlevsel özellikleri vardır. Bu yüzden fizyolojinin çok geniş olan kapsamı *virüs fizyolojisi, bakteri fizyolojisi, hücresel fizyoloji, bitki fizyolojisi, insan fizyolojisi* gibi bölümlere ve bir çok alt bölüme ayrılabilir.

İnsan Fizyolojisi. *İnsan fizyolojisinde* biz, insan vücudunun canlılığını sağlayan özgül nitelikler ve mekanizmalarla ilgileniriz. Gerçek şu ki, biz neredeyse tümüyle kendi kontrolümüzden bağımsız olarak canlılığımızı sürdürürüz, açlık bizi besin aramaya, korku güvenlik arayışına yöneltir. Üşüme duyusu bizi sıcak bir ortam bulmaya zorlar ve diğer güdüler eş aramamıza ve çoğalmamıza neden olur. Bu açıdan insan gerçek bir robottur ve biz algılayan, hisseden ve öğrenen varlıklar olarak yaşamın bu otomatik dizilişinin bir parçasıyız; bu özel nitelikler çok değişik koşullar altında yaşayabilmemize izin verir.

Vücudun Canlı Birimleri: Hücreler

Vücudun temel canlı birimi hücredir, her organ birçok farklı hücrenin, hücrelerarası destek dokusuyla bir arada toplanmasıyla oluşmuştur.

Her bir hücre tipi bir ya da bir kaç özel işlevi gerçekleştirmek üzere uzmanlaşmıştır. Örneğin her insanda toplam 25 trilyon kırmızı kan hücresi oksijeni akciğerlerden dokulara taşır. Bu hücre tipi vücutta belki en fazla sayıda bulunan hücredir, ancak kırmızı kan hücrelerinin işlevlerinden farklı işlevler yapan 75 trilyon hücre daha bulunur. Yani tüm bedende toplam 100 trilyon hücre vardır.

Bedendeki hücrelerin çoğu birbirinden belirgin biçimde farklı olsa da tüm hücreler belli temel nitelikler açısından birbirine benzer. Örneğin tüm hücrelerde hücre işlevlerinin gerektirdiği enerjiyi sağlamak için oksijen, karbonhidrat, yağ ya da proteinlerle tepkimeye girer. Üstelik, besinleri enerjiye dönüştüren genel mekanizmalar, tüm hücrelerde temel olarak aynıdır ve tüm hücreler kimyasal reaksiyonların son ürünlerini, kendilerini çevreleyen sıvıya verirler.

Ayrıca hemen bütün hücrelerin kendilerine benzer hücreler üreterek çoğalma yeteneği vardır. Belli bir tip hücre herhangi bir nedenle haraplandığında, bu tip hücrenin geri kalanları, gereksinim karşılanıncaya kadar çoğalırlar.

Hücredışı Sıvı-İç Ortam

Erişkin insan vücudunun yüzde 60'ı iyon ve diğer maddelerin sudaki çözeltilerinden oluşan bir sıvıdır. Bu sıvının büyük bölümü hücrelerin içinde bulunur ve *hücre içi sıvı* (*intraselüler sıvı*) adını alır, üçte biri ise hücre dışındaki alandadır

ve *hücredışı sıvı* (ekstraselüler sıvı) olarak isimlendirilir. Bu hücredışı sıvı tüm vücutta sabit bir harekete sahiptir. Dolaşımdaki kanla hızla taşınır, daha sonra kan ve doku sıvıları, kılcal damar duvarından difüzyon yoluyla birbirine karışır.

Hücredışı sıvı içinde bulunan iyon ve besinler hücrelerin canlı kalmasını sağlar. Tüm hücreler aynı ortam içinde yaşarlar-hücredışı sıvıda. Bu nedenle hücredışı sıvı vücudun *iç ortamını* ya da yüz yıl önce, 19. yüzyıl büyük Fransız fizyoloğu Claude Bernard'ın ifade ettiği biçimiyle *milieu intérieur*'u oluşturur.

Hücreler bu iç ortamda yeterli derişimde oksijen, glikoz, farklı iyonlar, aminoasitler, yağlar ve diğer yapıtaşları bulunduğu sürece yaşar, büyür ve özel işlevlerini yapabilirler.

Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılar Arasındaki Farklar. Hücredışı sıvı çok miktarda *sodyum, klor* ve *bikarbonat iyonuyla* birlikte hücreler için gerekli *oksijen, glikoz, yağ asitleri* ve *aminoasitler* gibi besinler içerir. Ayrıca hücrelerden atılmak üzere akciğerlere taşınan *karbondioksit* ve böbrekler yoluyla atılacak diğer hücresel artıklar da hücredışı sıvı içinde yer alır.

Hücreiçi sıvı hücredışı sıvıdan büyük ölçüde farklıdır, hücre dışı sıvıda bulunan sodyum ve klor iyonları yerine, büyük miktarda *potasyum, magnezyum* ve *fosfat iyonları* bulunur. Hücre zarlarından iyonların geçişini düzenleyen özel mekanizmalar bu farklılığı korur. Bu mekanizmalar Bölüm 4'de tartışılmıştır.

Temel İşlevsel Sistemlerin "Homeostatik" Mekanizmaları

Homeostaz

Fizyologlar tarafından kullanılan *homeostaz* terimi, *iç ortamın, yaklaşık olarak sabit koşullarda korunması* anlamına gelir. Vücuttaki tüm organ ve dokular bu sabit koşulları korumaya yardım etmek üzere bir görev üstlenmiştir. Örneğin akciğerler, hücreler tarafından kullanılan oksijeni karşılamak üzere hücredışı sıvıya sürekli oksijen sağlarlar; böbrekler iyon derişimini sabit tutar, sindirim sistemi besinleri sağlar.

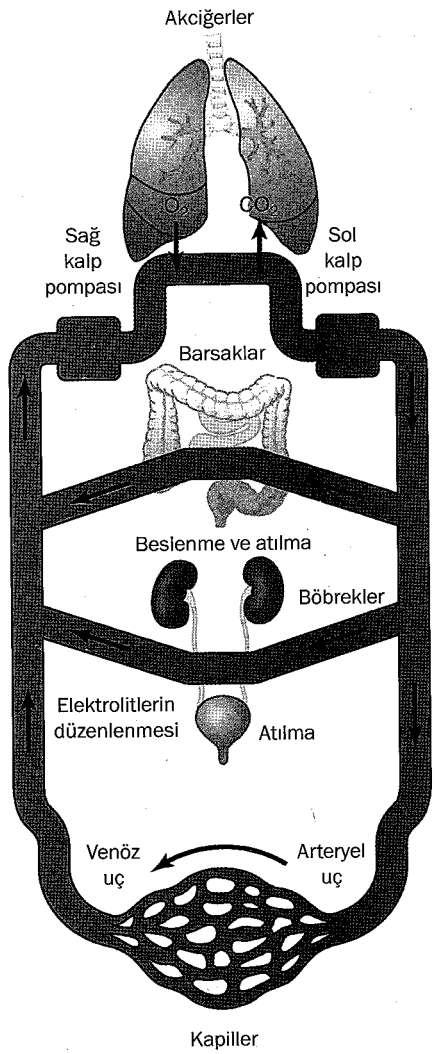
Bu kitabın büyük bölümü her bir organ ya da dokunun homeostaza nasıl katkıda bulunduğunu anlatmaktadır. Bu tartışmaya başlamak için, bu bölümde vücudun farklı işlevsel sistemleri ve bunların homeostaza katkıları kısaca özetlenmiştir, daha sonra işlevsel sistemlerin birbiriyle uyum içinde çalışmasını sağlayan kontrol sistemlerinin temel kuramını özetleyeceğiz.

Hücredışı Sıvı Taşıma ve Karıştırma Sistemi-Kan Dolaşım Sistemi

Ekstraselüler sıvı vücudun tüm bölgelerinde iki aşamada dolaşır. Birinci aşama kanın vücutta damarlar içinde hareketidir, ikinci aşama ise sıvının kapiller damarlar ile doku hücreleri arasındaki *hücrelerarası boşluk (interstisyel aralık)* arasında dolaşmasıdır.

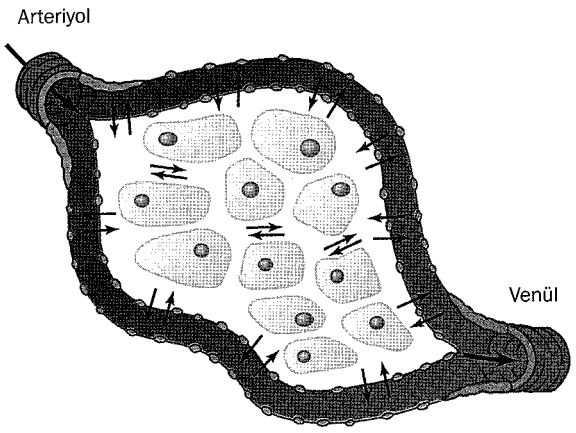
Şekil 1-1 kanın genel dolaşımını göstermektedir. Dolaşım yollarındaki bütün kan, dinlenme durumundaki bir insanda tüm dolaşım döngüsünü bir dakikada tamamlar, bu süre aşırı aktif bir insanda dakikada altı kez olacak kadar kısalır.

Kan, kapiller (kılcal) damarlardan geçerken, kanın plazma bölümüyle hücrelerarası boşluğu dolduran hücrelerarası sıvı (interstisyel sıvı) arasında sürekli bir alış-



ŞEKİL 1-1

Dolaşım sisteminin genel organizasyonu.



ŞEKİL 1-2

Sıvıların kapiller duvardan ve interstisyel boşluklardan difüzyonu.

veriş gerçekleşir. Bu süreç Şekil 1-2'de gösterilmiştir. Kılcal damar çeperleri kan plazmasındaki büyük protein molekülleri dışındaki birçok moleküle geçirgendir. Böylece çok miktarda sıvı ve içinde erimiş haldeki yapıtaşları kanla doku aralığı arasında oklarla gösterildiği gibi *difüze* olabilir. Difüzyon, moleküllerin hem hücrelerarası hem de plazmadaki kinetik hareketlerinden kaynaklanır. Yani, sıvı ve içindeki çözünmüş moleküller hücrelerarası sıvı ve plazma içinde her yönde hareket eder ve sıçrarlar, kılcal damar deliklerinden de (porlar) geçerler. Hücrelerin kapiller damara uzaklığı 50 mikrondan daha fazla değildir, böylece bütün maddelerin kapillerden hücreye birkaç saniye içinde difüze olması sağlanır. Böylece vücudun her yerindeki hücredışı sıvının plazma ve hücrelerarası boşluktaki bölümü sürekli olarak karışır, sonuçta tüm vücutta tam olarak homojen bir bileşimde tutulur.

Hücredışı Sıvıdaki Maddelerin Kaynağı

Solunum Sistemi. Şekil 1-1'de kanın vücudun yanı sıra akciğerlerden de geçtiği görülüyor. Kan, alveollerden geçerken oksijen tutar, böylece hücrelerin gereksindiği *oksijen* sağlanır. Alveol ile pulmoner kapiller damar arasındaki *alveol membranının* kalınlığı 0,4-2 mikrondur, bu sayede oksijen, moleküler hareketlerle bu zardan kana, su ve iyonların doku kılcallarından difüze oluşu gibi, hızla difüze olur.

Gastrointestinal Sistem. Kalbin pompaladığı kanın büyük bölümü sindirim sistemi organlarının çeperlerinden de geçer. Burada *karbonhidratlar, yağ asitleri* ve *aminoasitleri* içeren çözünmüş besinler hücredışı sıvıya emilir.

Karaciğer ve Metabolik İşlev Üstlenen Diğer Organlar. Sindirim sisteminden emilen maddelerin hepsi hücreler tarafından kullanılabilecek durumda olmayabilir. Karaciğer, bu maddelerin birçoğunun kimyasal bileşimini değiştirerek daha iyi kullanılabilir hale getirir. Vücuttaki diğer dokular-yağ hücreleri, sindirim sistemi mukozası, böbrekler ve endokrin bezler- ise emilen besinlerde değişiklik yapılmasına ya da gerektiği zaman kullanılmak üzere depo edilmesine yardımcı olurlar.

İskelet Kas Sistemi. Bazen, iskelet kas sisteminin vücudun homeostatik işlevleri içine nasıl yerleştirileceği sorusu sorulur. Yanıt basit ve açıkça: Bu sistem olmasaydı, vücut beslenmesi için gerekli yiyeceklere ulaşabilmek üzere doğru zamanda doğru yerde olamazdı. İskelet kas sistemi ayrıca olumsuz çevre koşullarından korunabilmek için gerekli hareketliliği de sağlar; bu sistem olmasaydı, vücut bütün homeostatik mekanizmalarıyla birlikte, tümüyle tahrip olabilirdi.

Metabolizma Artıklarının Uzaklaştırılması

Karbon Dioksidin Akciğerler Tarafından Atılması. Kanın akciğerlerde oksijen yakalamasıyla eş zamanlı olarak, *karbon dioksit* de kandan alveol havasına geçer, solunum hareketleriyle alveol havasının içeri ve dışarı taşınması karbon dioksidin atmosfere verilmesini sağlar. Karbon dioksit metabolizma sonucu oluşan tüm son ürünler arasında en fazla miktarda oluşanıdır.

Böbrekler. Kan böbreklerden geçerken hücrelere gerekli olmayan karbon dioksit dışındaki maddelerin çoğu plazmadan uzaklaştırılır. Bu maddeler arasında üre ve ürik asit gibi hücre metabolizmasının farklı son ürünleri ve beslenme sırasında alınan, hücredışı sıvıda birikebilecek fazla su ve iyonlar da bulunur.

Böbrekler işlevlerini gerçekleştirirken önce çok miktarda plazmayı glomerüllerden tubuluslara süzerler, daha sonra vücuda gerekli olan glikoz, aminoasitler, yeterli miktarda su ve iyonların büyük bölümü geri emilir. Vücudun, gereksinim duymadığı maddelerin çoğu ve özellikle üre gibi metabolik artıklar çok az emilir, renal tubuluslardan idrara geçer.

Vücut İşlevlerinin Düzenlenmesi

Sinir Sistemi. Sinir sistemi üç temel bölümden oluşmuştur: *duysal girdi bölümü, merkezi sinir sistemi bölümü (veya entegratif bölüm)* ve *motor çıktı bölümü.* Duysal reseptörler vücudun ya da dış ortamın duru-

munu saptar. Örneğin deride bulunan reseptörler derinin herhangi bir noktasına değen bir cismin yerini bilmemizi sağlar. Gözler çevrenin görsel görüntü sağlayan duysal organlardır. Kulaklar da duysal organlardır. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilikten oluşmuştur. Beyin bilgiyi saklar, düşünceleri üretir, istekleri yaratır ve duyulara yanıt olarak vücudun göstereceği tepkiyi belirler. Daha sonra sinir sisteminin motor çıktı bölümünden uygun sinyaller iletilerek işin yapılması sağlanır.

Sinir sisteminin büyük bir bölümü *otonom sinir sistemi* olarak isimlendilir. Bu sistem bilinçaltı düzeyde çalışır ve kalbin pompalama aktivitesinin düzeyi, sindirim sisteminin hareketleri ve bedendeki salgı bezlerinin salgı yapması gibi birçok iç organın işlevini denetler.

Hormonal Sistemle Düzenleme. Vücutta bulunan sekiz ana *endokrin bez, hormon* adı verilen kimyasal maddeler sentezler. Hormonlar hücredışı sıvı içinde tüm vücuda dağılır ve hücresel işlevlerin düzenlenmesine yardımcı olurlar. Örneğin tiroid hormunu bütün hücrelerde kimyasal reaksiyonların çoğunun hızını artırır. Tiroid hormunu bu yolla vücut aktivitesinin temposunun oluşumuna yardım eder. İnsülin, glikoz metabolizmasını kontrol eder; böbreküstü bezi hormonları, sodyum ve potasyum iyonlarını ve protein metabolizmasını kontrol eder; paratiroid hormunu ise kemik kalsiyum ve fosfatını kontrol eder. Bu şekilde hormonlar sinir sistemini tamamlayan bir kontrol sistemi oluşturur. Sinir sistemi temel olarak vücuttaki kas ve salgı aktivitesini denetlerken, hormonal sistem temel olarak metabolik işlevleri denetler.

Üreme

Üreme kimi zaman homeostatik bir işlev olarak değerlendirilmez. Oysa üreme türün, ölen bireylerinin yerini alacak yeni bireylerin oluşumunu sağlayarak statik durumun korunmasını sağlar. Bu ifade biçimi *homeostaz* teriminin kullanımı açısından biraz zorlama olarak düşünülebilir ama sonuç olarak bütün vücut yapıları yaşamın otomatikliğini ve sürekliliğini sağlama amacına dönüktür.

Vücudun Kontrol Sistemleri

Vücutta binlerce kontrol sistemi bulunur. Bunlar arasında en karmaşık olanı, bütün hücre içi ve dışı işlevleri kontrol eden genetik kontrol sistemleridir. Bu konu Bölüm 3'de anlatılmaktadır. Diğer kontrol sistemlerinden birçoğu, *organların değişik bölümlerinin* işlevlerini kontrol etmek üzere organların içinde iş görür. Bazı kontrol sistemleri ise *organlar arası ilişkiyi kontrol etmek üzere* tüm vücut düzeyinde etkilidir. Örneğin solunum sistemi sinir sistemiyle birlikte çalışarak hücredışı sıvıdaki karbon dioksit derişimini düzenler, karaciğer ve pankreas birlikte çalışarak hücredışı sıvıdaki glikoz derişimini düzenler. Böbrekler hücredışı sıvıdaki hidrojen, sodyum, potasyum, fosfat ve diğer iyonların konsantrasyonlarını düzenler.

Kontrol Mekanizmalarına Örnekler

Hücredışı Sıvıda Oksijen ve Karbon Dioksit Derişimlerinin Kontrolü. Oksijen hücredeki kimyasal reaksiyonlar için gereken en önemli maddelerden biri olduğu için, hücredışı sıvının oksijen konsantrasyonunu kesin ve sabit sınırlar içinde tutan özel bir kontrol mekanizması bulunmaktadır. Bu mekanizma ilke olarak bütün kırmızı kan hücrelerinde bulunan *hemoglobinin* kimyasal niteliklerine bağlıdır. Kan, akciğerlerden geçerken hemoglobin oksijene bağlanır. Daha sonra kan doku kılcal damarlarından geçerken eğer bu bölgede zaten yüksek düzeyde oksijen varsa hemoglobin oksijene yüksek bir afinite gösterdiği için doku sıvısına geçmez. Eğer oksijen derişimi doku sıvısında çok düşükse, oksijen, uygun derişimi sağlamak üzere hemoglobinden ayrılır. Yani dokulardaki oksijen derişiminin düzenlenmesi temel olarak hemoglobinin kimyasal özelliklerine bağlıdır. Bu düzenlemeye *hemoglobinin oksijen-tamponlayıcı işlevi* denir.

Hücredışı sıvıdaki karbon dioksit konsantrasyonu çok farklı bir yolla düzenlenir. Karbon dioksit, hücrelerdeki oksidatif reaksiyonların temel son ürünüdür. Eğer hücrelerde oluşan karbon dioksidin tümü doku sıvılarında birikseydi, karbon dioksidin kitle etkisi kısa bir süre sonra hücrelerin enerji veren reaksiyonlarının tümünü durdururdu. Kan karbon dioksit derişiminin artışı *solunum merkezini* uyarır ve bireyin derin ve hızlı solunum yapmasına neden olur. Böylece karbon dioksidin solunumla atılması artar, karbon dioksidin kan ve doku sıvılarından uzaklaştırılması sağlanır. Bu olay, konsantrasyon normale dönünceye kadar devam eder.

Arteryel Kan Basıncının Düzenlenmesi. Arteryel basıncın düzenlenmesine birkaç sistem katılır. Bunlardan biri olan *baroreseptör sistemi*, bir kontrol sisteminin basit ve mükemmel bir örneğidir. Boyundaki karotis arterin çatallanma bölgesinde ve aort arkının duvarlarında bulunan çok sayıdaki sinir reseptörü, *baroreseptör* adını alır ve arter duvarının gerilmesiyle uyarılır. Arteryel basınç arttığı zaman baroreseptörler beyindeki medullaya yoğun bir dizi uyaran gönderir. Bu bölgeye gelen uyarılar *vazomotor merkezi* baskılar, sempatik sinirler aracılığıyla kalbe ve kan damarlarına giden uyarıların sayısı azalır. Bu uyarıların azalması kalbin pompa olarak çalışmasını azaltır ve kan damarlarının gevşemesini sağlar, böylece damarlardan kan akışı kolaylaşır. Bu iki et-

ken birlikte arteryel kan basıncının normale dönmesini sağlar.

Tersine arteryel basınçta normal değerlerin altına düşmeye yol açan bir durum gerim reseptörlerinin gevşemesine neden olur, bu vazomotor merkezin normalden daha aktif olmasına izin verir, kalbin pompaladığı kan miktarı artar, damarlar daralır, böylece kan basıncı normal değerine yükselir.

Hücredışı Sıvının Önemli Bileşenlerinin Normal Değerleri ve Fiziksel Özellikleri

Tablo 1-1'de hücredışı sıvının önemli bileşenleri ve fiziksel nitelikleri, normal değerleri, normal sınırları, ölüme neden olmayacak sınırlarıyla birlikte sıralanmıştır. Her bir değer için normal sınırların dar bir aralıkta bulunduğuna dikkat ediniz. Bu sınırların dışındaki değerler genellikle bir hastalığa yol açar.

Daha önemlisi, bu değerlerin aşılması ölüme neden olabilir. Örneğin vücut ısısının normale göre 7°C yükselmesi hücreleri haraplayacak metabolizma artışı bir kısır döngüye yol açabilir. Vücudun asit-baz dengesinin de dar sınırlar içinde tutulduğuna dikkat ediniz. Normal pH değeri olan 7,4'ün her iki yöne doğru yalnızca 0,5 kadar değişmesi öldürücüdür. Bir başka önemli faktör potasyum iyonudur, çünkü derişimi normalin üçte birinin altına düştüğünde sinirlerin uyaran taşıma yetenekleri kaybolduğu için kişi felç olabilir. Tersine, potasyum derişiminin normalin iki ya da üç katına yükselmesi kalp kasının ciddi biçimde baskılanmasına neden olur. Kalsiyum iyonunun derişimi normalin yarısına düşerse tüm vücutta periferik sinirlerin kendiliğinden uyarı oluşturması nedeniyle tetanik kas kasılmaları oluşur. Glikoz derişimi yarıya düşerse kişide sıklıkla şiddetli aşırı uyarılabilirlik ve hatta konvülsiyonlar ortaya çıkabilir.

Bu örneklerden yola çıkarak bir değerin neden son derece titizlikle sabit tutulduğunu, hatta vücudun sağlıklı kalmasını sağlayan çok sayıda kontrol sisteminin varlık nedenini de anlayabiliriz. Bu kontrol sistemlerinden herhangi birinin yokluğu, ciddi bir hastalık ya da ölümle sonuçlanabilir.

Kontrol Sistemlerinin Özellikleri

Yukarıda verilen homeostatik kontrol mekanizması örnekleri vücuttaki yüzbinlerce kontrol sisteminden yalnızca birkaçıdır. Bu kontrol mekanizmaları belli nitelikleri açısından birbirine benzemektedir. Bunlar aşağıda açıklanmaktadır.

Kontrol Sistemlerinin Çoğu Negatif Geribildirim Niteliğindedir

Vücutta kontrol sistemlerinin çoğu *negatif geribildirim* yoluyla çalışır. Bu çalışma yolu daha önce anlatılan örnekleri anımsayarak tanımlanabilir. Karbon dioksit derişiminin düzenlenmesinde, hücredışı sıvıda karbon dioksit derişiminin artışı akciğer ventilasyonunun artmasına neden olur. Bu, akciğerlerden atılan karbon dioksit miktarını artırarak derişimin düşmesini sağlar. Bir başka deyişle derişimin artışı, başlatan uyarıya *zıt (negatif)* yönde bir etki göstererek derişimin düşmesine neden olan bir mekanizmayı çalıştırmıştır. Tersine, karbon dioksit derişimi çok düşerse, bu derişimi artıran bir mekanizmanın işlemesine neden olur. Bu yanıt da başlatan uyarıya zıt yönde iş görmüştür.

Arteryel basıncı düzenleyen mekanizmalarda basınç yükselmesi, basıncı düşüren bir dizi tepkiyi harekete geçirir, basıncın düşmesi ise basıncı artıran mekanizmaları devreye sokar. Her iki durumda da yanıt, başlatan etkene zıt yöndedir. Sonuç olarak bazı faktörler eksik ya da fazla kaldığında bir kontrol sistemi *negatif geribildirimi* devreye sokar; bu, o faktörün değerini normal düzeye çeken bir dizi değişikliği başlatır, böylece homeostaz korunmuş olur.

Bir Kontrol Sisteminin Kazancı. Sabit koşulları korumakla görevli bir kontrol sisteminin etkinlik düzeyi negatif ge-

TABLO 1-1

Ekstraselüler Sıvının Bazı Önemli Bileşenleri ve Fiziksel Özellikleri.

	Normal Değer	Normal Sınırlar	Öldürücü Olmayan Yaklaşık Sınırlar	Birim
Oksijen	40	35-45	10-1000	mm Hg
Karbon dioksit	40	35-45	5-80	mm Hg
Sodyum iyonu	142	138-146	115-175	mmol/L
Potasyum iyonu	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0	mmol/L
Kalsiyum iyonu	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0	mmol/L
Klor iyonu	108	103-112	70-130	mmol/L
Bikarbonat iyonu	28	24-32	8-45	mmol/L
Glikoz	85	75-95	20-1500	mg/dl
Vücut ısısı	98,4 (37,0)	98-98,8 (37,0)	65-110 (18,3-43,3)	°F (°C)
Asit-baz	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0	pH

ribildirimin *kazancıyla* belirlenir. Örneğin baroreseptör basınç kontrol sistemi çalışmayan bir bireye çok miktarda kan transfüzyonu yapıldığını ve arteryel kan basıncının 100 mm Hg'den 175 mm Hg'ye yükseldiğini varsayalım. Aynı bireye daha sonra aynı miktar kanı bu kez baroreseptör sistemi çalışırken verdiğimizi ve bu kez kan basıncının 100 mm Hg'den 125 mm Hg'ye çıktığını düşünelim. Bu durumda geribildirim kontrol sistemi -50 mm Hg'lik bir düzeltme sağlamıştır (175-125=50) Basınçtaki 25 mm Hg'lik artış "hata" olarak isimlendirilir ve kontrol sisteminin değişikliği düzeltme açısından %100 verimle çalışmadığını gösterir. Sistemin kazancı aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\text{Kazanç} = \frac{\text{Düzeltme}}{\text{Hata}}$$

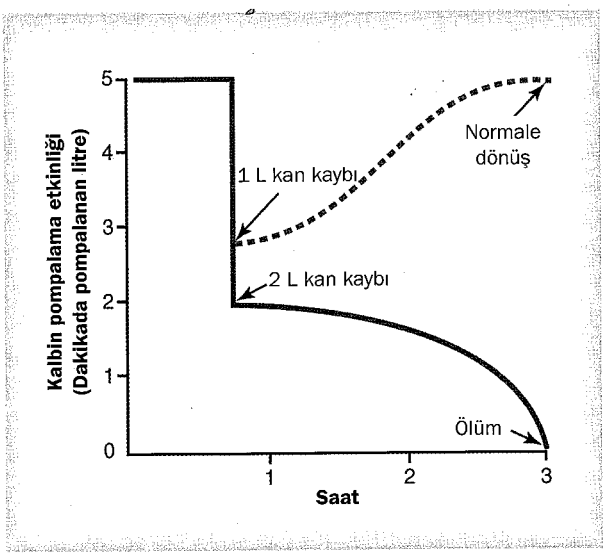
Baroreseptör sistemi örneğinde, -50 mm Hg'lik düzeltmeye karşı +25 mm Hg'lik hata vardır, bu durumda bu bireyin baroreseptör sisteminin kazancı -50 bölü +25=-2'dir. Yani, arteryel kan basıncını artıran ya da azaltan bir faktörün, bu kontrol sistemi olmadan oluşturabileceği etkinin yalnızca üçte birini oluşturabildiğini göstermektedir.

Başka fizyolojik kontrol sistemlerinin sağladığı kazançlar, baroreseptör sisteminkinden daha fazladır. Örneğin vücut ısısını kontrol eden sistemin kazancı yaklaşık -33'dür. Bu durumda, ısı kontrol sisteminin, baroreseptör basınç kontrol sisteminden çok daha etkili olduğu görülebilir.

Pozitif Geribildirim Bazen Kısır Döngüye ve Ölüme Yol Açabilir

Vücutta çalışan bütün kontrol sistemlerinin neden pozitif değil de negatif geribildirim ile çalıştığı sorusu sorulabilir. Eğer pozitif geribildirimin yapısını dikkate alırsanız, bu yolun durumun sabit tutulmasına değil, giderek daha fazla bozulmasına ve sıklıkla ölüme yol açabileceğini görebilirsiniz.

Şekil 1-3'de pozitif geribildirimden kaynaklanabilecek ölüme bir örnek görülüyor. Bu şekilde kalbin pompalama gücü gösterilmektedir, normalde kalp dakikada 5 litre kan pompalar. Eğer birdenbire 2 litre kan kaybedilirse vücutta kalan kan miktarı kalbin etkin bir pompa olarak çalışmasına yetmez. Sonuçta arteryel kan basıncı düşer ve koroner damarla kalbe ulaşan kan miktarı azalır. Bu, kalp kasının zayıflamasına ve pompa etkinliğinin daha da azalmasına neden olur. Koroner damarlara ulaşan kan daha da azalır, kalp biraz daha güçten düşer. Bu süreç tekrar tekrar kendini yineler ve ölümle sonuçlanır. Burada her bir geribildirim aşamasının kalbin daha da zayıflamasına neden olduğuna dikkat edin. Burada başlatan uyarı, kendisinin güçlenmesine neden olmaktadır, bu *pozitif geribildirim'dir.*



ŞEKİL 1-3

Bir litre kan kaybından sonra negatif geribildirim yoluyla kalbin pompa etkinliğinin normale dönüşü. İki litre kan kaybında pozitif geribildirim ölüme yol açar.

Pozitif geribildirim bir "kısır döngü" olarak tanımlanabilir, ancak fazla güçlü olmayan bir pozitif geribildirim döngüsü vücudun negatif geribildirim kontrol mekanizmaları tarafından baskılanabilir. Örneğin yukarıda sözü edilen kişiden 2 litre yerine 1 litre kan alınırsa kalp debisini ve arteryel basıncı kontrol eden normal negatif geribildirim mekanizmaları, pozitif geribildirime üstün gelecek ve hasta Şekil 1-3'de noktalı eğriyle gösterildiği gibi iyileşebilecektir.

Pozitif Geribildirim Bazen Yararlı Olabilir. Bazı nadir durumlarda vücut pozitif geribildirimi kendi yararına kullanmayı öğrenir. Kanın pıhlıtaşması pozitif geribildirimin işe yarayacak biçimde kullanılmasına bir örnektir. Bir kan damarı yırtıldığı ve bir pıhtı oluşmaya başladığı zaman, *pıhtılaşma faktörleri* adı verilen bir dizi enzim, pıhtının kendi içinde aktive edilir. Bu enzimlerden bazıları diğerleri üzerine etki ederek pıhtının hemen yakınındaki bölgede bulunan aktiflenmemiş enzimleri aktifler ve pıhtının büyümesini sağlar. Bu süreç damardaki delik kapanıp kanama duruncaya kadar devam eder. Bazen bu mekanizma kendiliğinden işlemeye başlar ve istenmeyen pıhtıların oluşumuna neden olur. Çoğu akut kalp krizi, koroner arter içinde yer alan bir aterosklerotik plak üzerinde oluşmaya başlayan pıhtının arter tamamen tıkanıncaya kadar büyümesi nedeniyle ortaya çıkar.

Doğum, pozitif geribildirimin rol oynadığı durumlar için bir başka örnektir. Uterus kasılmaları bebeğin başını uterus boynuna doğru yeterince güçlü biçimde itmeye başladığında gerilen uterus boynundan başlayan uyarılar uterus gövdesindeki kaslara iletilerek bu kasla-

rın daha güçlü kasılmasını sağlar. Rahim kasılmalarının artması uterus boynunun daha fazla gerilmesine, bu gerilme uterus kaslarının daha şiddetli kasılmasına neden olur. Bu süreç yeterince güçlendiği zaman doğum gerçekleşir.

Pozitif geribildirimin bir başka önemli kullanım yeri sinir sinyallerinin oluşumudur. Bir sinir lifi zarının uyarılması, zarda bulunan sodyum kanallarından hücre içine bir miktar sodyumun sızmasına neden olur. Lif içine giren sodyum zarın potansiyelini değiştirir, bu da daha fazla kanalın açılmasına, zar potansiyelinin daha da fazla değişmesine ve yine daha da fazla kanalın açılmasına yol açar. Böylece hafif bir sodyum sızıntısı hücre içine çok miktarda sodyum girişi patlamasına yol açar, bu da sinir aksiyon potansiyelini oluşturur. Oluşan aksiyon potansiyeli, lifte hem hücre içinde, hem de hücre dışında elektrik akımları oluşturur ve yeni aksiyon potansiyellerini başlatır. Olay, uyarı sinir lifinin tüm sonlanmalarına ulaşıncaya kadar devam eder.

Pozitif geribildirimin yararlı olduğu her durumda pozitif geribildirimin kendisi, bir negatif geribildirim sürecinin bir parçasıdır. Örneğin pıhtılaşma olayında pıhtılaşmadaki pozitif geribildirim süreci, kan hacminin korunmasını sağlayan bir negatif geribildirimdir. Ve sinir sinyallerini oluşturan pozitif geribildirim süreci, sinirin, sinirsel kontrol sistemleri içindeki binlerce negatif geribildirim mekanizmasına katılmasını sağlar.

Kontrol Sistemlerinin Daha Karmaşık Bazı Tipleri-Adaptif Kontrol Sistemi

Kitabın daha sonraki bölümlerinde sinir sistemini incelerken bu sistemin birbiriyle bağlantılı son derece karmaşık kontrol mekanizmaları olduğunu göreceğiz. Bunlardan bazıları, yukarıda anlatılanlara benzer basit geribildirim sistemleridir, ancak, birçoğu daha karmaşıktır. Örneğin, vücudun bazı hareketleri çok hızlıdır ve hareketi kontrol etmek için vücudun periferik bölümünden gelen sinyallerin beyne kadar bütün bir sinir lifi boyunca gitmesi ve verilen yanıtın yeniden perifere taşınması için yeterli zaman yoktur. Beyin bu durumda *ileri-beslemeli kontrol* adı verilen bir ilkeyle gerekli kasların kasılmasını sağlar. Hareket eden bölümden gelen duysal sinir sinyalleri, daha sonra beyne, yapılan hareketin doğru olup olmadığı konusunda bilgi verir. Eğer doğru değilse beyin, aynı hareketin gerektiği bir sonraki denemede kasa gönderilen ön beslemeli sinyalleri düzeltir. Bir düzeltme daha gerekiyorsa, bu düzeltme bir sonraki harekette yapılır. Buna *adaptif kontrol* denir. Adaptif kontrol gecikmiş bir negatif geribildirim sayılabilir.

Bu örnek vücuttaki kontrol sistemlerinin ne kadar karmaşık olabileceğini göstermektedir. İnsanın yaşamı bu sistemlerin tümüne bağlıdır. Bu nedenle bu kitabın büyük bölümü bu yaşamsal mekanizmaların tartışılmasına ayrılmıştır.

Özet-Vücudun Otomatik İşleyişi

Bu bölümün amacı önce, vücudun bir bütün olarak organizasyonunu tanımlamak ve ikinci olarak da vücudun farklı bölümlerinin bir uyum içinde çalışmasını vurgulamaktır. Özetle vücut yaklaşık *100 trilyon hücrenin bir sosyal düzen içinde*, bazıları organ adını alan farklı işlevsel yapılar halinde düzenlenmesiyle oluşur. Her işlevsel yapı, *iç ortam* olarak isimlendirilen hücredışı sıvıdaki homeostatik koşulların korunması için bir görev üstlenir. İç ortamdaki normal koşullar korunduğu sürece vücuttaki hücreler yaşamaya ve işlev görmeye devam ederler. Böylece, her bir hücre, homeostazdan yarar sağlar ve diğer yandan homeostazın korunmasına katkıda bulunur. Bu karşılıklı etkileşimler bir ya da birden fazla işlevsel sistem, üstlendiği işlevi yerine getiremez duruma gelinceye kadar, bedenin sürekli otomatik işleyişini sağlar. Bir hücre grubunun işleyişi bozulduğu zaman, vücuttaki bütün hücreler etkilenir. İşlev bozukluğunun aşırılığı ölüme yol açarken, daha hafif işlev bozuklukları hastalıkla sonuçlanır.

Kaynaklar

Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. Am Sci 60:608, 1972.

Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.

Cabanac M: Regulation and the ponderostat. Int J Obes Relat Metab Disord 25 (Suppl 5):S7, 2001.

Cannon WB: The Wisdom of the Body. New York: WW Norton, 1932.

Conn PM, Goodman HM: Handbook of Physiology: Cellular Endocrinology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.

Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity. Science 295:1664, 2002.

Danzler WH (ed): Handbook of Physiology, Sec 13: Comparative Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.

Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. Science 288:100, 2000.

Garland T Jr, Carter PA: Evolutionary physiology. Annu Rev Physiol 56:579, 1994.

Gelehrter TD, Collins FS: Principles of Medical Genetics. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

Hoffman JF, Jamieson JD: Handbook of Physiology: Cell Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.

Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems. Nat Rev Neurosci 5:13, 2004.

Lewin B: Genes VII. New York: Oxford University Press, 2000.

Masoro EJ (ed): Handbook of Physiology, Sec 11: Aging. Bethesda: American Physiological Society, 1995.

Milhorn HT: The Application of Control Theory to Physiological Systems. Philadelphia: WB Saunders, 1966.

Orgel LE: The origin of life on the earth. Sci Am 271:76, 1994.

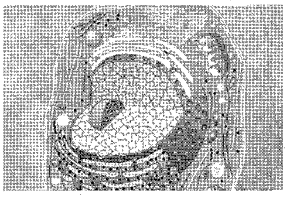
Smith HW: From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.

Thomson RC: Biomaterials Regulating Cell Function and Tissue Development. Warrendale, PA: Materials Research Society, 1998.

Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54, 1995.

BÖLÜM 2

Hücre ve İşlevi



İnsanda bulunan 100 trilyon hücrenin her biri yaşayan yapılardır ve *kendilerini çevreleyen sıvı uygun besinleri içerdiği sürece* aylar veya yıllar boyunca yaşamlarını sürdürebilirler. Vücuttaki organların ve diğer yapıların işlevlerini anlamak için önce hücrenin temel organizasyonunu ve hücre bölümlerinin işlevlerini anlamamız gerekir.

Hücrenin Organizasyonu

Işık mikroskobunda görülen tipik bir hücre Şekil 2-1'de gösterilmiştir. Hücrenin iki ana bölümü *çekirdek* ve *sitoplazmadır*. Çekirdek, sitoplazmadan bir *çekirdek zarı* ile ayrılmıştır. Sitoplazma, kendini çevreleyen sıvıdan *plazma zarı* olarak da adlandırılan *hücre zarı* ile ayrılır.

Hücreyi oluşturan farklı maddeler topluca *protoplazma* olarak adlandırılır. Protoplazma esas olarak beş temel maddeden oluşur: su, elektrolitler, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar.

Su. Hücrenin temel sıvı ortamı sudur ve yağ hücreleri hariç olmak üzere birçok hücrenin %70-85'i sudan oluşmuştur. Birçok hücresel kimyasallar suda çözünmüş durumdadır. Diğer maddeler suyun içerisinde parçacıklar halinde süspanse olmuştur. Kimyasal reaksiyonlar erimiş kimyasalların arasında, süspansiyon halindeki parçacıkların veya zarların yüzeyinde gerçekleşir.

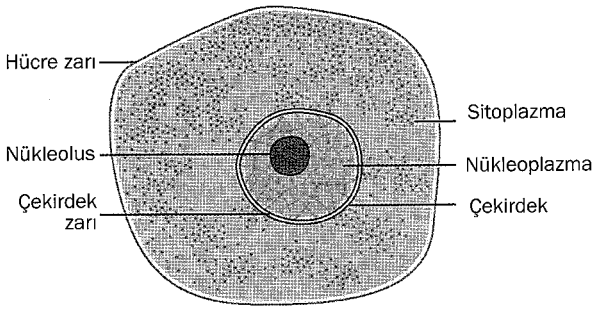
İyonlar. Hücre içindeki en önemli iyonlar *potasyum, magnezyum, fosfat, sülfat, bikarbonat* ve daha az miktarlarda *sodyum, klor* ve *kalsiyumdur*. Bu iyonlar intraselüler ve ekstraselüler sıvılar arasındaki ilişkilerin yer aldığı dördüncü bölümde ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

İyonlar, hücresel reaksiyonlar için gerekli olan inorganik kimyasalları oluştururlar. Ayrıca iyonlar bazı hücresel kontrol mekanizmalarının işlemesi için de gereklidirler. Örneğin hücre zarı üzerinde etkili olan iyonlar, sinir ve kas liflerinde elektrokimyasal uyarıların iletisini sağlamak için gereklidir.

Proteinler. Normalde hücre kütlesinin %10-20'sini oluşturan ve birçok hücrede sudan sonra en fazla miktarda bulunan madde proteindir. Proteinler *yapısal proteinler* ve *işlevsel proteinler* olarak ikiye ayrılabilir.

Hücrede bulunan *yapısal proteinler* çoğunlukla birçok protein molekülünün polimeri olan uzun filamentler şeklindedir. Bu tür intraselüler filamentlerin en bilinen kullanımı *mikrotübüller* şeklindedir. Mikrotübüller silya, sinir aksonu ve mitoz geçiren hücrelerin mitotik iğcikleri gibi bazı "hücre iskeleti" organellerini oluştururlar. Ayrıca hücrenin sitoplazma ve nükleoplazma kısımlarının kendi bölmelerinde birlikte kalmalarını sağlayan ince filamentöz tübüllerin karmaşık kütleleri de bu filamentler tarafından meydana getirilir. Fibriler proteinler ekstraselüler olarak özellikle bağ dokusunun kollajen ve elastin liflerinde bulunurlar. Bu liflerde kan damarı duvarları, tendonlar, ligamanlar ve bunlara benzer yapıların içinde bulunurlar.

İşlevsel proteinler tamamen farklı tiptedir ve genellikle tübüloglobüler şekildeki birkaç molekülün birleşmesiyle oluşmuştur. Bu proteinler genellikle hücre-



ŞEKİL 2-1

Hücre yapılarının ışık mikroskobundaki görüntüsü.

de *enzim* işlevi görür ve fibriler proteinlerin aksine hücre sıvısı içerisinde sıklıkla hareketlidirler. Önemli bir bölümü de hücre içindeki zarsız yapılara yapışık durumdadır. Bu enzimler hücre sıvısı içerisindeki diğer maddelerle doğrudan ilişki içerisindedir ve böylece hücre içerisindeki özgül kimyasal reaksiyonları katalizlerler. Örneğin, glikozu bileşenlerine ayırdıktan sonra oksijenle birleştirip karbon dioksit ve suyun oluşumu esnasında eşzamanlı olarak hücresel işlevler için gerekli enerjinin sağlanması bir dizi protein enzim tarafından katalizlenir.

Lipitler. Lipitler, ortak özellikleri yağ çözücülerde erimek olan birkaç tip maddeyi kapsar. *Fosfolipitler* ve *kolesterol* özellikle önemli lipitlerdir ve bunlar toplam hücre kitlesinin %2'sini oluştururlar. Fosfolipit ve kolesterolün önemli bir özelliği suda erimemesidir. Bu özellik farklı hücre bölümlerinin birbirinden ayrılmasını sağlayan hücre içi zarsız bariyerlerin ve hücre zarının oluşumunu sağlar.

Fosfolipitlere ve kolesterole ilaveten bazı hücreler büyük miktarlarda *nötral yağlar* ismi de verilen *trigliseritleri* içerirler. *Yağ hücrelerinde* hücre kitlesinin %95'i trigliseritlerden oluşmuştur. Bu hücrelerde depolanan yağ, vücudun temel enerji kaynağını oluşturur. Bunlar, vücudun gereksinim duyduğu her durumda çözünerek enerji sağlayan ana depolardır.

Karbonhidratlar. Karbonhidratlar glikoprotein moleküllerinin bir parçası olmak dışında yapısal işlevlerde çok az görev alırlar ama hücrenin beslenmesinde esas rolü oynarlar. İnsan hücrelerinin çoğunda karbonhidrat depoları fazla büyük değildir ve genellikle toplam kitlenin %1'ini oluştururlar. Bu oran kas hücrelerinde %3'e ve zaman zaman karaciğer hücrelerinde %6'ya kadar çıkar. Bununla birlikte çözünmüş glikoz şeklindeki karbonhidrat ekstraselüler sıvıda her zaman kullanılabilir durumdadır. Az miktarda karbonhidrat hücrelerde hemen hemen daima glikojen şeklinde depolanır. Glikozun suda çözünmeyen bir polimeri olan *glikojen*, hücrelerin enerji ihtiyaçları olduğu durumlarda depolimerize olarak hızlı bir şekilde bu ihtiyacı karşılamak amacıyla kullanılır.

Hücrenin Fiziksel Yapısı

Hücre sadece sıvı, enzim ve kimyasal maddelerden oluşmuş bir torba değildir, *organel* adı verilen yüksek bir organizasyon gösteren fiziksel yapıları da kapsar. Her bir organelin fiziksel doğası hücre için kimyasal yapılar kadar önemlidir. Örneğin organellerden biri olan *mitokondriler* olmasaydı hücrenin enerji desteğinin %95'i birden bire kesilirdi. Hücrenin en önemli organelleri ve diğer yapıları Şekil 2-2'de gösterilmiştir.

Hücrenin Zar Yapıları

Hücrenin bütün organelleri, temel olarak lipit ve proteinlerden oluşan bir zarla çevrelenmiştir. *Hücre zarı, çekirdek zarı, endoplazmik retikulum zarı, mitokondri zarı, lizozomlar* ve *Golgi aygıtı* bunlar arasında sayılabilir.

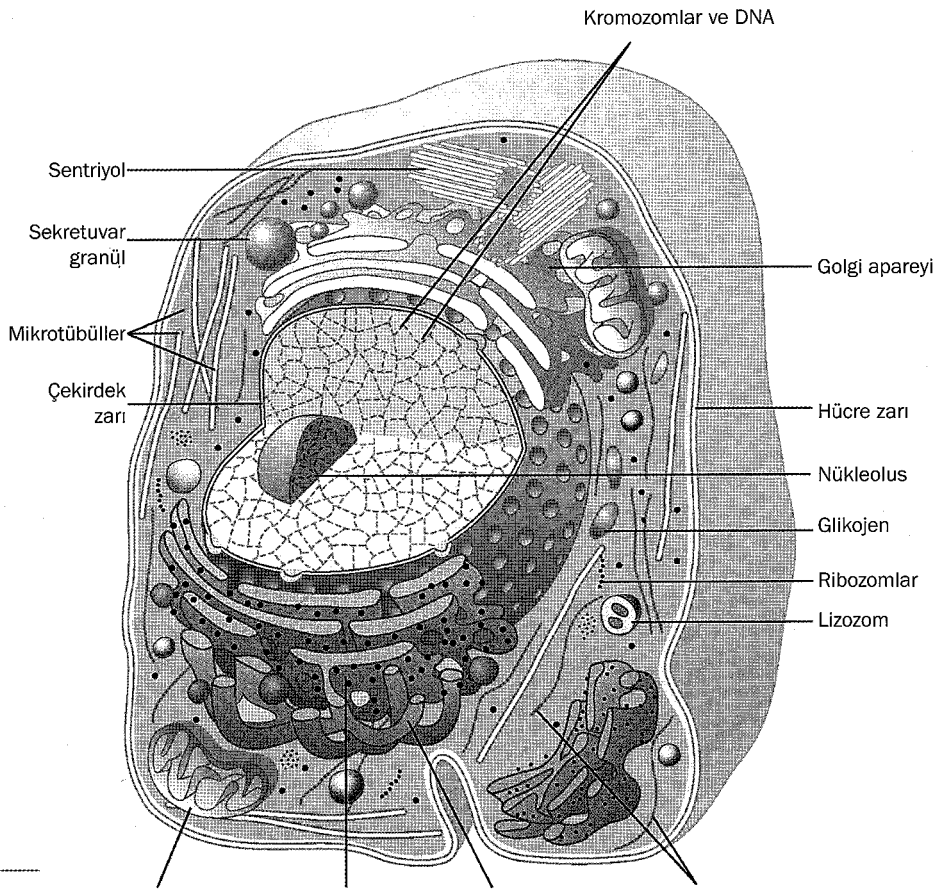
Zar yapısındaki lipitler yağlarda çözünmedikleri için suyun ve suda eriyebilir maddelerin bir hücre kompartmanından diğerine serbestçe gitmesini engelleyici bir bariyer görevi görürler. Bununla birlikte zardaki protein molekülleri çoğu kez zarı boyuna kat ederek (bu yapılar genellikle *por* olarak adlandırılır) bazı özel maddelerin zardan geçişine izin verir. Zar proteinlerinin diğer bir bölümü de farklı kimyasal reaksiyonları katalizleyen *enzim* işlevi görür. Bu konular, bu ve takip eden bölümlerde tartışılacaktır.

Hücre Zarı

Hücreyi saran hücre zarı (plazma zarı olarak da adlandırılır), 7,5-10 nanometre kalınlığında, ince, kıvrılabilir ve elastik bir yapıdır. Tamamen lipit ve protinlerden oluşmuştur. Yaklaşık bileşimi, %55 protein, %25 fosfolipit, %13 kolesterol, %4 diğer lipitler ve %3 karbonhidrattır.

Hücre Zarının Lipit Bariyeri Suyun Girmesini Engeller. Şekil 2-3'de hücre zarı gösterilmektedir. Temel yapısı, her biri sadece bir molekül kalınlığında olan ve hücre yüzeyine doğru devam eden *çift katlı lipit tabakadır*. Bu tabakanın arasına büyük globüler proteinler serpiştirilmiştir.

Lipit çift tabaka temel olarak fosfolipit moleküllerinden oluşmuştur. Her fosfolipit molekülünün bir ucu suda çözünebilir, yani *hidrofiliktir*. Diğer ucu



ŞEKİL 2-2

Sitoplazma ve çekirdek içerisindeki organelleri gösteren tipik bir hücrenin kesiti.

ise yağ içindedir, yani *hidrofobiktir*. Fosfolipidin fosfat bölümü hidrofilik, yağ asidi bölümü ise hidrofobiktir.

Fosfolipit moleküllerinin hidrofobik kısımları su tarafından itilip, birbirleri tarafından karşılıklı çekildikleri için Şekil 2-3'te görüldüğü gibi zar ortasında birbirine yapışma eğilimindedirler. Hidrofilik fosfat kısımları ise tüm hücre zarının iki yüzeyinde, hücrenin içerisindeki *hücreiçi* su ve dış yüzeydeki *hücredışı* su ile temas halindedirler.

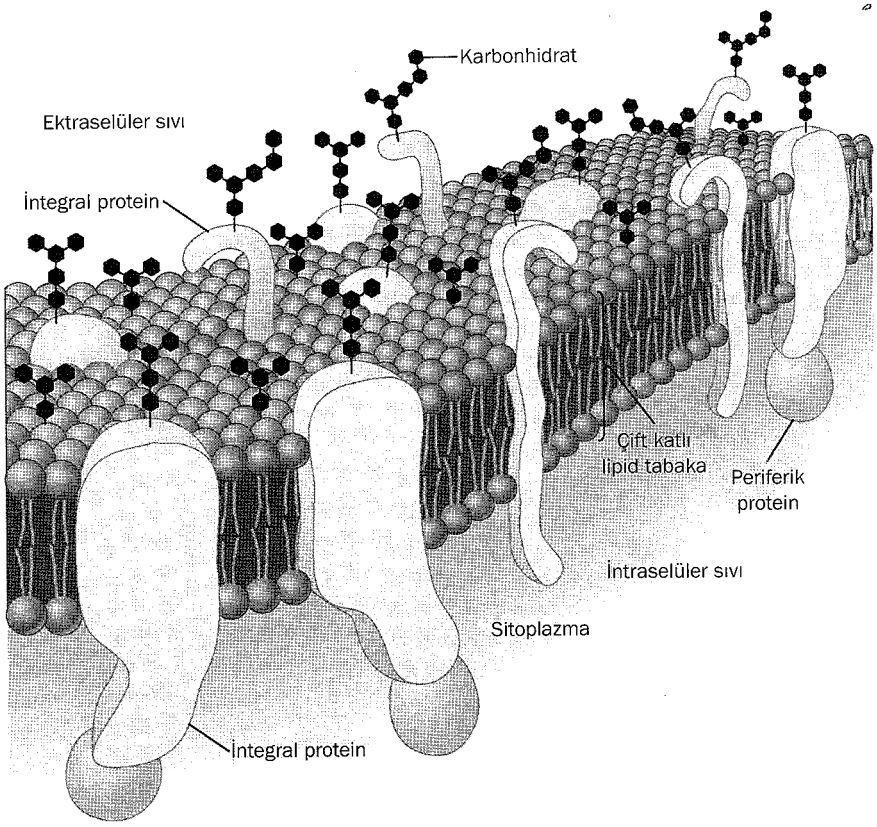
Zarın ortasındaki lipit tabaka, iyonlar, glikoz ve üre gibi suda eriyen maddeleri geçirmez. Ancak oksijen, karbon dioksit ve alkol gibi yağda eriyen maddeler zarın bu bölümlerinden kolayca geçebilirler.

Kolesterolün steroid çekirdeği yağda yüksek miktarda eridiği için zardaki kolestrol molekülleri lipit tabiattadır. Bu moleküller lipit çift tabaka içinde erimiş durumdadır. Kolesterolün ana görevi, çift tabakanın vücut sıvılarının suda erir maddelerine karşı geçirgenlik (veya geçirgen olmama) derecesini belirlemeye yardım etmektir. Kolesterol ayrıca zarın akışkanlığını da belirler.

Hücre Zar Proteinleri. Şekil 2-3'de çift katlı lipit tabakada yüzen globuler kitleler görülmektedir. Bunlar, çoğu *glikoprotein* yapıdaki zar proteinlerdir. Proteinler iki tiptir: zarı boydan boya kat eden *integral proteinler* ve zarın yalnızca bir yüzeyine tutunarak zarı boydan boya geçmeyen *periferik proteinler*.

İntegral proteinlerin çoğu su moleküllerinin ve suda eriyen maddelerin, özellikle iyonların ekstraselüler ve intraselüler sıvı arasında difüze olmalarını sağlayan yapısal *kanalları* (*por*) oluştururlar. Bu protein kanallar bazı maddelerin diğerlerine oranla tercih edilerek diffüze olmasını sağlayacak seçici niteliktedirler.

Diğer integral proteinler ise başka şekilde zardan geçemeyen maddelerin çift katlı lipit tabakadan geçişini sağlayan *taşıyıcı proteinlerdir*. Bazen bu taşıyıcılar maddeleri doğal difüzyon yönlerinin tersine, "aktif taşınım" adı verilen bir yolla taşırlar. Bir bölümü de *enzim* olarak işlev yapar.



ŞEKİL 2-3

Hücre zarının temel olarak fosfolipit çift tabakadan oluştuğunu, ancak çok sayıda protein molekülünün bu tabaka içine yerleşmiş olduğunu gösteren şeması. Proteinlere zarın dış yüzünde karbonhidrat uçlar bağlanırken, zarın iç yüzünde başka protein molekülleri bulunur. (Lodish HF, Rothman JE'den yeniden resmedilmiştir: Hücre zarının bileşenleri. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin).

İntegral zar proteinleri, hücre zarını kolaylıkla geçemeyen peptit hormonlar gibi suda eriyen kimyasallar için *reseptör* olarak da hizmet edebilir. Hücre zar reseptörleri ile bunlara uygun ligandların etkileşimi, reseptör proteinlerinde şekilsel değişikliklere neden olur. Bu değişim enzimatik olarak intraselüler protein kısımlarını aktive eder veya reseptör ile *ikincil haberci* olarak görev yapan sitoplazmadaki proteinler arasında etkileşimi uyarır. Böylece reseptörün ekstraselüler kısmından hücre içerisine sinyalin aktarılmasını sağlar. Bu yolla hücre zarındaki integral proteinler çevre hakkında hücre içerisine bilgi iletilmesini temin eder.

Periferik protein molekülleri sıklıkla integral proteinlere tutunmuşlardır. Periferik proteinler hemen her zaman enzim olarak işlev görür veya hücre zarının "porları" arasından madde geçişini kontrol eden moleküller olarak görev yaparlar.

Zar Karbonhidratları - Hücre "Glikokaliksi". Zar karbonhidratları hemen her zaman proteinler veya lipitlerle birleşmiş olarak *glikoproteinler* ya da *glikolipitler* şeklinde bulunur. İntegral proteinlerin çoğu glikoproteinlerdir ve zarın lipit moleküllerinin yaklaşık onda biri glikolipitlerdir. Bu moleküllerin "gliko" bölümleri hemen daima hücre yüzeyinden dışa doğru değişmez şekilde çıkıntı yapar. *Proteoglikan* olarak adlandırılan karbonhidrat bileşiklerinin bir çoğu, küçük protein çekirdeklerle birbirlerine tutunmuş ve hücrenin dış yüzeyine gevşek biçimde bağlanmış karbonhidrat maddeleridir. Bu nedenle hücrenin dış yüzeyi çoğu kez bütünüyle *glikokaliks* adı verilen gevşek bir karbonhidrat örtüyle kaplıdır.

Hücrenin dış yüzeyine tutunan karbonhidrat uçlarının birkaç önemli işlevi vardır: (1) Çoğu elektriksel olarak negatif yüklü oldukları için hücrenin dış yüzeyinin negatif yüklü olmasına neden olur ve diğer negatif yüklü maddeleri iterler. (2) Bazı hücrelerin glikokaliksi diğer hücrelerin glikokaliksine bağlanır, böylece hücreler birbirlerine tutunmuş olurlar. (3) Karbonhidratların çoğu insülin gibi hormonların bağlanması için *reseptör* görevi yapar, bağlanmadan sonra bu kombinasyon bağlı olan internal proteinlerin aktive olmasını sağlar, bu da bir dizi intraselüler enzimin aktivasyonuna neden olur. (4) Bazıları Bölüm 34'de tartışıldığı gibi bağışıklık reaksiyonlarına girer.

Sitoplazma ve Organelleri

Sitoplazma, farklı büyüklükte ve dağınık durumda partikül ve organeller ile doludur. Partiküllerin içinde dağıldığı, sitoplazmanın berrak sıvı kısmına *sitozol* denir. Bu sıvıda esas olarak çözünmüş proteinler, elektrolitler ve glikoz bulunur.

Sitoplazmadaki partiküller nötral yağ globülleri, glikojen granülleri, ribozomlar, sekretuvar veziküller ve beş önemli organelden oluşmuştur. Bu organeller *endoplazmik retikulum, Golgi apareyi, mitokondriler, lizozomlar* ve *peroksizomlardır.*

Endoplazmik Retikulum

Şekil 2-2'de sitoplazmada *endoplazmik retikulum* adı verilen tübüler ve düz veziküler yapılardan oluşmuş bir ağ görülmektedir. Tübül ve veziküllerin tümü birbiriyle ilişki halindedir. Bu organelin duvarları hücre zarına benzer şekilde çift kat lipitten oluşmuştur ve çok miktarda protein içerir. Bu organelin toplam yüzey alanı bazı hücrelerde (örneğin karaciğer hücrelerinde) hücrenin dış yüzey alanının 30-40 katı kadar olabilir.

Endoplazmik retikulumun küçük bir bölümünün ayrıntılı yapısı Şekil 2-4'de gösterilmiştir. Tübül ve veziküllerin içi *endoplazmik matriks* denen ve endoplazmik retikulum dışındaki sitozoldeki sıvıdan farklı olan sulu bir sıvıyla doludur. Elektron mikroskopik fotoğraflar endoplazmik retikulum içindeki boşluğun çekirdek zarının iki zar yüzeyi arasındaki boşlukla bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Hücrenin başka bölümlerinde yapılan maddeler endoplazmik retikulumun içine alınır ve daha sonra hücrenin diğer bölümlerine ulaştırılırlar. Retikulum yapısındaki çok geniş yüzey alanı ve bu zar üzerinde bulunan çok sayıdaki enzim sistemleri hücrenin metabolik işlevlerini gerçekleştiren makinenin önemli bir parçasını oluşturur.

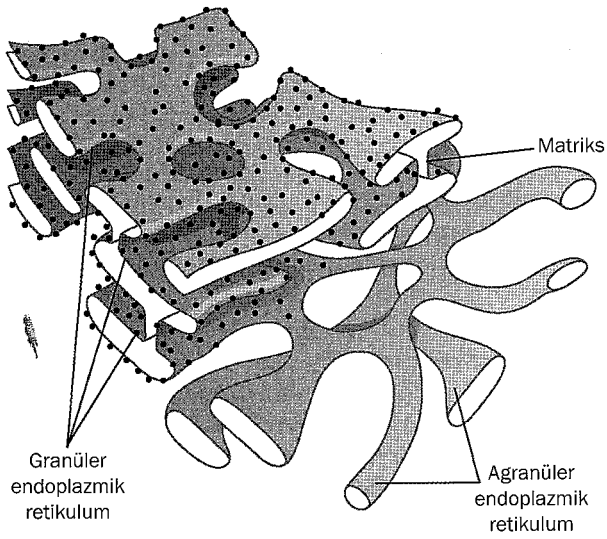
Ribozomlar ve Granüler Endoplazmik Retikulum. Endoplazmik retikulumun birçok bölgesinin dış yüzeyine tutunmuş *ribozom* adı verilen çok sayıda küçük granüler partiküller bulunur. Endoplazmik retikulumun böyle gözüken bölümlerine *granüler endoplazmik retikulum* denir. Ribozomlar RNA ve proteinlerin karışımından oluşmuştur; daha sonra bu bölümde ve Bölüm 3'de tartışılan, hücrede yeni protein moleküllerinin sentezi işlevini gerçekleştirirler.

Agranüler Endoplazmik Retikulum. Endoplazmik retikulumun ribozom içermeyen bölgesidir. Bu kısım *agranüler* veya *düz endoplazmik retikulum* olarak adlandırılır. Agranüler retikulum lipit maddelerin sentezi ve hücreiçi enzimler tarafından kontrol edilen diğer hücresel işlemler için işlev görür.

Golgi Aygıtı

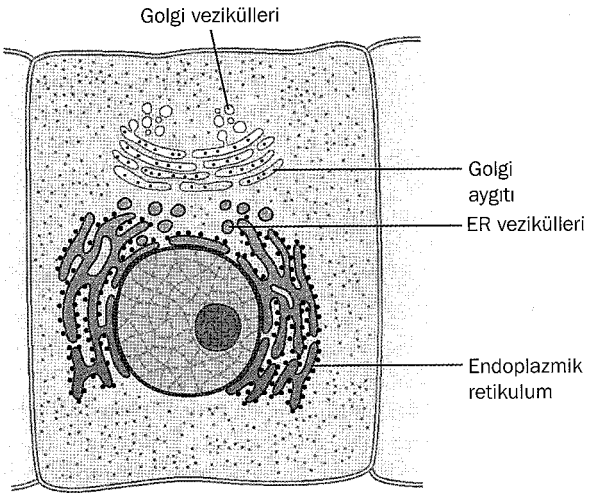
Şekil 2-5'de gösterilen Golgi aygıtı endoplazmik retikulumla yakından ilişkilidir. Agranüler endoplazmik retikuluma çok benzer bir zar yapısına sahiptir. Genellikle çekirdeğin yakınında dört veya daha fazla ince, düz vezikülün üst üste dizilmesiyle oluşmuş bir yapıdır. Bu aygıt salgı yapan hücrelerde iyi gelişmiştir, bu tip hücrelerde salgılanan maddelerin hücre dışına verildiği kenarda yerleşmiştir.

Golgi aygıtının işlevi endoplazmik retikulumla bağlantılıdır. Şekil 2-5'de gösterildiği gibi endoplazmik retikulumdan kopan "taşıma vezikülleri" (endoplazmik retikulum vezikülleri veya kısaca *ER vezikülleri*) hemen sonra Golgi aygıtı ile birleşir. Bu yolla endoplazmik retikulum veziküllerinin yakaladığı maddeler endoplazmik retikulumdan Golgi aygıtına taşınmış olur. Taşınan bu maddeler Golgi aygıtında işlenerek lizozomları, salgı veziküllerini ve bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacak olan diğer sitoplazmik yapıları oluştururlar.



ŞEKİL 2-4

Endoplazmik retikulumun yapısı. (DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF'den değiştirilerek: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975).



ŞEKİL 2-5

Tipik bir Golgi aygıtının endoplazmik retikulum (ER) ve çekirdek ile ilişkisi.

Lizozomlar

Şekil 2-2'de gösterilen lizozomlar, Golgi aygıtı tarafından oluşturulan veziküler organellerdir ve daha sonra tüm sitoplazmaya dağılırlar. Lizozomlar *hücre içi sindirim sistemini* oluştururlar ve özellikle (1) hücrenin haraplanmış yapılarını, (2) hücreye alınan besin partiküllerini ve (3) bakteriler gibi istenmeyen maddeleri sindirirler. Lizozomlar hücreden hücreye farklılık göstermekle birlikte 250-750 nanometre çapındadır. Çift katlı lipit zarla çevreli ve 5-8 nanometre çapında çok sayıda küçük partikül içeren yapılardır. Bu partiküller 40 farklı tip *hidrolaz* (*sindirici*) *enzimin* protein agregatlarıdır. Hidrolitik enzim, bir organik bileşiği, bileşiğin bir kısmında su molekülünün hidrojen bölümü diğer kısmında ise hidroksil bölümü kalacak şekilde iki ya da daha fazla bölüme ayırma yeteneğine sahip bir enzimdir. Örneğin proteinler hidrolize edilerek aminoasitlere, glikojen hidrolize edilerek glikoza, lipitler hidrolize edilerek yağ asitleri ve gliserole dönüşür.

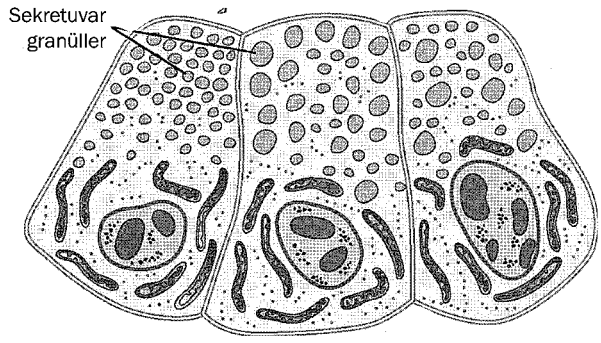
Genellikle lizozomları çevreleyen zar, hidrolitik enzimlerin hücre içindeki diğer maddelerle temasını engeller ve böylece hücre içindeki yapıların sindirilmesini önler. Ancak bazı koşullarda lizozomların bazılarının zarı açılır ve içindeki sindirici enzimler serbest kalır. Bu enzimler hücre içinde karşılaştıkları organik molekülleri aminoasitler ve glikoz gibi difüzyon hızı yüksek, küçük parçalara ayırırlar. Lizozomların daha özgül işlevlerinden bazıları bu bölümde daha sonra tartışılacaktır.

Peroksizomlar

Peroksizomlar lizozomlara fiziksel açıdan benzerler ama iki önemli farkları vardır. Birincisi, Golgi aygıtı tarafından değil, kendi kendilerini çoğaltarak (veya belki düz endoplazmik retikulumdan tomurcuklanarak) oluştuklarına inanılmaktadır. İkincisi, hidrolazlardan çok oksidaz enzimlerini içerirler. Oksidazların birkaçı, farklı intraselüler kimyasal maddelerden oluşan hidrojen iyonlarını oksijenle birleştirerek hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturma yeteneğindedir. Hidrojen peroksidin kendisi yüksek oksitleme kapasitesine sahip bir maddedir. Hidrojen peroksit, diğer bir oksitleyici enzim olan ve peroksizomlarda bol miktarda bulunan *katalaz* ile birlikte, oksitlenmediği durumda hücreyi zehirleyebilecek birçok maddeyi oksitler. Örneğin bir bireyin içtiği alkolün yaklaşık yarısı karaciğer hücresinin peroksizomlarında bu yolla detoksifiye edilir (zehirsiz hale getirilir).

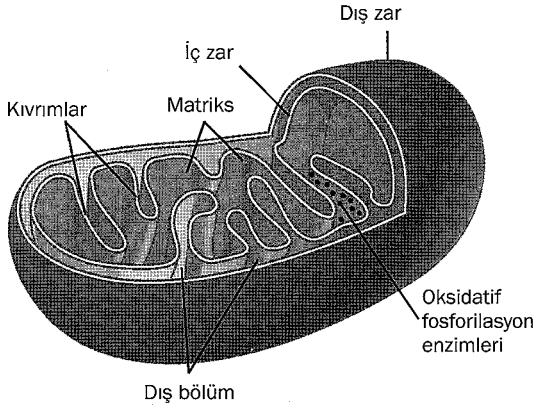
Salgı Vezikülleri

Birçok hücrenin önemli işlevlerinden birisi de özel kimyasal maddelerin salgılanmasıdır. Bu tür salgı maddelerinin hemen hemen tümü endoplazmik retikulum-Golgi aygıtı sistemi tarafından oluşturulur ve daha sonra Golgi aygıtından sitoplazmaya, *sekretuvar vezikülller* veya *sekretuvar granüller* adı verilen depo vezikülleri içinde gönderilirler. Şekil 2-6 pankreas asinar hücreleri içinde protein proenzimleri (henüz aktive edilmemiş enzimler) depolayan tipik sekretuvar vezikülleri göstermektedir. Proenzimler daha sonra dış hücre zarından pankreas kanalına salgılanırlar ve oradan da aktive olarak sindirim işlevlerini gerçekleştirecekleri duodenuma geçerler.



ŞEKİL 2-6

Pankreasın asiner hücrelerinde sekretuvar granüller (sekretuvar vezikülller).



ŞEKİL 2-7

Mitokondrinin yapısı. (DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF'den değiştirilerek: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975).

Mitokondriler

Şekil 2-2 ve 2-7'de gösterilen mitokondriler hücrenin "enerji santrali" olarak adlandırılır. Mitokondriler olmadan hücre besinlerden önemli miktarda enerji elde edemez ve sonuçta tüm hücresel işlevler durur.

Mitokondriler, tüm sitoplazma bölümlerinde bulunurlar ama hücre içindeki sayıları hücrenin gereksinim duyduğu enerji miktarına göre yüz ile birkaç bin arasında değişebilir. Ayrıca mitokondriler hücrede enerji metabolizmasının yoğun olduğu bölgelerde toplanırlar. Büyüklük ve biçimleri de farklı olabilir. Bazıları birkaç yüz nanometre çapında ve globüler biçimde, bazıları

uzun (1 mikrometre eninde 7 mikrometre boyunda), diğer bazıları ise dallanmış ve filamantöz yapıda olabilirler.

Mitokondrinin temel yapısı Şekil 2-7'de gösterilmiştir. Çift kat lipit ile proteinden oluşmuş bir *dış* ve bir *iç zarı* vardır. İç zardaki kıvrımların oluşturduğu raflara oksidatif enzimler tutunur. Mitokondri içindeki boşluk, besinlerden enerji elde edilmesi için gerekli olan büyük miktarlarda çözünmüş enzimleri içeren bir *matriksle* doludur. Bu enzimler iç zara tutunmuş olan oksidatif enzimlerle işbirliği halinde çalışarak besinlerin oksidasyonunu, sonuçta su ve karbon dioksit oluşumunu ve bunlarla eş zamanlı olarak enerji serbestlemesini sağlarlar. Açığa çıkan enerji, *adenozin trifosfat* (*ATP*) adı verilen yüksek enerjili bir bileşiğin sentezlenmesi için kullanılır. ATP daha sonra mitokondri dışına taşınır, tüm hücreye difüze olarak hücresel işlevlerin gerçekleşmesi için, enerji gereken her yerde enerjisini verir. Mitokondriler tarafından ATP oluşumunun kimyasal ayrıntıları Bölüm 67'de verilmektedir, fakat hücre içinde ATP'nin temel işlevlerinden bazılarına bu bölümde daha sonra girilecektir.

Mitokondriler kendi kendilerini çoğaltabilirler ve hücrede artan miktarlarda ATP'ye ihtiyaç duyulan her zamanda bir mitokondriden ikinci bir tanesi, üçüncü bir tanesi ve daha fazlası oluşabilir. Mitokondriler hücre çekirdeğindeki gibi *DNA* içerirler. Bölüm 3'de DNA'nın çekirdeği oluşturan ve bölünmeyi kontrol eden temel madde olduğunu göreceğiz. Mitokondri DNA'sı da aynı rolü oynar ve mitokondrinin kendi kendisini kopyalamasını kontrol eder.

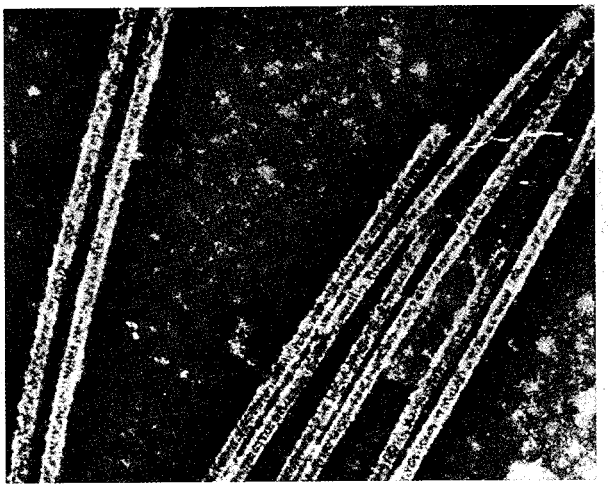
Hücre Filament ve Tübüler Yapıları

Hücredeki fibriler proteinler genellikle filament ya da tübüller halinde organize olmuştur. Ribozomlar tarafından sentezlenen öncül (prekürsör) protein moleküllerinden sitoplazmada oluşurlar. Öncül moleküller *filamentleri* oluşturmak üzere polimerize olurlar. Çok sayıda aktin filamentinin *ektoplazma* olarak adlandırılan hücre zarının hemen altında bulunması ve böylece hücre zarı için esnek bir destek bölge oluşturması bir örnek olarak verilebilir. Benzer şekilde kas hücrelerinde aktin ve miyozin filamentleri özel bir kasılma mekanizması içinde yer alırlar. Bu kasılma sistemi kas kasılmasının temelidir ve Bölüm 6'da ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Polimerize *tübülin* moleküllerinden oluşan özel bir tip filament, tüm hücrelerde çok sağlam bir tübüler yapı olan *mikrotübülleri* oluşturur. Şekil 2-8'de bir spermin flagellumundan ayrılmış mikrotübüller görülmektedir.

Mikrotübüler için bir başka örnek, hücre sitoplazmasından siliyumların uca doğru dağıldığı tüm silyaların bağlı bulunduğu tübüler iskelet yapısıdır. Bu yapı bölüm içerisinde daha sonra tartışılmış ve Şekil 2-17'de gösterilmiştir. Ayrıca *sentriyoller* ve bölünen hücrelerdeki *mitotik iğcikler* de sağlam mikrotübüllerden oluşmuştur.

Bu örnekler, mikrotübüllerin temel görevinin hücrenin belli bölgelerinde sert fiziksel yapılar halinde hücre iskeletini oluşturmak olduğunu göstermektedir.



ŞEKİL 2-8

Bir spermin flegellumundan ayrılmış mikrotübüller. (Wolstenholme GEW, O'Conner M ve yayımcı Churchill JA'dan, 1967. Şekil 4, sayfa 314. Copyright Novartis Kurumu, eskiden Ciba Kurumu).

Çekirdek

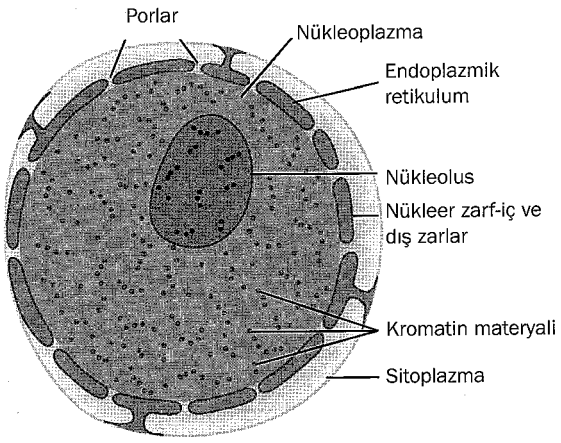
Çekirdek, hücrenin kontrol merkezidir. Çekirdekte bulunan *genler* çok miktarda DNA içerir. Genler, aralarında yapısal hücre proteinleri ile sitoplazmik ve nükleer aktiviteleri kontrol eden enzimlerin de bulunduğu hücre proteinlerinin karakteristiklerini belirler.

Genler hücrenin kendi kendisini kontrol etmesini ve çoğalmasını sağlar. Genler önce kendilerini eşleyerek birbirine özdeş iki grup gen oluşturur, bundan sonra hücre mitoz adı verilen özel bir bölünme dönemi geçirerek, oluşmuş iki hücreden her biri iki özdeş DNA gen grubundan birini alır. Çekirdeğin bütün bu aktiviteleri Bölüm 3'de ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Maalesef çekirdeğin mikroskop altındaki görüntüsü, aktiviteleri kontrol etme mekanizmaları hakkında fazla ip ucu vermez. Şekil 2-9'da *interfaz* (mitoz sırasındaki bir dönemi) dönemindeki bir çekirdeğin ışık mikroskobundaki görüntüsü görülmektedir. Tüm nukleoplazma boyunca koyu boyanmış *kromatin materyali* görülmektedir. Mitoz sırasında kromatin materyali hemen fark edilebilecek biçimde şekillenerek Bölüm 3'de gösterilen ve ışık mikroskobu altında kolayca görülebilen *kromozomları* oluştururlar.

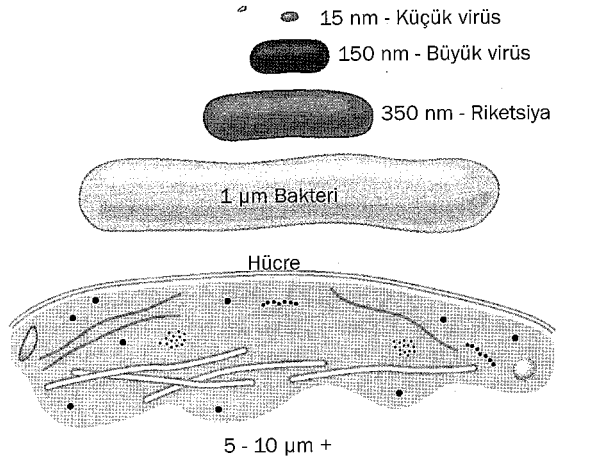
Çekirdek Zarı

Gerçekte iki zardan oluşmuş olan *çekirdek zarı*, *çekirdek zarfı* olarak da isimlendirilir. Dış zar hücre sitoplazmasının endoplazmik retikulumu ile devam eder ve iki çekirdek zarı arasındaki boşluk da endoplazmik retikulum içindeki boşlukla Şekil 2-9'da görüldüğü gibi bağlantılıdır.



ŞEKİL 2-9

Çekirdeğin yapısı.



ŞEKİL 2-10

Hücre öncesi organizmaların boyutları ile insan vücudundaki ortalama bir hücrenin boyutlarının karşılaştırılması.

Çekirdek zarı birkaç bin *nükleer pora* sahiptir. Büyük protein molekül komplekslerinin por çevresine yapışmaları nedeniyle her bir porun merkez alandaki çapı yaklaşık 9 nanometreye düşer. Bu dar aralık bile moleküler ağırlığı 44.000'e kadar olan orta boy moleküllerin geçişine rahatlıkla izin verecek yeterli genişliktedir.

Çekirdekçik ve Ribozomların Oluşumu

Çoğu hücrenin çekirdeğinde oldukça koyu boyanan ve *nükleolus* (*çekirdekçik*) adı verilen bir yapı bulunur. Çekirdekçik, sınırlarını oluşturacak bir zara sahip olmaması ile burada bahsettiğimiz diğer organellere benzemez. Onun yerine büyük miktarlarda RNA ve ribozomlarda bulunan tipte proteinlerin gösterişsiz bir şekilde birikimi vardır. Hücre aktif olarak protein sentezi yapmaya başladığında çekirdekçik belirgin biçimde büyür.

Çekirdekçiğin oluşumu (ve çekirdek dışında sitoplazmada ribozomlarınki de) çekirdek içinde başlar. Önce kromozomlardaki özgül DNA genleri RNA'nın sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen RNA'nın bir bölümü çekirdekçikte depolanır, büyük bir bölümü ise nükleer porlardan sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada bu RNA'lar olgun ribozomları oluşturmak üzere özgül proteinlerle biraraya gelirler. Olgun ribozomlar ise Bölüm 3'de daha detaylı tartışılacağı gibi sitoplazmik proteinlerin oluşmasında temel bir role sahiptirler.

Hayvan Hücresi ile Yaşamın Hücre Öncesi Biçimlerinin Karşılaştırılması

Çoğumuz hücrenin yaşamın en alt basamağı olduğunu düşünürüz. Oysa hücre son derece karmaşık bir organizmadır ve gelişmesi için, dünyada günümüzdeki virüslere benzeyen ilk yaşam biçimlerinin görülmesinden yüzmilyonlarca yıl geçmesi gerekmiştir. Şekil 2-10'da bilinen en küçük virüs (1), büyük bir virüs (2), bir *riketsiya* (3), bir *bakteri* (4) ve *çekirdekli bir hücre* (5) gösterilmiştir. Bu şekilde hücrenin en küçük virüsün çapından 1000, hacminden 1 milyar kez büyük olduğu görülmektedir. Hücrenin anatomik ve işlevsel organizasyonu da virüsünkinden çok daha karmaşıktır.

Küçük bir virüse canlı niteliği veren öğe bir protein kılıf içine yerleşmiş bir *nükleik asittir*. Bu nükleik asit memeli hücresinde bulunan temel nükleik asit öğeleri (DNA veya RNA) ile aynıdır ve uygun koşullar altında kendi kendini eşleyebilme yeteneğindedir. Böylece bir virüs kendi niteliklerini kuşaktan kuşağa taşıyabilir ve tıpkı bir insan ve bir hücre gibi canlı niteliğindedir.

Yaşam gelişirken nükleik asit ve basit proteinlerin yanısıra diğer kimyasal maddeler de organizmayı bütünleyen bölümler haline gelmişler ve virüsün farklı bölümlerinde özelleşmiş işlevler gelişmeye başlamıştır. Virüs çevresinde bir zar oluşmuş, bu zarın içinde kalan bölümde sıvı bir matriks ortaya çıkmıştır. Bu sıvı matriks içinde de daha sonra kimyasal reaksiyonları katalizleyen ve böylece organizmanın aktivitesini tayin eden birçok protein enzim özel işlevleri yerine getiren özel kimyasal maddeler olarak gelişmiştir.

Yaşamın daha sonraki, özellikle de riketsiya ve bakteri aşamalarında, organizmanın içerisinde kimyasal agregatların toplandığı *organeller* gelişmiştir. Bu organeller, kimyasalların tüm matriks sıvısı içine dağılmış durumda olmasına oranla işlevlerini daha etkin biçimde yaparlar.

Sonunda çekirdekli hücrede en karmaşığı *çekirdek* olmak üzere daha da kompleks organeller gelişmiştir. Çekirdek, bu hücre tipinin yaşamdaki daha az gelişmiş tüm canlı tiplerinden ayırt edilmesini sağlar. Çünkü çekirdek, tüm hücresel işlevler için bir kontrol merkezidir ve yeni hücrelerin kuşaktan kuşağa tam bir kopyalamasını sağlayarak, her bir yeni hücrenin ana hücreyle tümüyle aynı yapıları taşımasını sağlar.

Hücrenin İşlevsel Sistemleri

Bu bölümün kalan kısmında hücrenin canlı bir organizma olmasını sağlayan işlevsel sistemlerinden birkaç örneği tartışacağız.

Hücre İçine Madde Alınması — Endositoz

Bir hücrenin canlı kalması, büyümesi ve çoğalması için çevresindeki sıvıdan besin ve diğer maddeleri hücre içine alması gerekir. Maddelerin çoğu, hücre zarını *difüzyon* ve *aktif taşınma* ile geçer.

Difüzyon madde moleküllerinin rastgele hareketlerle zardaki porlardan veya yağda eriyen maddeler için zarın lipit matriksinden hücre içine girmesidir.

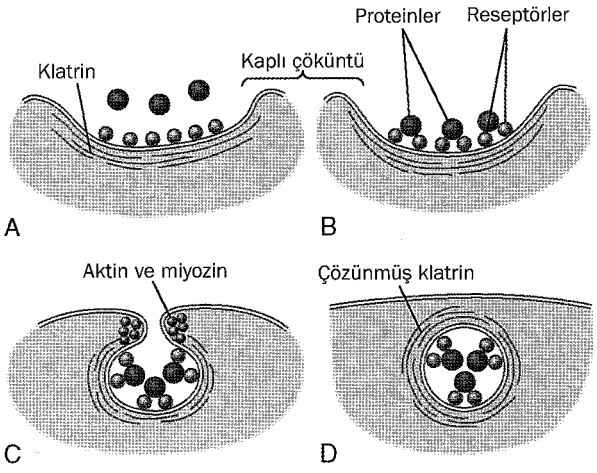
Aktif taşıma bir maddenin, zarı boydan boya geçen bir protein taşıyıcı tarafından taşınmasıdır. Hücre işlevi için çok önemli olan aktif taşıma, Bölüm 4'de ayrıntılı biçimde anlatılmıştır.

Çok büyük partiküller endositoz olarak adlandırılan hücre zarının özelleşmiş bir işlevi ile hücreye alınır. Endositozun iki ana şekli *pinositoz* ve *fagositozdur*. Pinositoz, ekstraselüler sıvı ve partikülleri içeren çok küçük veziküllerin hücre içine alınmasıdır. Fagositoz, bakteri, hücre veya doku yıkımı sonucu oluşan parçalar gibi büyük partiküllerin hücre içine alınmasıdır.

Pinositoz. Pinositoz çoğu hücre zarında sürekli görülür, ancak bazı hücrelerde çok hızlı olabilir. Örneğin makrofajlarda o kadar hızlı olur ki, dakikada toplam hücre zarının %3'ü veziküller halinde hücre içine alınabilir. Pinositik veziküller çok küçüktür, çapları genellikle 100-200 nanometre arasındadır, bu nedenle ancak elektron mikroskobunda görülebilirler.

Pinositoz, çok büyük moleküllerin hücre içine girebilmesinin tek yoludur, örneğin birçok protein molekülü bu yolla hücre içine alınır. Pinositotik vezikküllerin oluşma hızı bu tür moleküller zarın dış yüzüne değince artar.

Şekil 2-11 üç molekül proteinin hücre zarına değmesiyle başlayan pinositozun aşamalarını göstermektedir. Bu moleküller genellikle zarın yüzeyindeki absorbe edecek olan özel protein *reseptörlerine* bağlanır. Reseptörler genellikle hücre zarının dış yüzeyinde bulunan çöküntülerde yoğunlaşmış olarak bulunurlar ve *örtülü çukurlar* (*cepler*) olarak adlandırılır. Bu ceplerin hücre içine bakan bölümünde *aktin* ve *miyozin* gibi kasılabilir liflere benzeyen fibriler proteinlerden oluşmuş kafes tarzında bir ağ oluşur ve bu oluşum *klatrin* olarak adlandırılır. Protein molekülleri reseptörlerine bağlandığı zaman zarın yüzey özellikleri, tüm cebin hücre içine doğru çökmesine neden olacak biçimde değişir. İçe çöken cebin çevresindeki fibriler proteinler, az miktarda



ŞEKİL 2-11

Pinositoz mekanizması.

ekstraselüler sıvıyla birlikte reseptöre tutunan proteinlerin etrafının sarılmasını sağlar. Hemen ardından, zarın hücre içine alınan kısmı hücre yüzeyinden koparak hücre sitoplazmasına *pinositik vezikül* olarak katılır.

Hücre zarının bir pinositik vezikül haline gelebilmesi için gerekli değişikliğin nasıl sağlandığı henüz bir sırdır. Bu işlem hücre içinde enerji harcanmasını gerektirir. Enerji gereksinimi bölüm içerisinde daha sonra tartışılacağı gibi yüksek enerjili bir madde olan ATP tarafından karşılanır. Bu işlem ayrıca ekstraselüler sıvıda kalsiyum iyonunun bulunmasını da gerektirir. Kalsiyum muhtemelen cebin altında bulunan ve vezikülün hücre zarından kopmasını sağlayan proteinlerin kasılması için gereklidir.

Fagositoz. Fagositoz, moleküller yerine büyük parçacıkların hücre içine alınması dışında, pinositoza benzer biçimde gerçekleşir. Yalnızca belli hücreler fagositoz yapabilirler, bunların en önemlileri doku makrofajları ve bazı lökositlerdir.

Fagositoz, bakteri, ölü bir hücre veya doku artıkları gibi bir parçacığın fagositin yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile başlar. Bakterilerin üzeri zaten özgül antikorlarla kaplıdır, bu antikorlar bakteriyi birlikte sürükleyerek fagosit üzerindeki reseptörlerine bağlanırlar. Antikorların bu aracılık işlevine *opsonizasyon* denir ve Bölüm 33 ve 34'de tartışılmıştır.

Fagositoz şu aşamalarda gerçekleşir:

1. Hücre zarı reseptörleri partikül ligandlarının yüzeyine bağlanır.
2. Bağlantı noktasındaki zar saniyeden daha kısa bir sürede içe doğru çökerek partikülü tümüyle çevreler ve giderek daha fazla sayıda reseptör

liganda bağlanır. Tüm bu olaylar fermuarın kapanmasına benzer biçimde hızla gerçekleşir ve zar kapanarak *fagositik vezikülü* oluşturur.
3. Sitoplazmadaki aktin ve diğer kasılabilir fibriller fagositik vezikülü çevreler ve üst bölümüne yakın kısımda kasılarak vezikülü hücre içine gitmeye zorlarlar.
4. Kasılabilir proteinler daha sonra tuttukları vezikülün hücre zarından bütünüyle kopmasını sağlayarak, pinositik veziküllerin oluşumuna benzer biçimde hücre içine serbest bırakırlar.

Pinositik ve Fagositik Yabancı Maddelerin Hücrede Sindirilmesi—Lizozomların İşlevleri

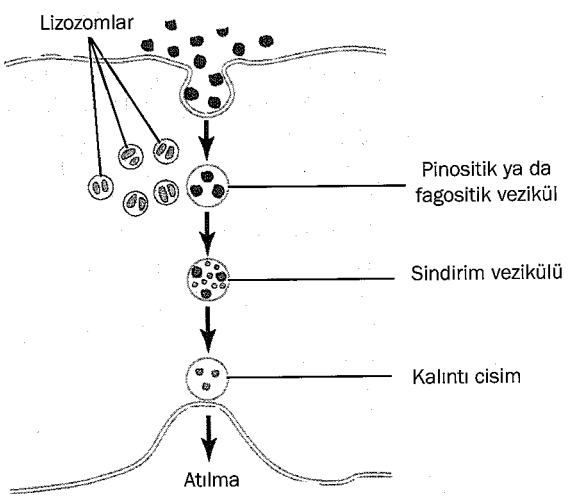
Bir pinositik ya da fagositik vezikülün hücre içinde ortaya çıkmasının hemen ardından bir veya daha fazla *lizozom* veziküle birleşir. Bu birleşmeyle, lizozom içindeki *asit hidrolazlar*, Şekil 2-12'de gösterildiği gibi, vezikül içine boşaltılır. Böylece veziküle aktarılan hidrolazların, vezikül içindeki proteinleri, karbonhidratları ve diğer maddeleri hidrolizlediği bir *sindirim vezikülü* oluşur. Sindirme işlemi sonucunda amino asitler, glikoz, fosfatlar gibi küçük moleküller oluşur ve bunlar vezikül zarından sitoplazmaya difüze olurlar. Sindirim vezikülünün içinde kalan ve *kalıntı cisim* adını alan maddeler, sindirilmeyen bölümlerdir. Çoğu kez bu maddeler, endositozun tam tersi olan ve *eksositoz* adı verilen bir işlemle, sonuçta hücre zarından dışarıya atılırlar.

Bu nedenle pinositik ve fagositik veziküller ile lizozomlara hücrenin *sindirim organları* adı verilebilir.

Dokuların Gerilemesi ve Hücrelerin Otolizi. Vücuttaki dokular bazen gerileyerek küçülürler. Gebelikten sonra uterus, uzun zaman hareketsiz kalan kaslar, laktasyondan sonra meme bezleri bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu gerilemeden büyük ölçüde lizozomlar sorumludur. Aktivitesi azalan bir dokuda lizozomal aktivitenin hangi mekanizma ile arttığı bilinmemektedir.

Lizozomların bir başka işlevi hasarlı hücrelerin veya dokulardaki hücrelerin hasarlı bölümlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Sıcak, soğuk, travma, kimyasal maddeler veya herhangi diğer bir nedenle zedelenen hücre lizozomların yırtılmasına neden olur. Serbestleyen hidrolazlar çevrelerindeki organik maddeleri hemen sindirmeye başlarlar. Eğer hasar hafifse hücrenin yalnızca bir bölümü ortadan kalkar, bunu izleyerek hücre kendini onarır. Eğer hasar ağırsa *otoliz* adı verilen bir işlemle hücre tümüyle sindirilir. Bu şekilde hücre tamamen ortadan kalkar ve genellikle eski hücreye komşu aynı tip hücrelerden birinin mitozla bölünmesi sonucu yeni bir hücre oluşarak eski hücrenin yerini alır.

Lizozomlar, fagosite edilen bakterilerin hücreye zarar vermeden önce öldürülmelerini sağlayan bakterisidal ajanlar da içerirler. Bu ajanlar, (1) bakterinin hücre zarını eriten *lizozim*, (2) bakterilerin büyümesine katkıda bulunan demir ve diğer iyonları bağlayan *lizoferrin* ve (3) hidrolazları aktifleyen ve bakterilerin metabolik sistemlerini inaktive eden ve pH'si yaklaşık 5 olan bir asittir.



ŞEKİL 2-12

Pinositik veya fagositik veziküllerin içerisindeki maddelerin lizozomlardaki enzimler tarafından sindirilmesi.

Hücresel Yapıların Endoplazmik Retikulum ve Golgi Aygıtı Tarafından Sentezi ve Biçimlendirilmeleri

Endoplazmik Retikulumun Özgül İşlevleri

Endoplazik retikulum ve Golgi apareyinin özellikle sekretuvar hücrelerde genişlemiş olduğu daha önce belirtilmişti. Bu organeller hücre zarıyla aynı yapıdaki çift katlı lipit tabakadan oluşmuştur ve duvarları hücre için gerekli birçok maddenin sentezini katalizleyen protein enzimlerle yüklüdür.

Sentez işlemi çoğunlukla endoplazmik retikulumda başlar. Ürünler, sitoplazmaya salınmadan önce işlendikleri Golgi apareyinde biçimlendirilir. Önce, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının özgül bölümlerinde sentezlenen özgül ürünlere bir bakalım.

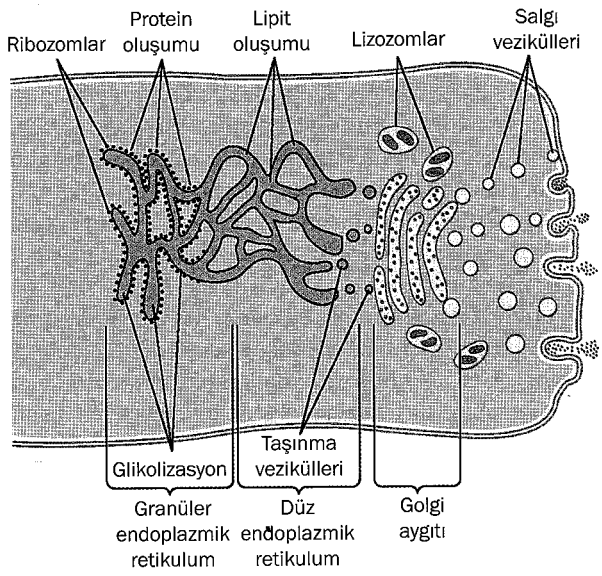
Proteinler Granüler Endoplazmik Retikulum Tarafından Oluşturulur. Granüler endoplazmik retikulum, endoplazmik retikulum zarının dış yüzeyine çok sayıda ribozomun tutunmasıyla karakterizedir. Bölüm 3'de göreceğimiz gibi, protein molekülleri ribozom yapıları içerisinde sentezlenir. Ribozomlar sentezledikleri protein moleküllerinden bazılarını sitozole bırakırlar, fakat çok daha fazlasını endoplazmik retikulum duvarını geçirerek, *endoplazmik matriks* adını alan endoplazmik vezikül ve tübüllerin içine aktarırlar.

Düz Endoplazmik Retikulum Tarafından Lipitlerin Sentezlenmesi. Endoplazmik retikulum lipitleri, özellikle fosfolipit ve kolesterolü de sentezler. Bunlar hızla endoplazmik retikulumun lipit çift tabakası içine katılır, böylece endoplazmik retikulum sürekli büyür. Bu işlem esas olarak endoplazmik retikulumun düz bölümünde gerçekleşir.

Endoplazmik retikulum boyutlarının bu büyüme sonucu hücrenin ihtiyaçlarının ötesine geçmesi *endoplazmik retikulum vezikülleri* veya *taşıyıcı veziküller* adı verilen küçük veziküllerin düz endoplazmik retikulumdan sürekli olarak kopmasıyla engellenir. Bu veziküllerin çoğu daha sonra hızla Golgi apareyine göç eder.

Endoplazmik Retikulumun Diğer İşlevleri. Endoplazmik retikulumun, özellikle de düz endoplazmik retikulumun diğer önemli işlevleri şunlardır:

1. Enerji gereksinimi için glikojen kullanılacağı zaman, glikojen yıkımını kontrol eden enzimleri sağlar.
2. İlaçlar gibi hücreye zarar verebilecek maddeleri zehirsizleştiren çok sayıda enzimi içerir. Zehirsizleştirme işi koagülasyon, oksidasyon, hidroliz, glukuronik asitle birleştirme veya başka bir yolla gerçekleştirilir.



ŞEKİL 2-13

Endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında proteinlerin, lipitlerin ve hücresel veziküllerin oluşumu.

Golgi Aygıtının Özgül İşlevleri

Golgi Apareyenin Sentez İşlevleri. Golgi aygıtı temel olarak endoplazmik retikulumda sentezlenmiş olan maddeleri işlemekle görevli olmakla beraber endoplazmik retikulumda sentezlenemeyen bazı karbonhidratları sentezleme yeteneğine sahiptir. Küçük miktarlarda protein ile bağlanan büyük sakkarit polimerlerinin oluşumu için bu özellikle geçerlidir. Bunların en önemlileri *hyalüronik asit* ve *kondroitin sülfattır*.

Hyalüronik asit ve kondroitin sülfatın birçok işlevinden bazıları şunlardır: (1) Müküs ve diğer bez sekresyonlarındaki proteoglikanların büyük bölümünü oluştururlar, (2) interstisyel alanda kollajen lifler ve hücreler arasını dolduran *temel maddenin* en önemli bileşenleridir, (3) kemik ve kıkırdakta organik matriksin temel bileşenleridir.

Endoplazmik Sekresyonların Golgi Aygıtı Tarafından İşlenmesi-Veziküllerin Oluşumu. Şekil 2-13, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının temel işlevlerini özetlemektedir. Endoplazmik retikulumda oluşan maddeler, özellikle de proteinler tübüller vasıtasıyla düz endoplazmik retikulumun Golgi aygıtına en yakın bölümüne doğru taşınırlar. Bu noktada düz endoplazmik retikulumdan küçük *taşıyıcı veziküller* sürekli kopar ve Golgi aygıtının *daha iç tabakalarına* difüze olur. Bu veziküllerin içinde endoplazmik retikulumda sentezlenen proteinler ve diğer ürenler bulunur.

Taşıyıcı veziküller şürekli olarak Golgi aygıtıyla birleşirler ve içerdikleri maddeleri Golgi aygıtının veziküler boşluğuna boşaltırlar. Burada sekresyon materyaline karbonhidrat uçlar bağlanır. Golgi aygıtının en önemli işlevlerinden biri de endoplazmik retiküler sekresyonları konsantre paketler halinde yoğunlaştırmaktır. Sekresyonlar Golgi aygıtının dış tabakalarından içe doğru geçerken yoğunlaştırma ve ilerleme işlemi gerçekleştirilir. Son aşamada yoğunlaştırılmış sekretuvar maddeleri taşıyan büyüklü küçüklü veziküller sürekli olarak Golgi aygıtından koparak tüm hücreye difüze olur.

Tüm bu işlemlerin ne kadar sürede gerçekleştiği hakkında bir fikir verelim: Bir bez hücresi radyoaktif aminoasitler içeren ortamda bulundurulduğunda, yeni oluşan radyoaktif protein molekülleri 3-5 dakika içinde granüler endoplazmik retikulumda saptanabilmektedir. Yeni oluşmuş olan bu proteinler 20 dakika içinde Golgi aygıtında görülmekte, 1-2 saat içinde ise hücre yüzeyinden sekrete edilmektedirler.

Golgi Aygıtında Oluşan Vezikül Tipleri–Sekretuvar Veziküller ve Lizozomlar. Fazla sekresyon yapan bir hücrede, Golgi aygıtında oluşan veziküllerin çoğu, hücre yüzeyinden sekrete edilecek protein maddeleri taşıyan *sekretuvar veziküllerdir*. Bu sekretuvar veziküller önce hücre zarına difüze olur ve daha sonra onunla birleşerek *eksositoz* olarak adlandırılan bir mekanizma ile taşıdıkları maddeleri dışarıya boşaltırlar. Eksositoz çoğu kez hücre içine kalsiyum girişiyle uyarılır, kalsiyum iyonları veziküler zarla bilinmeyen bir yolla etkileşerek hücre zarıyla kaynaşmasına neden olur, bunu vezikül zarının dış yüzeyinin açılması ve içeriğin hücre dışına boşaltılmasıyla oluşan eksositoz izler. Diğer yandan bazı veziküller hücre içi kullanım için üretilirler.

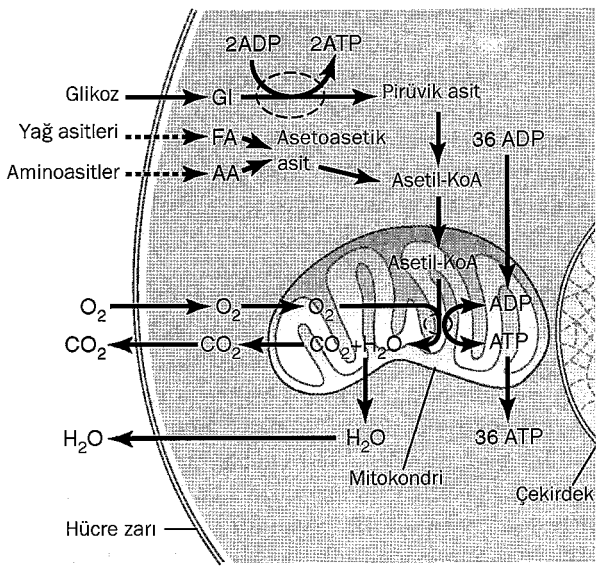
İntraselüler Veziküllerin Hücre Zarlarının Yenilenmesi İçin Kullanımı. Golgi aygıtında oluşturulan veziküllerin bazıları mitokondri hatta endoplazmik retikulum gibi intraselüler yapıların zarları veya hücre zarı ile kaynaşır. Bu, zarların genişlemesini ve haraplanan zarın onarımını sağlar. Örneğin pinositik veya fagositik veziküller oluşurken hücre zarının önemli bir kısmı kaybolur. Golgi aygıtının oluşturduğu veziküllerin zara bağlanması sürekli olarak hücre zarında yenilenmeyi sağlar.

Özetle, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının zar sistemleri, hücre dışına salgılanacak olan sekretuvar maddeleri ve yeni hücresel yapıları oluşturabilme kapasitesine sahip yüksek metabolik aktivite gösteren organlardır.

Besinlerden Enerji Elde Edilmesi—Mitokondrinin İşlevi

Hücrenin enerji elde ettiği başlıca besin maddeleri oksijen ile kimyasal reaksiyona giren karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerdir. İnsan vücudunda özellikle tüm karbonhidratlar vücudun diğer hücrelerine ulaşmadan önce sindirim sistemi ve karaciğer tarafından *glikoza* dönüştürülür. Benzer şekilde proteinler *aminoasitlere*, yağlar da *yağ asitlerine* dönüştürülür. Şekil 2-14 oksijen ve besin maddelerinin (glikoz, yağ asitleri, aminoasitler) hücre içine girişini göstermektedir. Besinler hücre içinde reaksiyonun hızını kontrol eden ve açığa çıkan enerjinin uygun yöne akışını sağlayan enzimler aracılığıyla oksijenle reaksiyona girer. Tüm bu sindirim ve metabolik işlevlerin ayrıntıları Bölüm 62'den Bölüm 72'ye kadar anlatılmıştır.

Özetle, oksidatif reaksiyonların hemen hemen tamamı mitokondri içinde gerçekleşir ve serbestleyen enerji çok yüksek enerjili bir bileşik olan *ATP* sentezinde kullanılır. Daha sonra, besin maddelerinin kendisi değil, ATP, hücredeki bütün intraselüler metabolik reaksiyonlar için gereken enerjiyi sağlar.

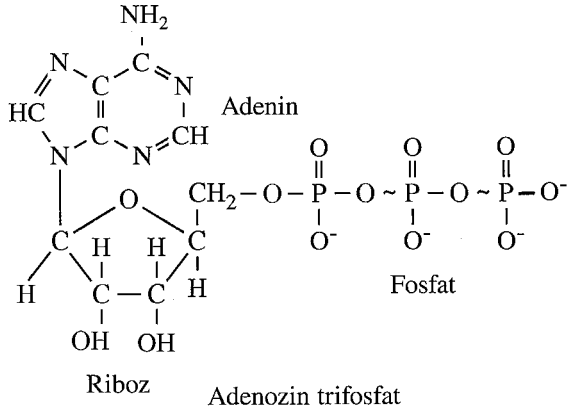


ŞEKİL 2-14

Hücrede adenozin trifosfat (ATP) oluşumu. ATP'nin çoğunun mitokondri içinde oluştuğu görülmektedir. (ADP: Adenozin difosfat).

ATP'nin İşlevsel Özellikleri

ATP'nin formülü şöyledir:



Adenozin trifosfat

ATP, (1) nitrojenli bir baz olan *adenin*, (2) bir pentoz şeker olan *riboz* ve (3) üç *fosfat radikalinden* oluşan bir nükleotittir. Son iki fosfat radikali moleküle yüksek enerjili fosfat bağlarıyla bağlıdır. *Bu bağ* formülde ~ sembolüyle gösterilmiştir. Bu yüksek enerjili bağların her biri, *vücuttaki fiziksel* ve *kimyasal koşullar altında* her bir mol ATP başına 12.000 kalorilik enerji içerir. Bu enerji içeriği, diğer organik bileşiklerdeki kimyasal bağların taşıdığı enerji miktarından çok daha fazladır, bu nedenle *yüksek enerjili bağ* olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca yüksek enerjili fosfat bağları çok çabuk değişebilir, diğer hücresel reaksiyonları yürütmek için enerji gerektiğinde hemen parçalanabilir.

ATP enerjisini serbestlediği zaman, fosforik asit radikallerinden biri kopar ve *adenozin difosfat* (*ADP*) oluşur. Serbestleyen bu enerji, maddelerin sentezi ve kas kasılması gibi neredeyse hücrenin tüm diğer işlevleri için kullanılır.

Harcanan hücresel ATP'nin yeniden oluşması için hücresel besinlerden elde edilen enerji, ADP ve fosforik asidin yeniden birleşmesini sağlar. Bu döngü sürekli yinelenir. Bu yüzden ATP hücrenin *enerji parabirimi* olarak isimlendirilebilir, çünkü devamlı olarak harcanıp kazanılabilir. Bu döngü sadece birkaç dakikada tamamlanır.

ATP Oluşumundaki Kimyasal Olaylar—Mitokondrinin Rolü. Glikoz hücre içine girdiğinde sitoplazmadaki enzimlerin etkisiyle (*glikoliz* adını alan bir işlemle) *pirüvik aside* dönüştürülür. Bu dönüşüm sırasında açığa çıkan enerji az miktarda ADP'nin ATP'ye dönüşmesine yol

açar. Ancak bu miktar hücrenin tüm enerji gereksiniminin %5'inden azını karşılar.

Hücrede oluşan ATP'nin büyük çoğunluğu, yaklaşık %95'i, mitokondrilerde sentezlenir. Karbonhidratlardan oluşan pirüvik asit, yağlardan gelen yağ asitleri ve proteinlerden gelen aminoasitlerin tümü mitokondri matriksinde *asetil-KoA* bileşiğine dönüştürülür. Bu madde mitokondri matriksinde bulunan bir dizi başka enzim tarafından (enerji elde etmek amacıyla) parçalanır, bu parçalanma işlemi *sitrik asit siklusu* veya *Krebs siklusu* adını alan bir dizi kimyasal reaksiyonla gerçekleşir. Bu kimyasal reaksiyonlar, ayrıntılı olarak Bölüm 67'de anlatılmıştır.

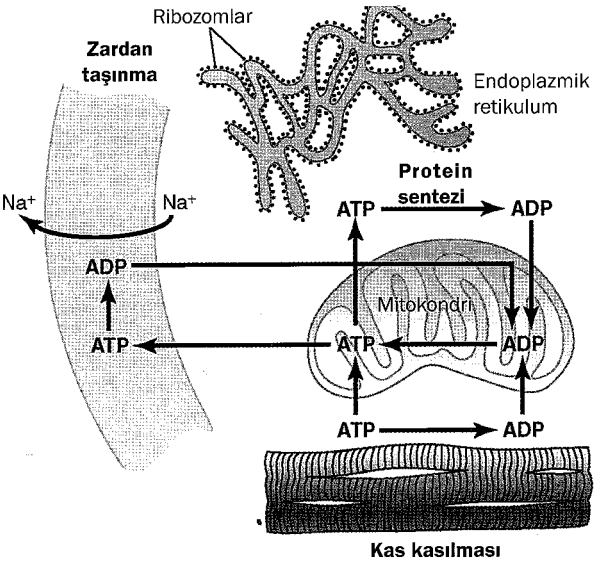
Sitrik asit siklusunda asetil-KoA kendisini oluşturan *hidrojen atomlarına* ve *karbon dioksite* ayrıştırılır. Karbon dioksit daha sonra mitokondri dışına, takiben hücre dışına, sonunda da akciğerler vasıtasıyla vücut dışına atılır.

Hidrojen atomları ise çok reaktiftir ve mitokondri içine difüze olan oksijenle birleşirler. Bu muazzam miktarda enerjinin serbestlenmesine yol açar ve bu enerji mitokondride çok büyük miktarlarda ADP'nin ATP'ye dönüşümü için kullanılır. Bu reaksiyon dizisi karmaşıktır, mitokondrinin matriksi içine doğru çıkıntı yapmış mitokondriye ait *zar yapısındaki rafların* integral bölümlerini oluşturan çok sayıda protein enzimin katılımını gerektirir. İlk adım, hidrojen atomundan bir elektronun alınarak hidrojen iyonu oluşturulmasıdır. Son basamak hidrojen iyonları ile oksijenin su oluşturmak üzere birleşmesi ve büyük globüler proteinler olan *ATP sentetaza* çok miktarda enerji aktarılmasıdır. Bu enzim mitokondri zarlarında yumru gibi yerleşmiş olan bir enzimdir. Sonuçta ATP sentetaz enzimi, hidrojen iyonlarından elde edilen enerjiyle ADP'nin ATP'ye dönüşümünü sağlar. Oluşmuş olan yeni ATP mitokondri dışına taşınarak, enerji gerektiren çeşitli hücre işlevlerinde gerektiğinde kullanılmak amacıyla hücre sitoplazmasının tüm kısımlarına veya nükleoplazma içine taşınır.

ATP oluşumunu sağlayan tüm bu sürece ATP oluşumunun *kemiosmotik mekanizması* denir. Bu mekanizmanın kimyasal ve fiziksel ayrıntıları Bölüm 67'de anlatılmıştır. ATP'nin vücuttaki metabolik işlevlerinin birçoğu ise Bölüm 67 ile Bölüm 71 arasında anlatılmaktadır.

ATP'nin Hücresel İşlevler İçin Kullanımı. ATP, hücresel işlevlerin üç ana kategorisinde kullanılır: (1) hücredeki çeşitli zarlardan *maddelerin taşınması*, (2) hücrelerin her tarafında *kimyasal bileşiklerin sentezi* ve (3) *mekanik iş*. ATP'nin bu kullanım alanları Şekil 2-15'de örneklenmiştir: (1) Hücre zarından sodyumun taşınması için enerji kullanılması, (2) ribozomlarda protein sentezinin yapılması ve (3) kas kasılması sırasında gereken enerjinin sağlanması.

ATP, zardan sodyum dışında potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, klor, ürat, hidrojen iyonları ve daha başka iyon ve organik maddelerin taşınması için de kullanılır. Zardan taşınma bazı hücrelerin işlevleri için çok önemlidir, örneğin renal tübüler hücrelerde oluşan ATP'nin %80'i tek başına bu amaç için harcanır.



ŞEKİL 2-15

Üç büyük hücresel işlev için enerji sağlamak üzere adenozin trifosfatın (ATP) (Mitokondri içerisinde oluşan) kullanımı: Zarda taşınma, protein sentezi ve kas kasılması. (ADP: Adenozin difosfat).

Hücreler proteinler dışında fosfolipitler, kolesterol, pürinler, pirimidinler ve birçok başka madde sentezler. Sentezlenen herhangi bir kimyasal bileşik enerji kullanılmasını gerektirir. Örneğin tek bir protein, birbirine peptit bağlarıyla bağlanmış binlerce aminoasitten oluşabilir. Her bir peptit bağının oluşturulması için dört yüksek enerjili bağın harcanması gerekir. Bu yüzden her bir protein molekülünün oluşumu için binlerce ATP molekülünün harcanması gerekir. Bazı hücreler tüm hücrede oluşan ATP'nin %75'ini yeni kimyasal bileşiklerin sentezi için kullanır. Bu özellikle büyüme fazındaki hücreler için doğrudur.

ATP'nin son büyük kullanım yeri, özel hücrelerin mekanik iş yapmaları için gerekli enerji desteğini sağlamaktır. Bölüm 6'da, bir kas lifinin her kasılması için çok büyük miktarda ATP'nin harcanmasının gerektiğini göreceğiz. Diğer hücreler başka yollarla örneğin *ameboid* ve *siliyer hareketle* mekanik iş yapabilirler, bu hareket tipleri bu bölümde daha sonra anlatılacaktır. Bütün bu mekanik iş tiplerinde enerji kaynağı olarak ATP kullanılır.

Özetle, hücrede enerji gereken her durumda ATP kendi enerjisini hızla, hatta patlayıcı tarzda serbestleterek enerji gereksinimini karşılar. Hücre tarafından kul-

lanılan ATP'nin yenilemesi için karbonhidratlar, yağlar ve proteinler çok daha yavaş kimyasal reaksiyonlarla parçalanarak açığa çıkan enerji kullanılır. ATP'nin %95'inden fazlası mitokondride oluştuğu için mitokondriler hücrelerin "enerji santrali" olarak adlandırılır.

Hücrelerin Hareketi

Vücutta meydana gelen en önemli hareket, tüm vücut kitlesinin %50'sini oluşturan iskelet, düz kas ve kalp kasındaki özelleşmiş kas hücrelerinin hareketidir. Bu hücrelerin özelleşmiş işlevleri Bölüm 6-9'da tartışılacaktır. Diğer hücrelerde *ameboid hareket* ve *silyer hareket* olmak üzere iki tip hareket daha görülür.

Ameboid Hareket

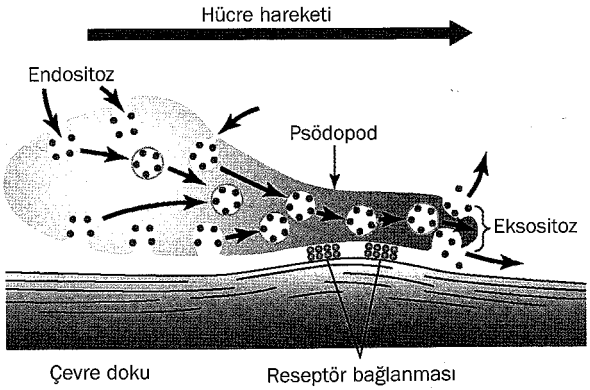
Ameboid hareket, beyaz kan hücrelerinin doku aralıklarından geçişi örneğinde olduğu gibi, bütün hücrenin çevresiyle bağlantılı olarak hareket etmesi demektir. Bu isim, amiplerin de bu biçimde hareket etmeleri nedeniyle verilmiştir ve bu olayın incelenmesi için mükemmel bir örnek oluşturur.

Ameboid hareket tipik olarak hücrenin bir ucundan bir *psödopod*'un (yalancı ayak) uzamasıyla başlar. Psödopod hücrenin gövdesinden dışa doğru uzanarak yeni bir doku bölgesine tutunur, daha sonra hücrenin geri kalan bölümü psödopodu izlemektedir. Şekil 2-16 bu işlemi göstermektedir. Uzamış olan bu hücrede, sağ uçta psödopod oluşmuştur. Hücrenin bu uçtaki zarı devamlı olarak ileri doğru hareket eder. Hücrenin sol ucundaki zar ise hücre hareket ettiği sürece bu hareketi izler.

Ameboid Hareketin Mekanizması. Şekil 2-16 ameboid hareketin ana ilkelerini göstermektedir. Esas olarak, psödopod oluşan kenarda sürekli olarak yeni hücre zarı oluşurken, hücrenin orta bölümü ve diğer ucunda zarın sürekli bir emilimi vardır. Hücrenin hareket edebilmesi için iki etki daha gereklidir. İlk olarak, psödopodun çevre dokuya yapışması gerekir, böylece psödopod sabitlenerek hücrenin geri kalanını ileriye doğru çekmek için bir dayanak noktası sağlar. Bu yapışma, eksositotik veziküllerin iç yüzünde dizilmiş *reseptör proteinler* tarafından sağlanır. Bir vezikül psödopod zarıyla birleşince açılır ve içte kalan kısmı dışarı gelir, böylece reseptörler dış yüzeyde yer alır ve çevre dokudaki ligandlarıyla bağlanırlar.

Hücrenin öbür ucunda reseptörler ligandlarından ayrılır ve yeni endositotik veziküller oluşur. Hücre içindeki bu veziküller, psödopod için yeni bir zar oluşturmak üzere psödopod yönünde bir akıntıyla bu yöne doğru taşınırlar.

Hücrenin hareketi için gerekli ikinci etki, hücre gövdesinin psödopod yönünde çekilebilmesini sağlayacak enerjinin sağlanmasıdır. Deneyler aşağıdaki açıklamaların bu sorunun yanıtı olabileceğini düşündürmektedir. Bütün hücrelerin sitoplazmasında az ya da çok miktarda *aktin* proteini bulunur. Aktinin çoğu tek molekül halindedir, bu nedenle herhangi bir hareket gücü oluşturamaz. Bununla birlikte bu moleküller filamentöz bir ağ halinde polimerize olduklarında ve *miyozin* gibi aktin bağlayan bir proteine bağlandıklarında kasılabilirler. Bütün bu sürecin enerjisi, yüksek enerjili bileşik olan ATP tarafından karşılanır. Bu hareket eden bir hücrenin psödopodunda gerçekleşen bir olaydır. Böyle bir olayda, aktin filament ağı büyümekte olan psödopodun içerisinde yeniden oluşur. Hücre gövdesinin ektoplazmasında da kasılma gerçekleşir, çünkü hücre zarının altında önceden mevcut olan bir aktin ağı da vardır.



ŞEKİL 2-16

Bir hücrenin ameboid hareketi.

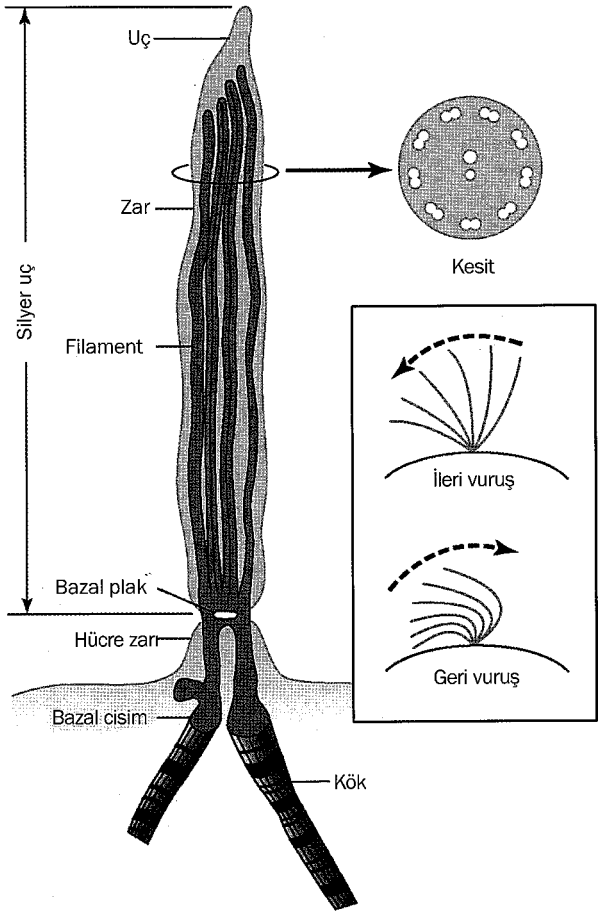
Ameboid Hareket Gösteren Hücre Tipleri. İnsan vücudunda ameboid hareket gösteren hücreler çoğunlukla *beyaz kan hücreleridir*. Bunlar kan dışına hareket ederek *doku makrofajlarını* oluşturmak üzere dokuların içerisine girerler. Diğer hücre tipleri de belli koşullar altında ameboid hareket yapabilirler. Örneğin fibroblastlar hasarı onarmaya yardım etmek için yaralı bölgeye göç ederler. Hatta normal olarak tamamen yapışık olan derideki bazı germinal hücreler de yaranın onarımı için kesi bölgesine doğru hareket ederler. Ovumun fertilizasyonundan sonra embriyo ve fetüsün gelişiminde de hücrelerin hareketi büyük önem taşımaktadır. Çünkü embriyonik hücreler özel yapıların gelişimi sırasında kaynaklandıkları bölgeden oldukça uzak bölgelere göç ederler.

Ameboid Hareketin Kontrolü–Kemotaksis. Ameboid hareketi başlatan en önemli etken, *kemotaksis* olarak adlandırılan olaydır. Dokulardan bazı kimyasal maddelerin ortaya çıkması sonucu bu olay oluşur. Kemotaksisin ortaya çıkmasına yol açan kimyasal maddelere *kemotaktik maddeler* adı verilir. Hücrelerin çoğu kemotaktik maddenin kaynağına doğru ameboid hareket gösterirler (yani düşük konsantrasyon bölgesinden yüksek konsantrasyon bölgesine doğru göç ederler), buna *pozitif kemotaksis* denir. Bazı hücrelerse kaynaktan uzaklaşırlar, buna *negatif kemotaksis* denir.

Kemotaksis ameboid hareketin yönünü nasıl belirler? Bu sorunun kesin yanıtı bilinmemekle birlikte kemotaktik maddeyle en fazla karşılaşan tarafta zarda oluşan değişikliklerin psödopod oluşumunu etkilediği bilinmektedir.

Silya ve Silyer Hareketler

Hücre hareketinin ikinci tipi olan *silyer hareket*, hücrelerin yüzeyindeki silyanın kamçı tipinde hareket etme-



ŞEKİL 2-17

Silyanın yapı ve işlevi. (Satir P'den değiştirilerek: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber).

sidir. Bu tür hareket insan vücudunda yalnızca iki bölgede görülür: solunum yollarının yüzeyinde ve üreme sisteminde uterus tüplerinin (Fallop tüpleri) iç yüzeyinde. Burun boşluğu ve alt solunum yollarında silyanın kamçı hareketleri müküs tabakasının 1 cm/dk hızla farinkse doğru hareket etmesini sağlar, böylece müküs ve müküs tarafından yakalanmış olan partiküller sürekli olarak temizlenir. Uterus tüplerinde silya, uterus tüplerinden rahim boşluğuna doğru sıvının yavaşça hareketini sağlar. Sıvının bu hareketi ovumu ovaryumdan uterusa taşır.

Şekil 2-17'de gösterildiği gibi silya, hücre yüzeyinde 2-4 mikrometre boyunda sivri uçlu yuvarlak bir kıl biçimindedir. Bir hücrede birden fazla silya bulunabilir, örneğin solunum yolu epitel hücrelerinin her birinin yüzeyinde 200 silya bulunur. Silya hücre zarından oluşan bir kılıfla kaplıdır ve 11 mikrotübülle desteklenmiştir. Bu mikrotübüllerin 9 tanesi ikilidir ve silyanın dış çevresinde yerleşmiştir, iki tek mikrotübül ise silyanın merkezinde yer alır. Bu yapı Şekil 2-17'de kesit içinde gösterilmiştir. Her silya *bazal cisim* adını alan, yapının dışa doğru büyümesini sağlayan ve hücre zarının hemen altında yerleşmiş olan bir yapıya sahiptir.

Bir *spermin flagellumu* da silyuma benzer, yapısı ve kasılma mekanizması aynıdır. Ancak flagellumun boyu daha uzundur ve kamçı hareketi yerine sinusoidala benzer dalgalarla hareket eder.

Şekil 2-17'de çerçeve içinde silya hareketi gösterilmiştir. Silya hücre zarıyla bağlı olduğu bölgeden kıvrılarak saniyede 10-20 kez ileri doğru hızlı ve ani bir hareket yapar. Sonra yumuşak, kamçıya benzer bir hareketle başlangıçtaki durumuna döner. İleriye doğru hızlı hareket sırasında hücrenin çevresindeki sıvı silyanın hareketi yönünde sürekli itilir. Geriye doğru yavaş hareket ise sıvıyı hareket ettirmez. Sonuçta sıvı sürekli olarak hızlı vuruş yönünde hareket eder. Silyalı hücrelerin yüzeyinde çok sayıda silya olduğu ve tüm silya aynı yönde hareket ettiği için sıvının bir yandan diğer yana etkin biçimde hareket etmesi sağlanır.

Silyer Hareketin Mekanizması. Silyer hareketin bütün ayrıntıları bilinmemekle birlikte şunları biliyoruz: Önce, dokuz çift tübül ve iki tek tübülün hepsi birbirine kompleks protein çapraz bağlarıyla bağlıdır. Tübüllerden oluşan bu komplekse ve çapraz bağlara *aksonem* adı verilir. İkincisi, silyanın üzerini kaplayan zar uzaklaştırılsa ve aksonemle birlikte diğer elementler de haraplansa bile, silya uygun koşullar altında yine de hareket edebilir. Üçüncüsü, silyadaki diğer yapıların haraplanmasından sonra aksonemin hareket edebilmesi iki koşula bağlıdır: (1) ATP'nin varlığı ve (2) özellikle uygun oranlarda magnezyum ve kalsiyum konsantrasyonunu sağlayan uygun iyon koşullarının varlığı. Dördüncüsü, silyanın öne doğru hareketi sırasında silyanın ön kenarındaki çift tübüller yukarı ve dışa doğru hareket ederken arka kenardakiler yerlerinde kalır. Beşincisi, ATPaz enzimatik aktivitesine sahip *dinein* proteininden oluşan çok sayıda protein kollar, her çift tübülden bir sonraki çift tübüle uzanırlar.

Bu temel bilgilerin ışığında, ATPaz dinein kollarının değmesiyle ATP'den açığa çıkan enerjinin, bu kolların baş kısımlarının komşu çift tübül boyunca hızlıca "emeklemesine" neden olduğu belirlenmiştir. Eğer arka tübüller hareketsiz kalırken, öndeki tübüller dışa doğru emeklerse, bu silyanın eğilmesine neden olur.

Silya kontraksiyonunun kontrol edilme yolu bilinmemektedir. Bazı genetik olarak anormal hücrelerin silyalarında merkezdeki iki tek tübül bulunmaz ve bu silyalar hareket edemez. Bu nedenle bazı sinyallerin, belki elektrokimyasal bir sinyalin, dinein kolları aktiflemek için bu iki merkez tübül boyunca iletildiği tahmin edilmektedir.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.

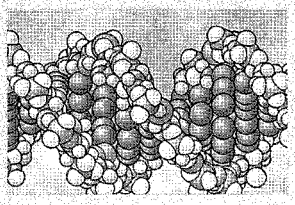
Bonifacino JS, Glick BS:The mechanisms of vesicle budding and fusion. Cell 116:153, 2004.

Calakos N, Scheller RH: Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion: a molecular description. Physiol Rev 76:1, 1996.

Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points. Cell 116:205, 2004.

Deutsch C: The birth of a channel. Neuron 40:265, 2003.
Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82: 47, 2002.
Duchen MR: Roles of mitochondria in health and disease. Diabetes 53(Suppl 1):S96, 2004.
Edidin M: Lipids on the frontier: a century of cell-zare bilayers. Nat Rev Mol Cell Biol 4:414, 2003.
Gerbi SA, Borovjagin AV, Lange TS:The nucleolus: a site of ribonucleoprotein maturation. Curr Opin Cell Biol 15:318, 2003.
Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81:685, 2001.
Lange K: Role of microvillar cell surfaces in the regulation of glucose uptake and organization of energy metabolism. Am J Physiol Cell Physiol 282:C1, 2002.
Mattaj IW: Sorting out the nuclear envelope from the endoplasmic reticulum. Nat Rev Mol Cell Biol 5:65, 2004.
Maxfield FR, McGraw TE: Endocytic recycling. Nat Rev Mol Cell Biol 5:121, 2004.
Mazzanti M, Bustamante JO, Oberleithner H: Electrical dimension of the nuclear envelope. Physiol Rev 81:1, 2001.
Perrios M: Nuclear Structure and Function. San Diego: Academic Press, 1998.
Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al: Cell migration: integrating signals from front to back. Science 302:1704, 2003.
Scholey JM: Intraflagellar transport. Annu Rev Cell Dev Biol 19:423, 2003.
Schwab A: Function and spatial distribution of ion channels and transporters in cell migration. Am J Physiol Renal Physiol 280:F739, 2001.
Vereb G, Szollosi J, Matko J, et al: Dynamic, yet structured: the cell zare three decades after the Singer-Nicolson model. Proc Natl Acad Sci U S A 100:8053, 2003.

Protein Sentezi, Hücre İşlevinin ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü



Aslında herkes vücuttaki bütün hücrelerin çekirdeklerinde bulunan genlerin anne ve babadan çocuklara kalıtımı kontrol ettiğini bilir, ancak çoğu kişi aynı genlerin, vücuttaki hücrelerin tümünün fonksiyonlarını her gün kontrol ettiğinin farkında değildir. Genler hücre içinde hangi enzimin, hangi kimyasal maddenin ve hangi sentezin yapılacağını tayin ederek hücre fonksiyonunu kontrol etmektedir.

Şekil 3-1'de genetik kontrolun genel şeması izlenmektedir. *Deoksiribonükleik asit (DNA)* adı verilen her gen, başka bir nükleik asid olan *ribonükleik asit (RNA)*'in yapımını otomatik olarak kontrol etmektedir. RNA da hücre içinde yayılarak özgül protein yapımını kontrol eder. Her hücrede sayıları yaklaşık olarak 30.000'den fazla farklı gen bulunduğundan, teorik olarak çok sayıda farklı hücre proteinlerinin oluşması olasıdır.

Hücresel proteinlerin bazıları *yapısal proteinlerdir*. Bunlar lipid ve karbonhidratlarla birleşerek, Bölüm 2'de tartışıldığı gibi, hücre içinde bulunan çeşitli organellerin yapısını oluşturmaktadır. Proteinlerin en büyük bölümünü hücre içinde farklı kimyasal reaksiyonları katalize eden *enzimler* oluşturmaktadır. Örneğin, enzimler, hücreye enerji sağlayan bütün oksidatif reaksiyonları hızlandırırken, lipitlerin, glikojen ve adenozin trifosfat (ATP) gibi çeşitli kimyasal maddelerin sentezlerini de artırmaktadır.

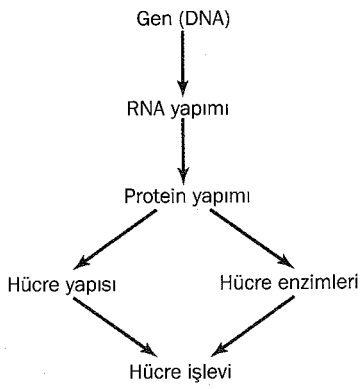
Hücre Çekirdeğinde Bulunan Genler

Hücre çekirdeğinde çok sayıdaki gen uç uca birbirlerine eklenerek son derece uzun, moleküler ağırlığı milyonlarla ölçülen DNA çift sarmalını oluşturur. Şekil 3-2'de böyle bir molekülün çok kısa bir parçası görülmektedir. Bundan sonraki bir kaç paragrafta açıklanacağı gibi bu molekül, bir kaç basit kimyasal bileşiğin düzenli bir şekilde birbirlerine bağlanmasından oluşmaktadır.

DNA'nın Temel Yapı Elemanları. Şekil 3-3'de DNA'yı oluşturan temel kimyasal bileşikler görülmektedir. Bunlar (1) *fosforik asit*, (2) *deoksiriboz* adı verilen şeker ve (3) dört adet temel nitrojenli *bazdan* oluşur ki bunlar iki adet pürin (*adenin* ve *guanin*) ile iki adet pirimidin (*timin* ve *sitozin*) içermektedir. Şekil 3-6'da görüldüğü gibi fosforik asit ve deoksiribozun oluşturduğu çift sarmal heliks zinciri DNA molekülünün iskeletini oluştururken, pürin ve primidin bu iki sarmal arasında yer alarak onları birbirlerine bağlamaktadır.

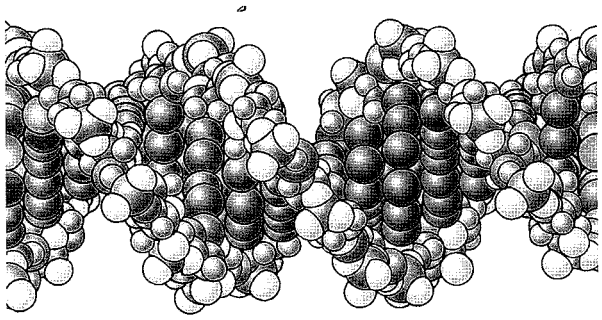
Nükleotidler. DNA oluşumunun birinci basamağı, bir molekül fosforik asit, bir molekül deoksiriboz ve dört temel bazdan birinin bir araya gelmesiyle bir nükleik asitin oluşmasıdır. Böylece dört temel bazın her birinin ayrı ayrı katılmaları ile dört farklı nükleotid oluşur: bunlar *deoksiadenilik, deoksitimidilik, deoksiguanilik* ve *deoksisitidilik asitlerdir*. Şekil 3-4'de deoksiadenilik asidin kimyasal yapısı izlenmektedir. Şekil 3-5'de de DNA'yı oluşturan dört temel nükleotidin basit sembolleri görülmektedir.

Birbirlerine Gevşekçe Bağlanmış Olan İki DNA Sarmalını Oluşturan Nükleotidlerin Organizasyonu. Şekil 3-6'da DNA çift sarmalını oluşturan çok sayıdaki nükleoti-



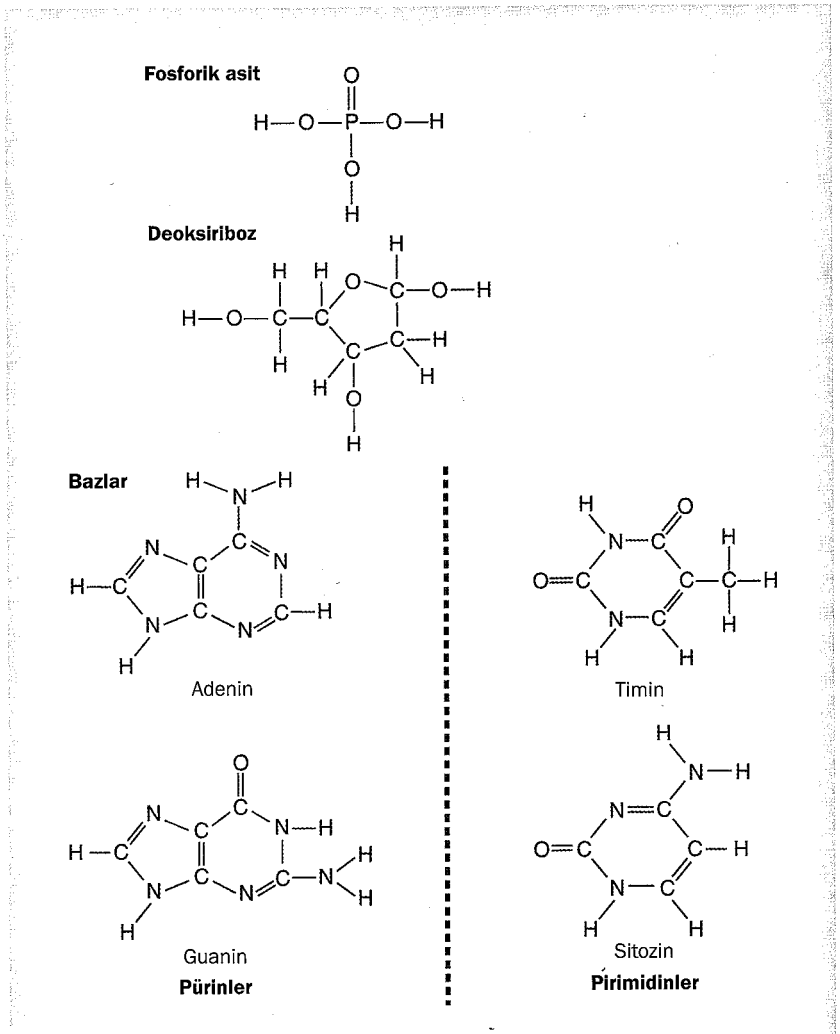
ŞEKİL 3-1

Hücre fonksiyonunu kontrol eden genlerin genel şeması.



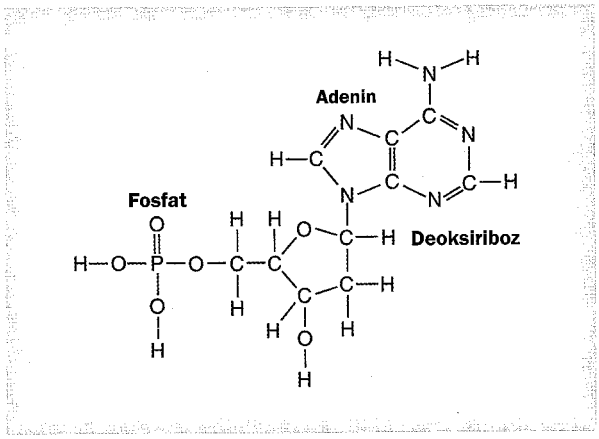
ŞEKİL 3-2

Genin çift sarmallı heliks yapısı. Dıştaki sarmallar fosforik asit ve bir şeker olan deoksiriboz bileşimindedir. Bu heliksin iki sarmalını birbirine birleştiren içeride yer alan pürin ve pirimidin bazlarıdır ve bunlar genin "şifre"sini tayin ederler.



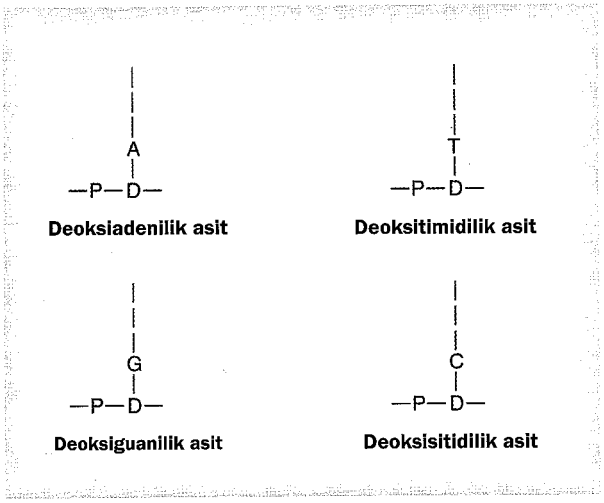
ŞEKİL 3-3

Deoksiribonükleik asidin temel yapı taşları (DNA).



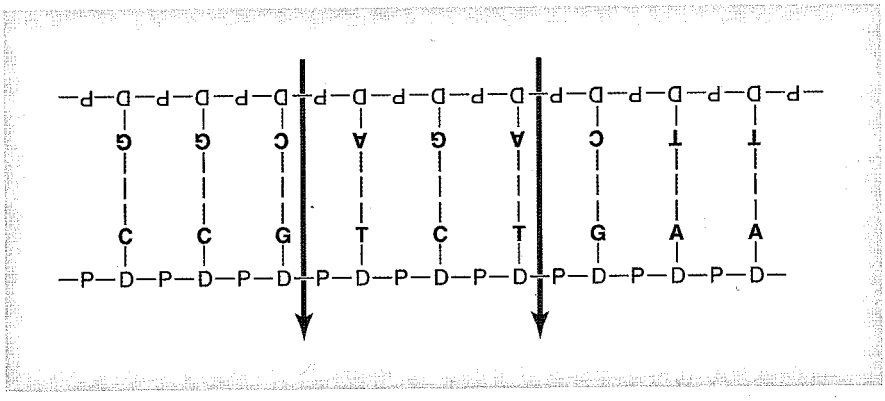
ŞEKİL 3-4

DNA'yı oluşturan nükleotidlerden biri olan deoksiadenilik asit yapısı.



ŞEKİL 3-5

DNA'yı oluşturmak üzere birleşen dört nükleotidin sembolleri. Her nükleotid fosforik asit (P), deoksiriboz (D) ve dört nükleotid bazdan birini içerir. A, adenin; T, timin; G, guanin; veya C, sitozin.



ŞEKİL 3-6

DNA'nın çift sarmallı zincirinde deoksiriboz nükleotidinin yerleşim düzeni.

din birbirine bağlanma biçimi gösterilmektedir. Yukarıda ve aşağıda yer alan iki sarmalın birbirine gevşek bir bağla bağlandığı Şekil 3-6'da kesik çizgilerle belirtilmiştir. Fosforik asit ve deoksiriboz moleküllerinin birbirlerini izleyerek yer aldıklarına ve böylece her bir DNA sarmalının iskeletini oluşturduklarına dikkat ediniz. Pürin ve pirimidin bazları deoksiribozun kenarına bağlanmışlardır. Ayrıca şekilde kesik çizgilerle gösterildiği gibi pürin ve pirimidin temel molekülleri arasında gevşek *hidrojen bağları* bulunmaktadır. Bu bağlar DNA sarmalının karşılıklı zincirlerini birarada tutmaktadır. Ancak şu noktalara dikkat edilmesi gerekir:

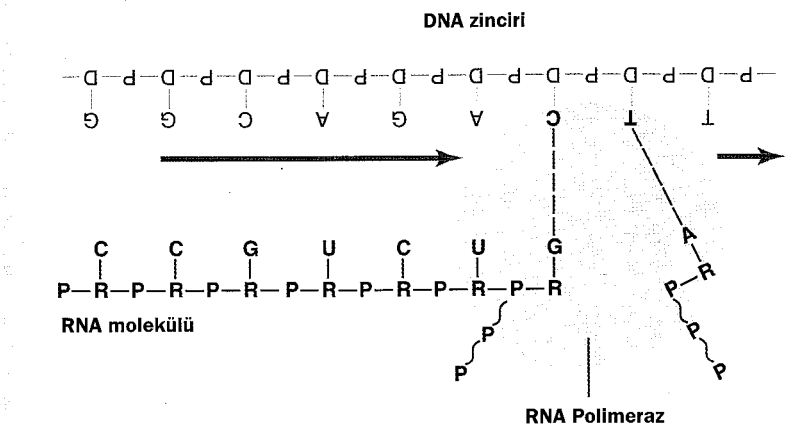
1. Bir zincirde bulunan ve bir pürin bazı olan *adenin*'in her biri, her zaman diğer zincirde bulunan bir pirimidin bazı olan *timine* bağlanmaktadır.
2. Bir pürin bazı olan *guanin* ise her zaman pirimidin bazı olan *sitozine* bağlı bulunmaktadır.

Böylece Şekil 3-6'da izleneceği gibi tamamlayıcı baz çiftlerin dizisi CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT ve AT düzenindedir. Şekilde kesik çizgilerle gösterildiği gibi bazlar çok zayıf hidrojen bağları ile birbirlerine bağlıdır. Bu bağların zayıflığı nedeni ile birçok kez olduğu gibi hücre içindeki fonksiyonları sırasında çift sarmal zinciri kolaylıkla birbirinden ayrılabilir.

Şekil 3-6'da izlenen DNA'ya özel olan fiziksel biçimin verilebilmesi için zincirin iki ucundan tutup bükülerek heliks şeklini alması sağlanmalıdır. Şekil 3-2'de görüldüğü gibi DNA molekülündeki heliksin her tam dönüş yapan kıvrımında on nükleotid çifti yer almaktadır.

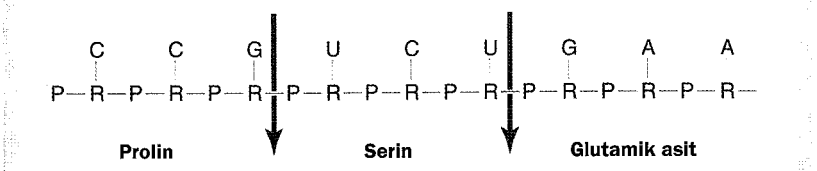
Genetik Şifre

DNA'nın önemi, hücre içindeki proteinlerin oluşumunu kontrol etme yeteneğinden ileri gelmektedir. Bu görevi *genetik şifre* ile yapmaktadır. Bir DNA molekülünün iki zinciri Şekil 3-7'de görüldüğü gibi birbirinden ayrılırsa, her bir zincirin yanında bulunan ve birbiriyle eşleşen pürin ve pirimidin bazları açığa çıkar. Genetik şifreyi oluşturan, bu eşleşen bazlardır.



ŞEKİL 3-7

Riboz nükleotidlerinin bir DNA zinciri ile birleşerek bir molekül genetik şifreyi genden sitoplazmaya taşıyan ribonükleik asidi (RNA) oluşturması izlenmektedir. RNA polimeraz DNA zinciri boyunca hareket ederek RNA molekülünü oluşturmaktadır.



ŞEKİL 3-8

Ribonükleik asidin yapısı incelendiğinde üç kodon taşıdığı görülür. CCG, UCU, GAA bunlar sırası ile prolin, serin ve glutamik asit aminoasitlerini kodlar.

Genetik şifre ardarda dizilen "üçlüler"den oluşur; ardışık üç baz bir *kod* kelimesini oluşturur. Bu ardışık üçlüler hücre içinde sentezlenecek olan protein molekülündeki amino asitlerin diziliş düzenini kontrol ederler. Şekil 3-6'ya dikkat edilirse DNA molekülünün üst zincirinin genetik şifreyi taşıdığı görülür. Örneğin üstteki zincirin genetik kodunu soldan sağa doğru okursak genetik şifre GGC, AGA, CTT düzenindedir. Üçlüler oklarla birbirlerinden ayrılmışlardır. Şekil 3-7 ve Şekil 3-8'de bu genetik şifrelemeyi inceleyerek kodlamayı takip edersek birbirlerini izleyen bu üç üçlünün, *prolin, serin, glutamik asit* gibi üç amino asitin yeni oluşan bir protein molekülü içindeki yerleşiminden sorumlu olduğunu görürüz.

Hücre Çekirdeğinde Bulunan DNA Şifresinin Hücre Sitoplazmasındaki RNA'ya Aktarılması-Kopyalama İşlemi

Hücre fonksiyonlarının pek çoğu sitoplazmada gerçekleşirken, DNA'nın hemen hemen hepsinin hücre çekirdeğinde yer alması nedeniyle sitoplazmadaki kimyasal reaksiyonları çekirdekte bulunan genlerin kontrol etmesini sağlayan bir yol bulunması gerekir. Bu, başka bir nükleik asit olan ve yapımı çekirdekte bulunan DNA tarafından kontrol edilen ribonükleik asit (RNA) aracılığı ile başarılmaktadır. Bu yolla, Şekil 3-7'de gösterildiği gibi şifre, RNA'ya aktarılır, bu işleme *aktarma (transkripsiyon)* adı verilmektedir. Daha sonra RNA çekirdek porlarından difüzyonla sitoplazmaya geçerek burada protein sentezini kontrol eder.

RNA Sentezi

RNA sentezi esnasında DNA molekülüne ait iki zincir geçici olarak ayrılır. Daha sonra bu iki zincirden bir tanesi RNA molekülünün sentezi için şablon olarak kullanılır. DNA'daki üçlüler RNA'daki *tamamlayıcı* üçlü yapıların oluşmasını sağlar, RNA'daki üçlülere *kodon* adı verilir; bu kodonlar sitoplazmada sentezlenecek olan proteinlerde yer alan amino asitlerin dizilişini kontrol etmektedir.

RNA'nın Temel Yapı Taşları. RNA'nın yapısını oluşturan yapı elemanları iki farklılığın dışında hemen hemen DNA'nın aynıdır. Bu farklılığın birincisi, RNA'nın yapısında bir şeker olan deoksiriboz yer almamakta, onun yerine, bileşimi fazladan hidrojen iyonu eklentisi ile hafifçe farklı olan başka bir şeker, *riboz* bulunmaktadır. İkinci olarak, timin yerine başka bir pirimidin olan *urasil* geçmiştir.

RNA Nükleotidlerinin Oluşumu. Daha önce DNA sentezinde tarif edilenin tıpatıp aynı olacak şekilde temel RNA yapı elemanları önce RNA *nükleotidleri* oluşturur. Burada da dört farklı nükleotid RNA sentezi için kullanılır. Bu nükleotidler baz olarak *adenin, guanin, sitozin* ve *urasil* içerirler. Dikkat edilirse bir istisna dışında,

yani timin yerine başka bir pirimidin olan urasil'in geçmesi dışında bütün bunlar DNA bazları ile aynıdır.

RNA Nükleotidlerinin Aktivasyonu. RNA sentezinin ikinci aşaması nükleotidlerin *RNA polimeraz* tarafından aktivasyonudur. Bu her bir nükleotidde iki fosfat kökünün ilave edilmesi ile yani trifosfatların oluşması ile gerçekleşmektedir. (Şekil 3-7'de RNA zincirinin oluşması sırasında sağ uçta iki RNA nükleotidi izlenmektedir.) Son iki fosfat, nükleotide hücredeki ATP'den sağlanan *yüksek enerjili fosfat* bağları ile bağlıdır.

Bu aktivasyon işlemi sonucunda her bir nükleotidde toplanan büyük miktardaki enerji RNA zincirinin sonuna eklenerek yeni RNA nükleotidinin oluşturulması için gerekli kimyasal tepkimelerin başlatılması için kullanılır.

DNA Zincirinin Kalıp Olarak Alınıp Aktive Edilmiş Nükleotidlerden RNA Zincirinin Biraraya Getirilmesi-Kopyalama (Transkripsiyon) İşlemi

RNA molekülünün birleşmesi, Şekil 3-7'de gösterildiği gibi *RNA polimeraz* enziminin etkisi ile gerçekleşir. Bu büyük protein enziminin, RNA molekülünü oluşturabilmesi için çok sayıda işlevsel niteliğinin bulunması gerekir. Bu nitelikler şunlardır:

1. DNA zincinin başlangıç geninin hemen önündeki nükleotid dizisine *başlatıcı (promoter)* adı verilir. RNA polimeraz bu başlatıcıyı tanıyacak uygun tamamlayıcı yapıdadır ve ona bağlanır. Bu RNA molekülünün oluşumunun başlaması için gerekli ilk adımdır.
2. RNA polimeraz başlatıcıya bağlandıktan sonra DNA sarmalının yaklaşık iki dönüşlük bölümünü düzleştirir ve iki zincirin birbirinden ayrılmasına neden olur.
3. Polimeraz daha sonra DNA zinciri boyunca hareket eder ve hareketin her aşamasında geçici olarak iki DNA zincirini gevşetip birbirinden ayırır. Polimeraz zincir boyunca hareket ederken oluşan RNA zincirinin sonuna yeni oluşmuş olan RNA nükleotidlerini ilave eder. Bu işlem aşağıdaki aşamalarda gerçekleşir:
   a. İlk olarak DNA zincirindeki bazlar ile nükleoplazmada bulunan RNA nükleotidlerinin bazları arasında hidrojen bağları oluşturur.
   b. Daha sonra RNA polimeraz bu RNA nükleotidlerinin her birinde bulunan üç fosfat kökünden ikisinde fosfat bağını kırar. Kırılan yüksek-enerjili fosfat bağından büyük miktarda enerjinin serbestleşmesine neden olur. Serbestleşen bu enerji büyüyen RNA zincirinin ucunda yer alan ribоz ile nükleotid üzerinde geri kalan fosfat arasında kovalan bağları oluşturur.
   c. DNA geninin sonuna geldiğinde RNA polimeraz *zincir-sonlandıran dizi* adı verilen yeni bir DNA nükleotid dizisiyle karşılaşır. Bu, polimerazın DNA zincirinden ayrılmasına neden olur. Polimeraz, daha sonra RNA zincirlerini oluşturmak üzere tekrar tekrar kullanılabilir.
   d. Yeni RNA dizisi oluşurken DNA şablonu ile hidrojen bağları koparılır. Çünkü DNA'nın kendi tamamlayıcı DNA zinciri ile tekrar bağlar oluşturmaya yüksek derecede yatkınlığı vardır. Böylece RNA zinciri DNA'dan uzaklaşmaya zorlanarak nükleoplazmaya serbestlenir.

Dört tip DNA bazı ve dört tip RNA nükleotid bazı bulunduğunu tekrar hatırlayalım. Bunlar daima birbirleri ile özgül birleşikler oluşturacak şekilde bağlanırlar. Böylece DNA zincirinde bulunan şifre RNA molekülüne *(komplementer) tamamlayıcı* şekilde aktarılır. Riboz nükleotid bazları her zaman deoksiriboz bazları ile aşağıda izlendiği şekilde bileşimler oluşturur.

DNA Bazı	RNA Bazı
guanin	sitozin
sitozin	guanin
adenin	ürasil
timin	adenin

Üç Farklı Tip RNA. Birbirinden farklı üç tip RNA vardır. Bunların her biri protein yapımında tamamen farklı ve bağımsız bir rol oynar. Bunlar:

1. *Haberci RNA (messenger RNA)*; protein yapımını kontrol etmek için sitoplazmaya genetik şifreyi taşır.
2. *Taşıyıcı RNA (transfer RNA)*; protein molekülünün yapımında kullanılmak üzere aktive edilmiş amino asitleri ribozomlara taşır.
3. *Ribozomal RNA*, yaklaşık 75 farklı protein ile ribozomları oluşturur. *Ribozomlar* protein moleküllerinin bir araya getirildiği fiziksel ve kimyasal yapılardır.

Haberci RNA-Kodonlar

Haberci RNA molekülleri sitoplazmada uzun ve tek sarmal RNA zincirleri biçiminde ve süspansiyon halinde bulunur. Bu moleküller sayıları birkaç yüzden birkaç bine kadar değişen eşlenmemiş nükleotid zincirinden oluşmaktadır. Bunlar DNA genindeki şifre üçlüsüne tıpatıp benzeyen tamamlayıcı kodonları yani şifreyi taşırlar. Şekil 3-8 haberci RNA molekülünün küçük bir bölümünü göstermektedir. Bunun kodonları, CCG, UCU ve GAA'dır. Bu kodonlar, amino asitlerden prolin, serin ve glutamik asidi oluştururlar. Şekil 3-7'de bu kodonların DNA molekülünden kopya edilmesi izlenmektedir.

Farklı Amino Asitler İçin RNA Kodonları. Tablo 3-1 protein molekülü içinde yer alan 20 amino asitin RNA kodonlarını göstermektedir. Amino asitlerden çoğunun

birden fazla kodonla temsil edildiği görülmektedir. Aynı zamanda bir kodunun protein molekülünün üretiminin başlaması için "başla" uyarısını verirken, üç kodunun protein molekülünün üretilmesini durdurup sonlandırmakta olduğuna dikkat edilmelidir. Tablo 3-1'de bu iki tip kodondan "zinciri başlatan" ZB ile, "zinciri sonlandıran" ZS ile gösterilmiştir.

Taşıyıcı RNA-Antikodonlar

Protein sentezinde özel bir rol oynayan başka bir RNA çeşidine *taşıyıcı RNA* adı verilmektedir. Ona bu adın verilmesinin nedeni; protein moleküllerinin sentezi yapılırken taşıyıcı RNA molekülünün amino asit moleküllerini protein moleküllerine taşımasıdır. Her taşıyıcı RNA tipi *özgül* olarak protein yapısına girecek 20 amino asitten biri ile birleşir. Taşıyıcı RNA kendisine ait olan özgül tipteki amino asitleri protein moleküllerinin oluştuğu ribozomlara ileten taşıyıcı görevi yapar. Ribozomlar içinde özgül tipteki transfer RNA'nın her biri haberci RNA üzerinde bulunan özel kodonu tanır. Daha sonra tarif edileceği gibi uygun amino asit, yeni oluşmakta olan protein molekülü zincirinde kendisine uyan uygun yere bırakılır.

Yaklaşık yalnızca 80 nükleotidden oluşan transfer RNA, haberci RNA' ya oranla daha küçüktür. Şekil 3-9'da izlendiği gibi kıvrılmış nükleotid zinciri yonca yaprağı görünümündedir. Molekülün bir ucunda mutlaka bir adenilik asit bulunur; bu taşınan amino asitin, adenilik asitteki riboz grubunun bir hidroksiline bağlanmasını sağlar.

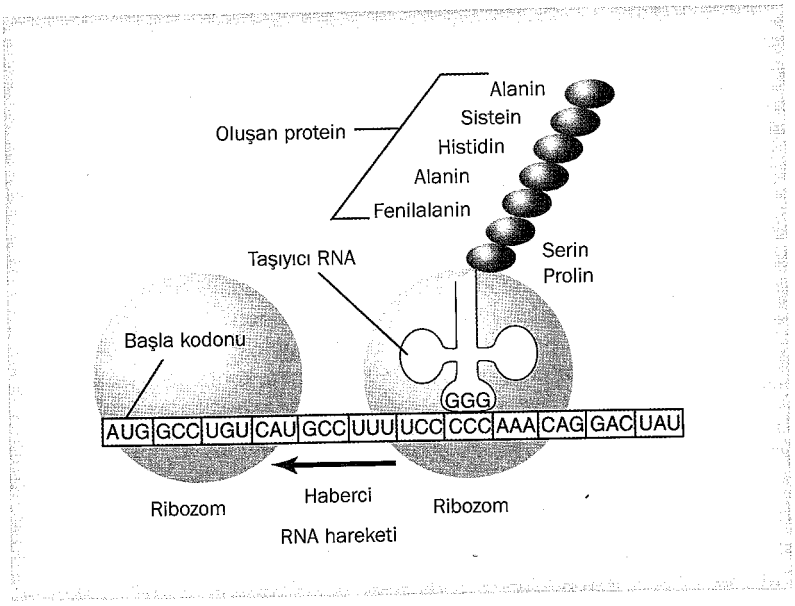
Taşıyıcı RNA'nın fonksiyonu protein zincirini oluşturmak için özgül amino asiti bu zincire bağlamak olduğundan, her transfer RNA tipi aynı zamanda haberci RNA'daki özgül kodon için özelleşmiştir. Taşıyıcı RNA'daki özgül şifreye antikodon adı verilir ve antikodonu oluşturan nükleotid baz üçlüsü spesifik kodonun tanınmasını sağlar. Antikodon taşıyıcı RNA molekünün yaklaşık olarak ortalarında bulunur (Şekil 3-9'da yonca şeklinin alt tarafında gösterilmiştir). Protein moleküllerinin oluşumu sırasında antikodon bazları haberci RNA'nın kodon bazlarına gevşek hidrojen bağları ile tutunur. Böylece, haberci RNA zinciri üzerinde belirli ami-

TABLO 3-1

Başlatma, sonlandırma ve aminoasitlere ait olan RNA kodonları

Amino asit	RNA Kodonlar					
Alanin	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginin	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparagin	AAU	AAC				
Aspartik asit	GAU	GAC				
Sistein	UGU	UGC				
Glutamik asit	GAA	GAG				
Glutamin	CAA	CAG				
Glisin	GGU	GGC	GGA	GGG		
Histidin	CAU	CAC				
İzolösin	AAU	AUC	AUA			
Lösin	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lizin	AAA	AAG				
Metiyonin	AUG					
Fenilalanin	UUU	UUC				
Prolin	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serin	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Treonin	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptofan	UGG					
Tirozin	UAU	UAC				
Valin	GUU	GUC	GUA	GUG		
Başla (ZB)	AGU					
Dur (ZS)	UAA	UAG	UGA			

ZB: zinciri başlatan; ZS: zinciri sonlandıran



ŞEKİL 3-9

Haberci RNA zinciri iki ribozom arasında hareket etmektedir. Sağ taraftaki ribozomda gösterildiği gibi her kodon geçişinde bir amino asit büyüyen protein zincire eklenir. Taşıyıcı RNA molekülü protein yapımının her aşamasında 20 amino asitten hangisinin zincire ekleneceğini belirler.

no asitler birbiri ardısıra sıralanarak yeni oluşan protein molekülünde uygun olan amino asit dizisini oluştururlar.

Ribozom RNA'sı

Hücredeki üçüncü tipteki RNA, ribozomal RNA'sıdır; *Ribozomun* yaklaşık yüzde 60'ını oluşturur. Ribozomun geri kalan kısmı hem yapısal proteinleri, hem de protein molekülü yapımı için gerekli enzimleri içeren 75 tip proteinden oluşmuştur.

Ribozomlar, sitoplazma içinde üzerinde protein moleküllerinin sentez edildiği temel fiziksel yapılardır. Ribozomlar daima diğer iki tip RNA ile birlikte çalışır: *taşıyıcı RNA*, yapılan protein molekülüne eklenmek üzere amino asitleri ribozoma taşırken, *haberci RNA* üretilen her bir özgül protein tipindeki doğru amino asit sıralaması için gerekli bilgiyi sağlar.

Böylece ribozomlar, içlerinde protein moleküllerinin oluştuğu adeta bir fabrika gibi çalışırlar.

Çekirdekçik İçinde Ribozomların Oluşumu. Ribozom RNA'larını oluşturan DNA genleri nükleusun içindeki beş kromozom çiftine yerleşmiştir. Bu kromozomların her biri bu genlerin çok sayıda eş değer kopyalarını taşımaktadır. Çünkü hücre fonksiyonu için büyük miktarda ribozom RNA'sına gereksinim vardır.

Ribozom RNA'sı oluştukça kromozomlara bitişik olarak uzanan özelleşmiş bir yapı olan *çekirdekçikte* biriktirilir. Çok miktarda protein sentezleyen hücrelerde olduğu gibi, fazla miktarda ribozom RNA sentezlenmekteyse çekirdekçik büyür. Hücre içinde protein sentezi çok azaldığında ise çekirdekçik çok küçülerek adeta görünmez olur. "Ribozom proteinlerinin" birleşerek, ilkel ribozom alt birimleri olan granüler yapılar haline getirildiği çekirdekçikte ribozom RNA'sı özgül olarak işlenir. Bu alt üniteler daha sonra çekirdekçikten serbestleşip ayrılır ve nükleer çekirdek kılıfının geniş porlarından geçerek sitoplazmanın her tarafına taşınır. Alt birimlerin sitoplazmaya girmelerinden sonra bunlar olgun fonksiyonel ribozomları oluşturmak üzere bir araya gelirler. Proteinler hücre sitoplazmasında sentez edilir. Çekirdek, olgun ribozomları taşımamakta, bu nedenle proteinler çekirdekte oluşmamaktadır.

Ribozomlar Üzerinde Protein Oluşumu-Çeviri "Translasyon" İşlemi

Bir haberci RNA molekülü, bir ribozomla bağlantı kurduğu zaman, RNA baz dizisi tarafından daha önceden belirlenmiş " zincir başlatan" şifre adı verilen özelleşmiş RNA molekülünden başlayarak ribozom boyunca hareket eder. Daha sonra Şekil 3-9'da izleneceği gibi haberci RNA ribozom boyunca hareket ederken protein molekülünü oluşturur. Bu işleme *çeviri (translation)* adı verilir. Böylece, teypteki bandın hareketi sırasında okunmasına benzer şekilde haberci RNA'daki şifrenin ribozom tarafından "okunması" sağlanır. Daha sonra ribozomun üzerinden 'zinciri sonlandır' veya 'dur' kodonu kayarak geçerken, protein molekülünün yapımının sona erdiği işareti alınır ve protein molekülü sitoplazma içine serbestlenir.

Poliribozomlar. Bir tek haberci RNA molekülü aynı anda farklı ribozomlarda birkaç protein molekülünü oluşturabilir. Çünkü haberci RNA sarmalı ilk ribozomu terk ederken Şekil 3-9'un sol alt tarafında görüleceği ve Şekil 3-10'da izleneceği gibi birbirini izleyen ribozomlardan geçebilir. Her bir ribozomda protein moleküllerinin oluşumu farklı aşamalardadır. Bu nedenle sıklıkla görüldüğü gibi bir tek haberci RNA üzerine, aynı zamanda 3-10 ribozom bağlanarak ribozom kümesi oluştururlar. Bu kümelere *poliribozomlar* adı verilir.

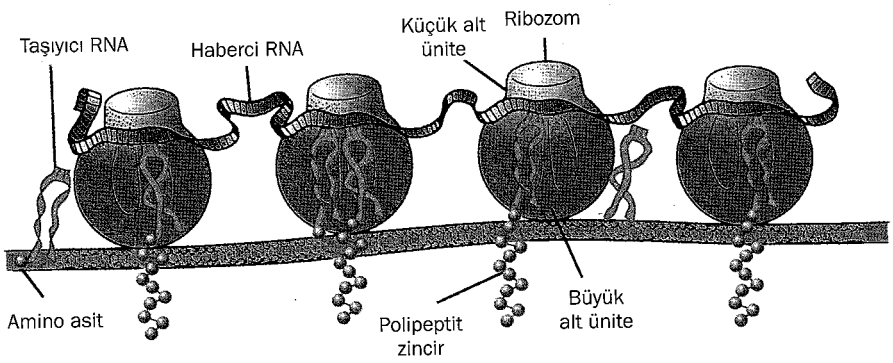
Burada özellikle işaret edilmesi önemli olan, haberci RNA'nın herhangi bir ribozomda protein molekülü oluşumuna sebep olabileceğidir. Belirli tipteki proteinlerin yapımı için özgül ribozomlar bulunmamaktadır. Ribozomlar kimyasal reaksiyonların yer aldığı basit fiziksel üretim yapılarıdır.

Çok Sayıda Ribozomun Endoplazmik Retikuluma Tutunması. Bölüm 2'de birçok ribozomun endoplazmik retikuluma tutunduğuna değinilmişti. Bunun nedeni, oluşan protein moleküllerinin başlangıç ucunda, endoplazmik retikulum üzerindeki özel reseptörlerle hemen bağlanan amino asit dizileri bulunmasıdır; bu, moleküllerin retikulum duvarına penetre olmalarına ve endoplazmik retikulum matriksine girmelerine neden olur. Bu sırada ribozom tarafından protein molekülünün yapımı hala devam etmektedir. Ribozom, endoplazmik retikuluma doğru çekilip proteinlerin oluştuğu ve matrikse girdiği retikulum bölgelerinde granüler bir görünüm oluşmaktadır.

Şekil 3-10'da haberci RNA ile ribozom arasında fonksiyonel işbirliği ve ribozomların endoplazmik retikulum membranına tutunmaları görülmektedir. Aynı haberci RNA zincirine cevap olarak birçok ribozomda çeviri işleminin aynı zamanda yapıldığına dikkat edin. Dikkat çekici bir diğer nokta da yeni oluşan polipeptit (protein) zincirlerinin endoplazmik retikulum membranından endoplazmik matrikse geçişleridir.

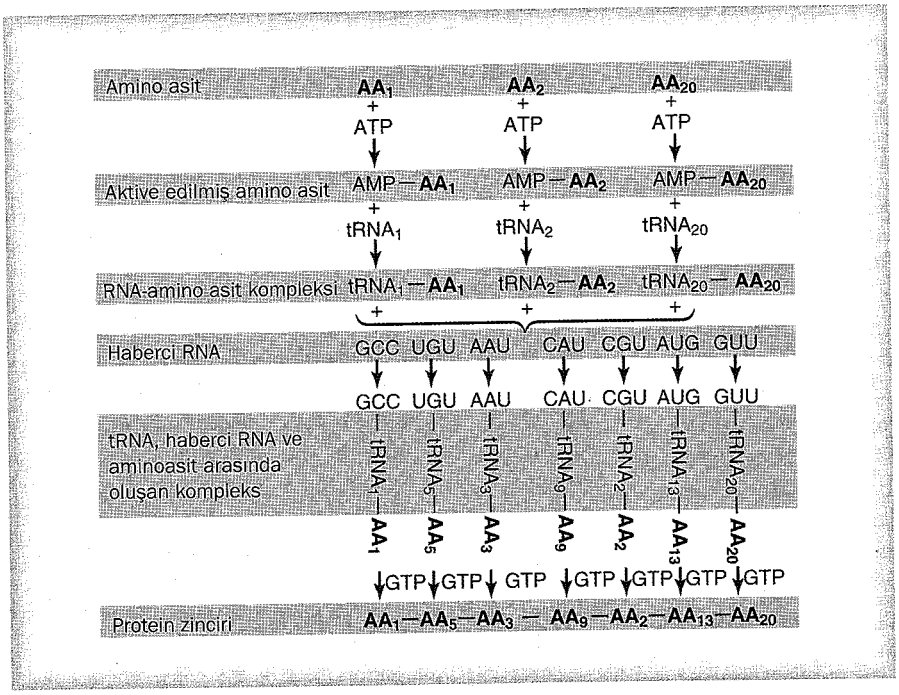
Burada işaret edilmesi gereken bir başka önemli nokta da bez yapısındaki hücrelerde çok miktarda protein içeren sekresyon vezikülleri oluşması dışında, ribozomlarda oluşan proteinlerin çoğunun endoplazmik retikulum yerine doğrudan sitozole salınmasıdır. Bunlar hücrenin enzimleri ve iç yapısal proteinleridir.

Protein Sentezinin Kimyasal Aşamaları. Protein molekülünün sentezinde görülen bazı kimyasal olaylar Şekil 3-11'de izlenmektedir. Bu şekilde AA_1, AA_2 ve AA_{20} ile işaret edilen birbirinden farklı üç amino asitin temsili tepkimeleri görülmektedir. Bu tepkimeler sırası ile şu şekilde olur: (1) Her amino asit, ATP'nin iki yüksek enerjili fosfat bağını vermesiyle oluşan adenozin monofosfat ile



ŞEKİL 3-10

Protein molekülünün oluşumu esnasında haberci RNA, taşıyıcı RNA ve endoplazmik retikulumun fonksiyonel ilişkisi ve ribozomların fizik yapısı görülmektedir. Bloom W, Fawcett DW: Textbook of Histology. 10. Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.)

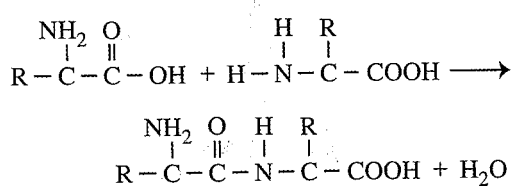


ŞEKİL 3-11

Protein molekülünün oluşmasında görülen kimyasal olaylar.

kimyasal bir reaksiyonla birleşerek *aktive* olur. Oluşan bileşiğe *adenozin monofosfat-aminoasit kompleksi* adı verilir. (2) Aktive edilen amino asit fazladan bir enerjiye sahiptir ve kendi *özgül transfer RNA'sı ile birleşerek bir amino asit-t-RNA kompleksi yaparken* aynı zamanda adenozin monofosfatı serbestleştirir. (3) Amino asit kompleksi taşıyan transfer RNA, ribozom molekülündeki haberci RNA molekülü ile bağlantı kurar. Burada transfer RNA'nın anti kodonu haberci RNA'nın özgül kodonuna geçici olarak tutunarak protein molekülünü oluşturmak için, amino asiti, dizide uygun olan yere yerleştirir. Daha sonra ribozomda bulunan proteinlerden biri olan *peptidil transferaz* enziminin etkisi ile birbirini izleyen amino asitler arasında *peptit bağları* oluşur, protein zincirine yavaş fakat devamlı eklemelerle zincir uzar. Bu kimyasal olaylar ilave olarak iki yüksek enerjili fosfat bağının enerjisine ihtiyaç gösterir. Protein zincirine her bir amino asitin eklenmesi için, toplam olarak dört yüksek enerjili bağın kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle hücrede en çok enerji tüketen işlemlerin başında proteinin hücre içi sentezi gelmektedir.

Peptit Bağlantısı. Protein zincirinde yer alan ve birbirini izleyen amino asitler birbirlerine aşağıdaki tipik tepkimelerle bağlanırlar:



Bu kimyasal tepkimelerde birinci amino asitin CO-OH bölümünden hidroksil kökü (OH^-) ayrılırken, diğer amino asitin NH_2 bölümünden (H^+) ayrılmaktadır. Bu ayrılanlar birleşerek suyu oluştururken yanyana bulunan iki amino asitin üzerinde yer alan reaktif bölgeler birleşerek bir tek molekül oluştururlar. Bu işleme *peptit bağlantısı* adı verilir. Bundan sonra eklenecek her bir amino asit için yeni peptit bağları oluşur.

Hücrede Diğer Maddelerin Sentezi

Yukarıda anlatılan şekilde oluşan binlerce protein enzim, hücredeki bütün öteki kimyasal reaksiyonları kontrol eder. Bu enzimler lipitlerin, glikojenin, pürinlerin, primidlerin ve öteki yüzlerce maddenin sentezini sağlamaktadır. Karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmaları ile bu sentez işlemleri arasındaki ilişki Bölüm 67'den Bölüm 69'a kadar olan kısımda tartışılacaktır. Hücrede oluşan bütün bu maddeler aracılığı ile hücre içinde çok sayıda fonksiyon gerçekleşmektedir.

Hücrede Biyokimyasal Aktivite ve Genetik Fonksiyonların Kontrolü

Buraya kadar yapılan tartışmalarda, hücrenin hem fiziksel hem de kimyasal fonksiyonlarının genler tarafından kontrol edildiği açıkça ortaya konulmuştur. Bununla beraber genin kendi aktivitesinin bile kontrol edilmesi gerekmektedir. Aksi halde hücrenin bazı kısımları çok büyüyebilir veya kimyasal reaksiyonların abartılı etkisi ile hücreyi ölüme götürebilir. Her hücrenin kendine özgü etkili, güçlü bir iç geribildirim kontrol mekanizması vardır. Böylece hücre içinde çeşitli fonksiyonların birbiri ardı sıra düzenli bir şekilde izlemesi sağlanır. Her bir gen için (30.000'dan fazla gen vardır) en az bir tane böyle bir geribildirim kontrol mekanizması vardır.

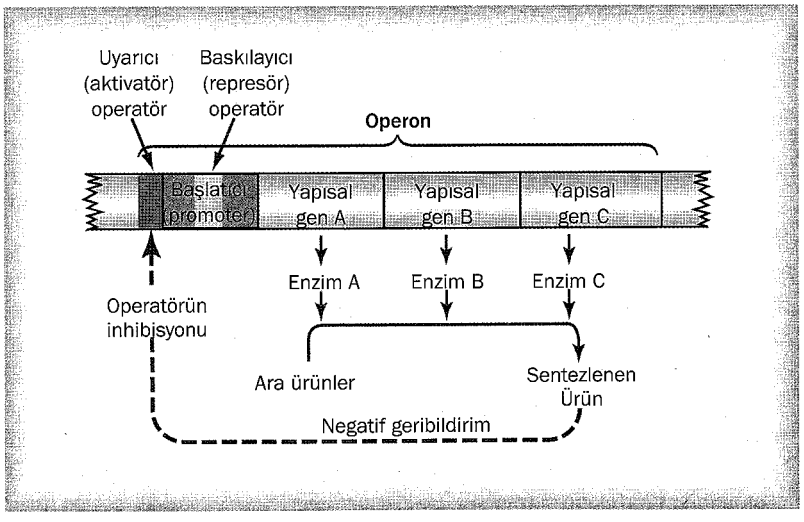
Hücrede biyokimyasal aktiviteyi kontrol eden iki temel yöntem bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi *genetik düzenleme*, genlerin aktivitelerinin kendileri tarafından kontrol edilmesidir. Diğeri ise hücre içinde oluşan enzimlerin aktivite derecelerini kontrol eden *enzim düzenleme* mekanizmasıdır.

Genetik Düzenleme

Hücrenin Operonu ve Biyokimyasal Sentezlerinin Kontrolü- Başlatıcı'nın Görevi. Biyokimyasal ürünlerin hücre içi sentezlerinde bir dizi tepkimeye ihtiyaç vardır. Bu tepkimelerin her biri özgül bir protein enzim ile katalize edilir. Sentez işlemi için gerekli olan bütün bu enzimlerin oluşması sıklıkla aynı kromozom DNA zinciri üzerinde yer alan, birbiri ardısıra yerleşmiş olan gen dizisi tarafından kontrol edilir. DNA zincirindeki bu alana *operon* adı verilirken tek tek enzimlerin yapımından sorumlu genlere *yapısal* genler adı verilir. Şekil 3-12'de operon içinde yer alan ayrı ayrı üç yapısal genin kendilerine ait olan üç enzimin yapımını kontrol etmeleri ve hücre içi özgül ürünlerin sentez edilmeleri izlenmektedir.

Şimdi DNA zinciri üzerinde bulunan ve *başlatıcı* adı verilen bölüme dikkat edelim. Bu, daha önce tartıştığımız gibi, RNA polimeraza özel bir afinite gösteren bir nükleotid grubudur. RNA sentezini gerçekleştirmek için polimerazın DNA zinciri üzerinde zincir boyunca hareket etmesinden önce mutlaka promoter ile bağlanması gerekmektedir. Bu yüzden promoter, operonun aktive olmasında temel öğedir.

Operonun Baskılayıcı Proteinle Kontrolü - Baskılayıcı Operatör. Şekil 3-12'ye dikkatle bakılırsa promoterin ortasında uzanan nükleotidlerden oluşan ilave bir bant görülür. Bu bölgeye *baskılayıcı* (*represör*) *operatör* adı verilmektedir. Çünkü buraya bir 'düzenleyici' protein bağlanarak RNA polimerazın promotere bağlanmasını önleyebilir ve böylece operon içindeki genlerin transkripsiyonu



ŞEKİL 3-12

Hücre içindeki metabolik kimyasal maddelerin sentezinde olduğu gibi hücre içinde protein dışı ürünlerin sentezini kontrol eden operon fonksiyonu görülmektedir. Dikkat edilirse sentezlenen ürünler bir negatif geribildirim mekanizması ile operonun fonksiyonunu inhibe etmektedir. Bu yolla, otomatik olarak ürünün konsantrasyonu bizzat kendisi tarafından kontrol edilmektedir.

bloke edilir. Bu yüzden negatif düzenleyici proteine *baskılayıcı protein* adı verilir.

"Uyarıcı Protein" İle Operonun Kontrolü - "Uyarıcı Operatör". Şekil 3-12'de *uyarıcı* (*aktivatör*) *operatör* denilen bir diğer operatör bulunmaktadır. Bu promotere komşu ancak onun önünde bulunmaktadır. Düzenleyici protein bu operatöre bağlandığı zaman RNA polimerazın promotere çekilmesine yardım ederek operonu aktive eder. Bu yüzden bu tip düzenleyici proteine *uyarıcı protein* adı verilir.

Operonun Negatif Geribildirim Kontrolü. Son olarak Şekil 3-12'de görüldüğü gibi hücre içinde sentez edilen ürün miktarı kritik düzeye ulaştığında bu maddenin sentezinden sorumlu olan operon negatif geribildirim mekanizması ile inhibe edilir. Bu inhibisyon iki şekilde gerçekleşir. Ya, son ürün baskılayıcı proteinin represör operatöre bağlanmasına neden olur ya da regülatör aktivatör proteinin aktivatör operatör ile olan bağlarının kırılmasına yol açar. Operon her iki durumda da inhibe olur, böylece sentezine gereksinim duyulan ürün miktarı yeterince çoğalıp bol bulunur duruma geldiğinde operon geçici bir süre için etkisiz duruma geçer. Diğer taraftan, hücre içinde sentez edilen ürünün hücrede yıkılıp konsantrasyonunun düşmesi halinde operon tekrar etkin hale geçer. Bu şekilde hücre içinde sentez edilen ürünün konsantrasyonu kontrol edilmiş olur.

Kayıt İşleminin Operonla Kontrolünde Diğer Mekanizmalar. Son yirmi yıl içinde operonun temel kontrol mekanizmalarındaki çeşitliliğini ortaya koyan araştırmalar hız kazanmış, bu alandaki buluşlar çoğalmıştır. Ayrıntıya girmeden bunların bazılarını sıralayalım:

1. Bir operon sıklıkla çekirdeğin genetik kompleksinin başka bir bölgesinde bulunan bir *düzenleyici* (*regülatör*) *gen* ile kontrol edilir, bu regülatör gen regülatör protein oluşturur. Bu regülatör protein daha sonra ya aktivatör ya da represör madde gibi hareket ederek operonu kontrol eder.
2. Nadiren de olsa birçok farklı operon aynı zamanda ve aynı regülatör protein ile kontrol edilir. Bazı örneklerde aynı regülatör proteinin, bir operon için aktivatör bir başka operon içinse represör fonksiyonları olduğu izlenir. Bu şekilde çok sayıda operon, eş zamanlı olarak kontrol ediliyorsa, birlikte fonksiyon yapan bütün bu operonlara *regülon* adı verilir.
3. Bazı operonlar DNA zinciri üzerinde kayıt işlemini başlangıç noktasında değil zincir boyunca çok uzak noktalara kadar kontrol ederler. Bazen bu kontrol DNA zincirinin kendisi üzerinde değil de sitoplazmaya salınmadan önce çekirdek içinde bulunan RNA molekülleri üzerine olabilir veya nadiren RNA'nın ribozomlar tarafından çevirisi yapılırken sitoplazmada protein oluşması düzeyinde bu kontrol görülebilir.
4. Çekirdekli hücrelerde, çekirdekte bulunan DNA özgül yapısal bir birim olan *kromozomların* içinde paketlenmiş olarak bulunur. Her bir kromozom içinde bulunan DNA'nın çevresi *histon* adı verilen küçük proteinler tarafından sarılmıştır. Bunlar da diğer proteinlerle sıkıca bağlanarak sıkışık bir kütle oluştururlar. DNA bu sıkışık durumda kaldığı sürece, RNA yapım fonksiyonu durur. Bununla beraber, çeşitli kontrol mekanizmaları aracılığıyla, kromozomların seçilmiş yerlerinde kısa bir süre için yoğunlaşmanın ortadan kalktığı bölgelerde RNA kopyalanmasının meydana geldiği keşfedilmiştir. Bundan başka bazı özel 'kopyalama faktörleri' birbirinden ayrı olarak bulunan operonların her birindeki gerçek kopyalama hızını kontrol ederler. Böylece hücre işlevlerini uygun biçimde yerine getirmek için yüksek bir kontrole sahiptir. Buna ilave olarak, hücreye dışarıdan gelen uyarılar, örneğin bazı hormonlar özel kromozom alanlarını ve özel kopyalama (transkripsiyon) faktörlerini aktive ederek hücredeki fonksiyonlar için gerekli kimyasal yapıları kontrol ederler.

Her bir insan hücresinde bulunan ve sayıları 30.000 kadar olan farklı genlerin genetik aktivitelerinin çok çeşitli yollardan kontrol edilebilmeleri sürpriz değildir. Genetik kontrol sistemleri, hücre içi amino asitlerin, amino asit türevlerinin, ara ürünlerin ve karbonhidrat, lipit ve protein metabolizma ürünlerinin konsantrasyonlarını kontrol etmesi bakımından önemlidir.

Hücreiçi Fonksiyonun Enzim Düzenlenmesi İle Kontrolü

Hücre fonksiyonunun genetik düzenleme ile kontrol edilmesine ilave olarak bazı hücre aktiviteleri hücre içinde bulunan inhibitör veya aktivitörler tarafından kontrol edilir. Bu maddeler doğrudan hücre içindeki özgül enzimlere etki ederler. Böylece enzim düzenlenmesi, hücrede biyokimyasal fonksiyonları kontrol eden ikinci bir mekanizmayı oluşturur.

Enzim İnhibisyonu. Hücre içinde oluşan kimyasal maddelerden bazıları kendilerini sentezleyen özgül enzim sistemlerini inhibe eden direkt geribildirim etkisine sahiptir. Hemen her zaman, sentezlenen ürün enzimatik reaksiyon dizisindeki ilk enzimi inhibe eder, çoğu kez bu enzime doğrudan bağlanarak allosterik biçim değişikliğine neden olur ve inaktive eder. Birinci enzimin inaktivasyonunun önemi kolayca anlaşılabilir: sonradan kullanılmayacak olan ara maddelerin birikmesi engellenmiş olur.

Bu enzim inhibisyon yöntemi negatif geribildirim kontrol mekanizmasının bir örneğidir. Bazı amino asitlerin, pürinlerin, pirimidinlerin, vitaminler ve diğer maddelerin hücre içi konsantrasyonlarının kontrolünden sorumlu mekanizma budur.

Enzim Aktivasyonu. Kendilerine gereksinim duyuluncaya kadar enzimler normal olarak inaktiftirler. Buna bir örnek olarak hücre içindeki ATP'nin tüketilerek azalması verilebilir. Bu durumda önemli miktarda siklik adenozin mono fosfat (sAMP), ATP'nin yıkım ürünü olarak ortaya çıkar. sAMP'nin varlığı glikojeni ayıran fosforilaz enzimini aktive eder ve fosforilaz glikoz molekülünü serbestleştirir. Glikoz molekülünün metabolize edilmesiyle elde edilen enerji ATP depolarını tamamen doldurur.

Böylece, sAMP, fosforilaz enzimi için bir enzim aktivatörü görevi yapmakta, hücre içi ATP konsantrasyonunu kontrole yardım etmektedir.

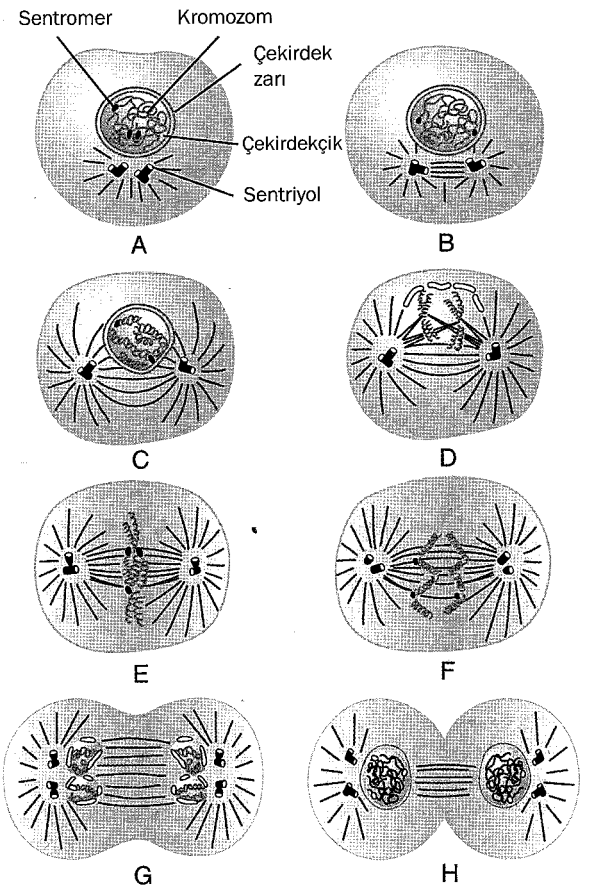
İlginç bir diğer örnek de pürin ve primidinlerin yapımında görülen hem enzim inhibisyonu ve hem de enzim aktivasyonudur. Hücrede DNA ve RNA'nın yapımı için bu maddelerin eşit miktarda bulunmaları gerekir. Pürinler, oluştuğu zaman, daha fazla pürin yapımı için gerekli enzimi *inhibe* ederek pürin yapımını durdurur. Ancak pirimidin yapımını sağlayan enzimleri *aktive* ederler. Bunun aksine pirimidinler kendi enzimlerini inhibe ederlerken pürin enzimlerini aktive ederler. İki maddenin sentezlenmesi arasındaki karşılıklı ilişki, her zaman hücre içinde bu iki maddenin eşit miktarda bulunmasını sağlar.

Özet. Kısaca, hücreler birleşimlerinin uygun oran ve uygun miktarlarda bulunmasını iki ana yöntemle sağlar. Bunlar (1) genetik düzenleme mekanizması ve (2) enzim düzenleme mekanizmasıdır. Genler, tıpkı enzim sisteminde görüldüğü gibi ya aktive ya da inhibe edilirler. Çoğunlukla bu düzenleyici sistemler geribildirim kontrol sistemi görevi yaparak sürekli olarak hücreyi denetlemekte, biyokimyasal bileşiminin korunmasını sağlamakta ve ihtiyaç olduğunda da gerekli düzeltmeleri yapmaktadır. Fakat, bazen hücre içinde olmayan maddeler (özellikle bu kitabın birçok yerinde tartışılmış olan bazı hormonlar) hücre içindeki kontrol sistemlerinden birini veya daha fazlasını aktive veya inhibe ederek hücre içi biyokimyasal tepkimeleri kontrol ederler.

DNA-Genetik Sistemi, Hücre Çoğalmasını da Kontrol Eder

Hücre çoğalması, DNA-genetik sistemenin tüm yaşam süreçlerinde oynadığı çok geniş kapsamlı rolü gösteren bir başka örnektir. Hücrenin büyüme özelliğini ve hücrelerin bölünüp bölünmeyeceğini, ayrıca bu bölünmenin ne zaman olacağını da genler ve genetik düzenleyici sistemler tayin etmektedir. Böylece insanın tek hücreli döllenmiş yumurta halinden, tam olarak fonksiyonlarını kazanmış bir organizma haline gelinceye kadar gelişiminin her aşaması birçok önemli genetik sistem tarafından kontrol edilmektedir. Eğer yaşamı tanımlayan, yaşamın bir ana teması var ise bu DNA genetik sistemidir.

Hücrenin Yaşam Döngüsü. Hücrenin yaşam döngüsü bir çoğalmadan onu izleyen diğer bir çoğalmaya kadar geçen süredir. Eğer memeli hücresi *inhibe edilmez ve mümkün olabileceği kadar hızla çoğalırsa* bir yaşam dönemi 10 ile 30 saat sürer. Hücrenin yaşam döngüsü, *mitoz* adı verilen ve hücrenin iki yavru hücreye bölünmesiyle sonuçlanan, bir dizi belirgin fiziksel olayla sona erer. Daha sonra tarif edilecek olan mitoz olayı Şekil 3-13'te izlenmektedir. Mitozun gerçek süresi 30 dakika kadardır. Bu nedenle hızla bölünen hücrelerde bile yaşam döneminin yüzde 95'ten fazlası *interfaz* adı verilen mitozlar arası döneme ayrılmıştır.



ŞEKİL 3-13

Hücrede çoğalma evreleri izlenmektedir. A, B ve C profaz; D prometafaz; E metafaz; F anafaz; G ve H telofaz evreleri olarak görülmektedir.

Hücrenin hızla çoğaldığı özel koşulların dışında, hemen hemen her zaman inhibitör faktörlerin hücrenin yaşam döngüsünü yavaşlatabildiği veya inhibe edilmemiş yaşam döngüsünü durdurabildiği görülür. Bu yüzden insanda vücudun farklı hücrelerinin gerçek yaşam siklusları da çok değişebilir. İleri derecede uyarılmış kemik iliği hücreleri için 10 saat olabilirken yine insan vücuduna ait sinir hücreleri için bu süre, bütün yaşam süresini içecek kadar uzun olabilir.

Hücre Çoğalması DNA Eşlenmesi ile Başlar

Hücre içinde bütün diğer önemli olaylarda olduğu gibi çoğalma işlemi de hücre çekirdeğinde başlamaktadır. Çoğalmanın ilk basamağı kromozomlarda bulunan DNA'nın *eşlenmesidir (duplikasyonudur)*. Mitoz ancak bu olaydan sonra ortaya çıkabilir.

DNA'nın eşlenmesi mitozdan 5-10 saat önce başlayarak 4-8 saatte tamamlanır. Sonuç olarak tüm DNA'nın iki tam kopyası çıkarılmış olur. Her bir DNA kopyası mitoz sonucu oluşan iki yavru hücreden birinin

DNA'sını oluşturur. DNA *replikasyonundan (eşlenmesinden)* sonra mitoz başlayıncaya kadar 1-2 saatlik bir dönem geçer. Ancak bu dönemde de mitotik süreci başlatan ön değişiklikler gerçekleşir.

DNA'nın Eşlenmesinde Kimyasal ve Fiziksel Olaylar. RNA'nın DNA'dan kopyalanmasına (transkripsiyonuna) benzer biçimde DNA eşlenmesi (replikasyon) olur. Ancak arada bazı önemli farklar vardır:

1. Her kromozomda yalnız bir değil, her iki DNA zinciri de eşlenir.
2. Her iki DNA sarmalına ait zincirin tümünde, RNA'nın genler tarafından kopyalanmasında olduğu gibi küçük parçalar halinde değil boydan boya eşlenme görülür.
3. DNA'nın eşlenmesi için ana enzimler, RNA polimeraz ile karşılaştırılabilen ve *DNA polimeraz* adı verilen bir kaç enzim kompleksidir. Bu, DNA kalıp zincirine bağlanır ve onun uzunluğu boyunca hareket eder. Bir diğer enzim, *DNA ligaz*, komşu DNA nükleotidlerin birbirleri ile bağlanmalarını sağlar. Bu eklemeleri yapabilmek için yüksek enerjili fosfat bağlarını kullanır.
4. Heliksin her iki zincirinde, yüzlerce segmentte yeni DNA zincirinin oluşumu, tüm zincir eşleninceye kadar eş zamanlı olarak devam eder. Daha sonra DNA ligaz enzimi ile alt ünitelerin uçları birbirlerine bağlanır.
5. Yeni oluşan her DNA zinciri şablon olarak kullanılan özgün DNA zincirine gevşek hidrojen bağları ile tutunmuş olarak bulunur. Böylece birbirleriyle tam eşlenmiş olan ve halen birbirlerine sarılmış olarak bulunan iki yeni DNA sarmalı oluşmuş olur.
6. Kromozomdaki DNA sarmallarının uzunluğunun yaklaşık 6 santimetre olması ve her bir sarmalın milyonlarca kıvrımının bulunması nedeni ile yeni oluşan DNA sarmallarının birbirlerinden ayrılmalarını sağlayan, kıvrımlarını çözen özgül bir mekanizmanın bulunması gerekir. Aksi halde yeni DNA zinciri ayrılamazdı. Bu, sarmalın tamamı boyunca düzenli olarak her sarmalı kesen, her segmente rotasyon yaptıran ve daha sonra sarmalı ikiye ayıran enzimler tarafından gerçekleştirilir. Böylece iki yeni sarmal birbirlerinden ayrılmış olurlar.

DNA Onarımı, DNA Hatalarının Düzeltilmesi ve Mutasyon. DNA'nın kopyalanması ile mitozun başlaması arasındaki yaklaşık bir saatlik süre içinde DNA zincirlerinin hatalarının düzeltilebilmesi için çok aktif bir onarım dönemi vardır. Yani nerede hatalı DNA nükleotidleri varsa orjinal şablon zincirindeki nükleotidlerle karşılaştırılır; özel enzimler kusurlu alanları kesip yerlerine uygun tamamlayıcı nükleotidleri yerleştirirler. Bu işlemleri gerçekleştiren enzimler, eşleşme işleminde kullanılan DNA polimeraz ve DNA ligaz enzimleri ile aynı enzimlerdir. Bu onarım işlemine, *DNA hatalarının düzeltilmesi işlemi* adı verilmektedir.

Onarım ve hataların düzeltilmesi sayesinde kopyalama işlemi sırasında çok nadir olarak hata yapılır. Hata yapıldığında buna *mutasyon* adı verilir; bu durumda hücrede gerekli proteinin oluşması yerine hücrede anormal bir protein oluşur. Bu da sıklıkla hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve hatta bazen hücrenin ölümüne yol açar. Buna rağmen insan genomunda 30.000 veya daha fazla genin olduğunu ve bir insan neslinden diğerine 30 yıllık bir dönem bulunduğu düşünüldüğünde, ana-babadan, çocuğa genom geçişinde 10 kadar veya daha fazla sayıda mutasyonun geçebileceği beklenebilir. Ancak ek bir koruma yolu daha vardır, her insan genomunda, birbiriyle tümüyle aynı genlerden oluşmuş iki ayrı kromozom dizisi bulunur. Böylece mutasyonlara rağmen, eş kromozomlardan birindeki işlevsel olarak sağlam gen, mutasyona karşın hemen her zaman çocuğa aktarılabilir.

Kromozomlar ve Eşlenmeleri

Çekirdekteki DNA sarmalının her biri kromozomlarda paketlenmiştir. İnsan hücresi 23 çift halinde düzenlenmiş 46 kromozom içerir. Her çiftte bulunan iki kromozomdaki genlerin çoğu tamamen veya hemen hemen tümü ile birbirinin eşidir. Bu nedenle genellikle farklı genlerin de çiftler halinde bulunduğu ifade edilir. Ancak bu nadiren gerçekleşmeyebilir.

Kromozom yapısında DNA'nın yanısıra büyük miktarda protein de bulunmaktadır, bunlar çoğunlukla elektropozitif yüklü küçük moleküller olan *histonlardan* oluşurlar. Histonlar çok sayıda iğ şeklinde ufak, küçük cisimler halinde düzenlenmiştir. Her DNA sarmalının küçük bölümleri birbiri ardına gelen bu cisimlerin etrafına sırası ile sarılmıştır.

Daha önce belirtildiği gibi histon cisimleri DNA aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Çünkü DNA sıkıca paketlenmiş şekilde kaldığı sürece RNA oluşumu veya yeni DNA eşlenmesi için bir kalıp olarak görev yapamaz. Dahası, bazı *düzenleyici* proteinlerin DNA'nın histon paketlenmesini çözdüğü ve RNA oluşumu için küçük bölümleri açığa çıkarttığı gösterilmiştir.

Histon olmayan birkaç protein de kromozomların asıl bileşenleri arasında yer almaktadır. Bunlar hem kromozomların yapısal proteinleri ve hem de genetik düzenleyici mekanizmalarla bağlantılı olarak, aktivatör, inhibitör ve enzim olarak görev yapmaktadırlar.

Kromozomların eşlenmesi DNA sarmalının eşlenmesini izleyen birkaç dakika içinde büyük bir kusursuzlukla gerçekleşir. Yeni DNA sarmalları gerektiği zaman yeni protein moleküllerini toplarlar. Yeni oluşmuş iki kromozom geçici olarak (mitoz zamanına kadar) *sentromer* adı verilen kromozomların ortasına yakın bir bölgede birbirlerine bağlı kalırlar. Bu eşlenmiş ancak hala bağlı olan kromozomlar *kromatidler* olarak adlandırılır.

Hücrede Mitoz

Hücrenin iki yeni hücreye bölünmesi işlemine *mitoz* denir. Her kromozomun iki kromatidi oluşturmak için eşlenmesini birçok hücrede otomatik olarak 1 veya 2 saat içinde oluşan mitoz izler.

Mitoz Aygıtı: Sentriyollerin Görevi. Mitozun ilk aşamalarından biri, interfazın son dönemi boyunca, sitoplazma

içinde *sentriyol* adı verilen küçük yapıların içinde veya da çevresinde gerçekleşir. Şekil 3-13'de görüldüğü gibi iki sentriyol çifti çekirdeğin bir kutbunda birbirlerine yakın şekilde yerleşmişlerdir. (Bu sentriyoller DNA ve kromozomlara benzer şekilde, genellikle DNA eşlenmesinden kısa süre önce interfaz sırasında eşlenirler). Her sentriyol bir silindir şeklinde düzenlenmiş 9 paralel tübüler yapıdan oluşan, yaklaşık 0,4 mikrometre uzunluğunda ve 0,15 mikrometre çapında silindirik bir cisimdir. Her çiftteki iki sentriyol birbirine dik açı oluşturacak şekilde yerleşmiştir. Her sentriyol çifti sentriyol çevresindeki maddelerle beraber *sentrozom* olarak isimlendirilir.

Mitoz bölünmeden hemen önce iki sentriyol çifti birbirinden uzaklaşmaya başlar. Bu, sentriyol çiftleri arasında uzanan ve onları iterek birbirinden uzaklaştıran protein yapısındaki mikrotübüllerin polimerizasyonu ile sağlanır. Aynı zamanda sentriyol çiftinden ışınsal olarak çıkan mikrotübüller büyür ve hücrenin her iki ucunda yıldız şeklindeki *asterleri* oluşturur. Asteri oluşturan mikrotübüllerin bazıları çekirdeğe girer ve mitoz sırasında iki kromatit çiftinin ayrılmasında rol oynarlar. İki yeni sentriyol çifti arasında uzanan mikrotübül kompleksine *iğ* denir. İki çift sentriyol ve tüm mikrotübül kümesine birlikte *mitoz aygıtı* denir.

Profaz. Profaz olarak adlandırılan mitozun ilk aşaması Şekil 3-13*A*, *B*' ve *C*'de izlenmektedir. İğ oluşurken, interfazda gevşekçe kıvrılmış zincirlerden meydana gelen çekirdekteki kromozomlar yoğunlaşarak iyice belirginleşen kromozomları oluştururlar.

Prometafaz. Bu aşamada (Şekil 3-13 *D*) asterin büyüyen mikrotübüler iplikçikleri çekirdek kılıfını parçalayarak içine girer. Aynı zamanda asterden çıkan çok sayıda mikrotübül hala birbirlerine bağlı olan eşlenmiş kromatitlere sentromerlerinden tutunur. Daha sonra tübüller her çiftin bir tanesini hücrenin bir kutbuna doğru çekerken diğeri de karşı yönendeki kutuba doğru hareket eder.

Metafaz. Metafaz sırasında (Şekil 3-13 *E*), mitotik apereyin iki kutbu birbirinden uzaklaştırılır. Bunun nedeninin iki asterden çıkan mikrotübüler iplikçiklerin mitotik iği oluşturmak için iç içe geçtikleri yerde birbirlerini itmeleri olduğuna inanılmaktadır. "Motor moleküller" denilen, büyük bir olasılıkla *aktin* isimli kas proteininden oluşmuş olan kasılabilir protein moleküllerinin iplikçikler arasında yer alarak, kasta olduğu gibi *adımlama* mekanizması ile iplikçikleri birbiri boyunca ters yönde kaydırdığının kabul edilmesi için nedenler bulunmaktadır. Eş zamanlı olarak kromatitler kendilerine tutunan mikrotübüller tarafından hücrenin merkezine çekilerek mitotik iğin *ekvator düzlemini* yapacak şekilde dizilirler.

Anafaz. Bu aşamada (Şekil 3-13*F*), her kromozomun iki kromatidi sentromerden çekilerek ayrılır. 46 kromatit çiftinin hepsi ayrılarak 46 *yavru kromozomdan* oluşan iki-ayrı küme oluşturur. Bölünen hücre kutuplarının birbirinden ayrılması sırasında, kümelerden biri, bir mitotik astere doğru çekilirken diğeri de diğer astere doğru çekilir.

Telofaz. Telofazda (Şekil 3-13 *G* ve *H*), iki yavru kromozom kümesi tümü ile ayrılmıştır. Daha sonra mitotik aygıt kaybolur, her kromozom kümesi etrafında yeni bir çekirdek zarı gelişir. Oluşan zar sitoplazmada var olan endoplazmik retikulum parçalarından meydana gelmiştir. Bundan kısa süre sonra hücre iki çekirdek arasından daralır. Bu daralma *aktin* ve büyük olasılıkla *miyozin* içeren *mikroflamentlerin* oluşturduğu bir kasılma halkası ile meydana gelir. Bu iki kasılabilir kas proteini yeni gelişen hücrelerin birleşme noktasında oluşur ve ikisini birbirinden ayırır.

Hücre Büyümesi ve Çoğalmasının Kontrolü

Barsak epitelinde, derinin germinal tabakasında ve kanın oluşmasını sağlayan kemik iliği hücrelerinde olduğu gibi belli hücreler, büyüme ve üreme işlevini her zaman sürdürürler. Düz kas hücreleri gibi diğer bazı hücreler ise uzun yıllar üreme göstermeyebilirler. Fetal hayat için özgün olan sürenin dışında çizgili kas ve nöron hücreleri gibi az sayıdaki hücreler de bütün yaşam süresince çoğalma göstermezler.

Belli dokularda bazı tip hücrelerin yetersizliği halinde bunlar hızla çoğalarak uygun sayıya ulaşıp tekrar görev yapmaya hazır duruma gelirler. Örneğin genç hayvanlarda cerrahi olarak karaciğer kitlesinin sekizde yedisi çıkarılabilir. Geriye kalan sekizde bir karaciğer hücreleri bölünüp büyüyerek karaciğer kitlesinin hemen hemen normale dönmesini sağlarlar. Sinir ve kas hücreleri gibi yüksek derecede farklılaşma gösteren hücrelerin dışında aynı durum bütün glandüler hücrelerde, kemik iliği, deri altı dokusu, barsak epitel hücrelerinde görülür.

Vücudumuzda bulunan farklı tipteki hücrelerin yaşam boyu uygun sayıda bulunmalarını sağlayan mekanizma ile ilgili olarak çok az bilgiye sahibiz. Bununla birlikte araştırmalar büyümeyi kontrol eden üç yol olduğunu göstermektedir. Birincisi, büyüme sıklıkla vücudun diğer kısımlarından gelen *büyüme faktörleri* ile kontrol edilmektedir. Bu maddelerin bazıları kan yolu ile vücudu dolaşmakta, bazıları ise komşu dokulardan gelmektedir. Örneğin pankreas gibi bazı bezlerin epitel hücreleri bezin altında bulunan bağ dokusundan salınan büyüme faktörü olmazsa büyüyemezler. İkinci olarak, normal hücrelerin çoğu büyüme alanının dışına çıktıklarında büyümeleri durmaktadır. Bu durum doku kültürlerinde büyüyen hücrelerde de görülmektedir; kültürdeki hücre büyümesi hücrelerin sert bir cisimle temas etmesine kadar devam etmekte daha sonra büyüme durmaktadır. Üçüncü olarak, kültür ortamında üreyen hücrelerin kendilerine ait sekresyonların bu ortamda çok küçük miktarda bile olsa birikmelerine izin verilmesi halinde hücre büyümesinin durduğu görülür. Bunu sağlayan olumsuz bir geribildirim mekanizması olabilir.

Hücre Büyüklüğünün Düzenlenmesi. Hücrenin büyüklüğünü tamamı ile, çekirdek içindeki işlevsel DNA miktarı tayin etmektedir. Eğer DNA eşleşmesi görülmüyor ise hücre belli bir büyüklüğe kadar büyüyecek daha sonra bu boyutlarda kalacaktır. Bunu aksine, kimyasal olarak *kolşisin* kullanıldığında mitotik iğin oluşumu önlenip mitoz engellenirken RNA'da replikasyon işlemi devam eder. Bu olayda çekirdeğin normale göre çok fazla miktarda DNA taşıması ile orantılı olarak hücre büyüyerek genişlemiştir. Bu sonuçlara göre hücrenin genişleme nedeninin, RNA ve hücre proteinin yapımındaki artışa bağlı olduğunu kabul etmek gerekmektedir.

Hücre Farklılaşması

Hücrenin büyümesi ve bölünmesinin özgül bir niteliği *hücre farklılaşmasıdır.* Bunun anlamı, embriyoda farklı vücut yapılarının oluşması sırasında izlenen hücre proliferasyonunda olduğu gibi, hücrenin fiziksel ve fonksiyonel özelliklerinin değişmesidir. Özellikle ilginç bir deney, olayın açıklanmasına yardımcı olmaktadır.

Kurbağa yumurta hücresinin çekirdeği çıkarılarak yerine kurbağa barsak mukoza hücresine ait çekirdek cerrahi olarak yerleştirildiğinde sıklıkla normal bir kurbağanın oluşmasına neden olduğu izlenmiştir. Bu gösteriyor ki iyi farklılaşmış bir hücre olan barsak mukozası hücresi bile kurbağa vücudunun gelişmesi için gerekli olan bütün genetik bilgileri taşımaktadır.

Bu yüzden genlerin kaybolmayıp farklı genetik operonların seçici olarak baskılanması sonucunda farklılaşmanın oluştuğu açıkça ortaya çıkmaktadır. Gerçekten elektron mikrograflarından anlaşıldığı gibi, histon cisimlerinin etrafını saran bazı DNA sarmal segmentleri o kadar yoğunlaşır ki bunlar daha sonra RNA moleküllerini oluşturmak üzere ayrılıp çözülemezler. Bunun oluş şekli ile ilgili olan bir görüş de şudur: Hücre farklılaşmasının belli bir evresinde hücre genomunun düzenleyici bir *protein* üreterek, seçilmiş bir grup geni bundan sonra sonsuza kadar baskı altında tuttuğu öngörülmüştür. Bu yüzden baskılanmış olan genler bir daha asla fonksiyon yapamazlar. Mekanizma dikkate alınmaksızın, bütün genlerin aktif durumda olduğu düşünüldüğünde olgun insan hücrelerinin üretilebileceği protein tipi potansiyelinin 30.000 veya daha fazla olacağı hesap edilirken, gerçekte olgun insan hücrelerinin çoğunda 8.000'den 10.000'e kadar değişen tipte protein üretilmektedir.

Embriyolojik deneylerde embriyoda bulunan belli hücrelerin komşu hücrelerin farklılaşmasını kontrol ettiği görülmüştür. Örneğin, *primordiyal kordo-mezoderme* embriyonun *primer organizatörü* adı verilmektedir. Çünkü embriyonun geri kalan kısmının etrafında gelişeceği bir odak oluşturmaktadır. Çevresindeki dokuların *uyarılması* sonucu, segmentler şeklinde düzenlenmiş *somitleri* içeren bu yapı *mezodermal eksene* farklılaşarak temelde bütün vücut organlarını oluşturur.

Başka bir uyarılma olayı da göz keseciklerinin gelişimi sırasında görülür. Göz kesecikleri gelişme sırasında başa ait ektodermle temas ettikleri zaman onu lens plağı şeklinde kalınlaştırıp içe doğru katlayarak gözün lens tabakasının oluşmasına neden olur. Bu yüzden vücudun bir bölümünün diğer vücut bölümünü etkilediği, onun da başka bölümleri etkileyerek embriyonun büyük bir bölümünün böyle uyarılmalar sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Böylece, hücre farklılaşması ile ilgili bilgilerimiz hala belirsizlik içindeyse de hücre farklılaşmasını kontrol eden birçok mekanizmanın var olduğunu bilmekteyiz.

Hücre Ölümünün Programlanması-Apoptoz

Vücutta bulunan ve yüksek derecede organize olmuş bir topluluğun üyeleri olan 100 trilyon hücrenin toplam sayısı, yalnızca hücre bölünme hızının kontrolü ile değil aynı zamanda hücre ölümünün hızı ile kontrol edilmektedir. Hücrelere daha fazla gereksinim olmadığında veya bu hücreler organizmayı tehdit eder özellik kazandıklarında, *hücre ölümü programı*, veya *apoptoz* devreye girer. Bu programda özel proteolitik aktiviteler birbiri ardı sıra şelale düzeni içinde çalışarak hücrenin küçülüp yoğunlaşmasına, hücre iskeletinin parçalanmasına ve hücre yüzeyinin bozulmasına neden olur. Makrofaj gibi komşu hücreler bu bozulmuş olan hücre membranına bağlanarak hücreyi sindirirler.

Programlanmış hücre ölümünün aksine, akut olarak da hücre ölümü gerçekleşir. Bunun nedeni hücrede akut olarak gelişen hücre haraplanması ile ortaya çıkan hücre şişmesi, hücre membranının bütünlüğünü kaybetmesi sonucunda oluşan *nekrozdur.* Nekrotik hücre ölürken içindeki maddeler etrafa saçılır. Nekrotik hücrenin ölümü ile açığa çıkanlar enfeksiyona ve komşu hücrelerin haraplanarak hastalanmasına neden olur. Programlanmış hücre ölümü olan apoptoda düzenli bir hücre ölümü vardır. Hücre parçalanıp fagositoza uğradığında hücre içeriği dışarıya sızdırılmadığından genel olarak komşu hücreler sağlam kalır.

Proteaz ailesinin *kaspazlar* adı verilen enzimlerinin aktive olması ile apoptoz başlar. Bu enzimler inaktif olan *prokaspazlar* olarak hücrede sentez edilerek depo edilir. Kaspazların aktive olmaları karmaşıktır. Bir defa aktive olduklarında enzim bölünüp bağlanarak diğer prokarpazları aktive eder. Aktivasyonun şelale tipinde tetiklenmesi hücre içindeki proteinlerin hızla yıkılmasına neden olur. Hücre kendi kendini parçalar, hücreden geri kalanlar komşu fagositozlar tarafından hızla sindirilir.

Gelişme sürecinde dokular yeniden düzenlenip şekillenirken çok büyük miktarda apoptoz görülür. Erişkin bir insanda bile barsak, kemik iliği gibi dokulurda her saat milyonlarca hücre ölmekte ve yeni oluşan hücreler bunların yerini almaktadır. Sağlıklı erişkinlerde programlanmış hücre ölümü yeni hücrelerin yapımı ile titizlikle dengelenmiştir. Aksi halde vücut dokuları ya aşırı derecede küçülecek ya da aşırı derecede büyüyecektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kanser, oto-immün hastalıklarda olduğu kadar Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda da apoptoza ait anormalliklerin anahtar rol oynadığını telkin eden bulgular elde edilmiştir. Kanser hastalığı tedavisinde, kanserli doku hücrelerinde apoptozu destekleyen bazı kemoterapi ilaçlarının tedavide başarı ile kullanılmakta olduğu görülmektedir.

Kanser

Kanser hemen her zaman hücrenin büyümesi ve hücre mitozunu kontrol eden hücre genlerinin *mutasyonu* veya *anormal aktivasyonu* sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Anormal genlere *onkogenler* adı verilir. Yaklaşık 100 farklı onkogen keşfedilmiştir.

Her hücrede, özgül *onkogenlerin* aktivasyonlarını baskılayarak önleyen *antionkogenler* bulunmaktadır. Antionkogenlerin kaybolması veya inaktive olması halinde onkogenlerin aktivitelerine izin verilmiş olur. Bunu da kanserin oluşması izler.

Vücutta mutasyona uğrayan hücrelerin ancak çok küçük bir bölümü kansere yol açar. Bunun birçok nedeni vardır. Birincisi, mutasyon gösteren hücrelerin yaşama kabiliyetleri normal hücrelere göre daha azdır. Bu yüzden basitçe ölürler. İkincisi, mutasyon gösteren hücrelerin pek çoğunda bile hala aşırı büyümeyi önleyen normal geri bildirim kontrol mekanizması bulunmaktadır. Bu yüzden hayatta kalabilen mutant hücrelerin ancak çok azı, kanserli hücreye dönüşür.

Üçüncüsü, sıklıkla kanser potansiyeli taşıyan bu hücreler, büyüyüp kanser oluşturmadan önce vücudun bağışıklık sistemi tarafından yok edilirler, Bu olay şöyle açıklanmaktadır: Mutant hücrelerin çoğu, değişikliğe uğramış genleri nedeniyle kendi içlerinde anormal protein oluştururlar. Bu anormal proteinler vücudun bağışıklık sistemini uyararak antikor yapımına veya kanserli hücreye karşı duyarlık kazanmış lenfositlerin oluşmasına neden olarak kanserli hücrenin yok edilmesini sağlar. Bu görüşü destekleyen bir gerçek de, böbrek veya kalp nakli yapılan kişilerde olduğu gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda aldıkları immünosupresif ilaçların etkisi ile kanserin gelişme olasılığının beş kat artmış bulunmasıdır.

Dördüncü olarak, kanserin oluşabilmesi için genel olarak birçok farklı onkogenin aynı zamanda aktive olması gerekir. Örneğin, böyle bir gen hücrede hızla üremeyi harekete geçirip uyarırken bununla eş zamanlı olarak ihtiyaç duyulan kan damarlarını oluşturacak mutant gen olmadığından kanser oluşmayacaktır.

Fakat, genlerin değişim sebebi, yani mutasyonun sebebi nedir? İnsanda her yıl trilyonlarca yeni hücrenin oluştuğu göz önünde tutularak bu soruyu değiştirip şöyle sormak daha doğru olacaktır: Niçin vücudumuzda milyonlar ya da milyarlarca mutasyonlu kanser hücresi gelişmiyor? Bunun cevabı, her hücrede mitozdan önce kromozom DNA zincirlerinin eşlenmesinin inanılmaz bir kesinlikle yapılması ve mitoz işleminin yapılmasına izin verilmeden önce anormal DNA zincirlerinin düzeltme işleminden geçirilerek uygun olmayan bölgelerin kesilmesi ve hataların düzeltilmesi işleminden geçirilmesidir. Bütün bu kalıtımsal hücre önlemlerine karşın yeni oluşan hücrenin milyonda bir gibi çok az olasılıkla da olsa hala önemli mutant özellikler taşıması olasılığı da vardır.

Böylece, mutasyon olayının tümüyle şansa bağlı olarak görüldüğü, buna bağlı olarak da çok sayıdaki kanser vakasının tamamen şanssızlık sonucu oluştuğunu düşünebiliriz.

Bununla beraber insanda mutasyon oluşma olasılığı belli bazı kimyasal maddelerle, fizik ve biyolojik faktörlerin etkisiyle birkaç misli artmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır.

1. Bilindiği gibi X- ışınları, gama ışınları, radyoaktif maddelerden yayılan partikül radyasyonları ve hatta ultraviyole ışınları gibi *iyonize edici ışınlar* kansere zemin hazırlamaktadır. Bu ışınların etkisi altında doku hücrelerinde oluşan iyonlar yüksek derece reaktif olduklarından, DNA sarmalını koparark birçok mutasyonun oluşmasına sebep olurlar.
2. Belli tipteki *kimyasal maddelerin* mutasyon yaratmaya büyük bir eğilimleri vardır. Çeşitli anilin boya türevlerinin kansere neden oldukları uzun süre önce keşfedilmiştir. Bu maddelerin üretildiği kimya fabrikalarında çalışan işçilerin korunmamaları durumunda, kansere yakalanmaya karşı özel bir yatkınlıkları vardır. Mutasyona neden olan kimyasal maddelere *karsinojenler* denir. Günümüz toplumunda, en büyük sayıda kanserden ölümlere neden olan karsinojenler sigara dumanında bulunmaktadır. Kanser ölümlerinin dörtte biri bu nedene bağlı olarak görülür.
3. *Fiziksel* olarak tahriş edici *irritan* maddeler de kansere neden olmaktadır. Bazı tip besin maddeleri ile sindirim sisteminin sürekli olarak aşınıp yıpranması kanser nedenidir. Dokuda oluşan harabiyet hızlı bir mitotik çoğalma ile tahrip olan hücrelerin yerine yeni hücreler oluşturur. Mitoz ne kadar hızlı olursa mutasyon oluşma şansı o kadar artar.
4. Birçok ailede kansere yakalanmaya karşı güçlü bir *kalıtsal eğilim* vardır. Bu olay belki de birçok kanser tipinde kanserin oluşmasından önce bir değil, iki veya daha çok mutasyona ihtiyaç göstermesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Kansere özellikle yatkınlığı olan bu ailelerin kalıtsal genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Bu yüzden böyle şahıslarda kanser büyümeye başlamadan önce çok daha az sayıda ilave mutasyonların olması kanseri başlatmak için yeterli olmaktadır.
5. Laboratuvar hayvanlarında lösemi dahil bazı kanser tiplerinin oluşmasına belli tipte virusların neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçları, iki yoldan açıklamak mümkündür: Birincisi DNA virusları örneğinde, virusa ait olan DNA sarmalı direkt olarak kromozomlardan birine yerleşir. Mutasyona sebep olarak kanseri oluşturur. RNA virusları örneğinde bu virusların bazıları bünyelerinde *ters transkriptaz* enzimi taşırlar. Bu enzim DNA'nın RNA'dan kopyalama yapmasına neden olur. Daha sonra kopyalanan DNA hayvan hücre genomuna kendini yerleştirerek kanserin oluşmasına yol açar.

Kanser Hücresinin Yayılmacı Özelliği. Normal hücre ile kanser hücresi arasındaki en büyük farklılıkları şöyle sıralayabiliriz: (1) Kanser hücresi hücrenin normal büyüme sınırına uymaz; bunun nedeni tahminen normal hücrelerin büyümesi için gerekli büyüme faktörlerine bu hücrelerin gereksinimlerinin olmamasıdır. (2) Normal hücrelere göre kanser hücreleri birbirlerine çok daha az tutunurlar. Bu yüzden bu hücrelerin dokular arasında gezmeye eğilimleri vardır. Kan dolaşımına girerek bütün vücuda dağılırlar, sayısız yeni kanser odakları oluştururlar. (3) Bazı kanserler *anjiyogenik faktörleri* üretirler. Bunlar kanser içinde büyüyen çok sayıda damarların oluşmasına neden olarak kanserin büyümesi için ihtiyaç duyulan besin maddelerini sağlarlar.

Kanser Hücreleri Niçin Öldürür? Bu sorunun cevabı genel olarak basittir. Gıda maddeleri bakımından kanserli dokularla normal dokular arasında bir rekabet vardır. Çünkü kanser hücreleri sınırsız olarak çoğalmaya devam ederek, sayıları günden güne katlanarak artar. Kolayca anlaşılacağı gibi kanser hücreleri kısa bir süre sonra vücudun

esas kısımlarından birine veya bütün vücuda ait besin maddelerini tüketir. Bunun sonucunda normal dokular yavaş yavaş artan besinsizlik nedeniyle ölürler.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.

Aranda A, Pascal A: Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81:1269, 2001.

Balmain A, Gray J, Ponder B:The genetics and genomics of cancer. Nat Genet 33 (Suppl) :238, 2003.

Bowen ID, Bowen SM, Jones AH: Mitosis and Apoptosis: Matters of Life and Death. London: Chapman & Hall, 1998.

Burke W: Genomics as a probe for disease biology. N Engl J Med 349: 969, 2003.

Caplen NJ, Mousses S: Short interfering RNA (siRNA)-mediated RNA interference (RNAi) in human cells. Ann N Y Acad Sci 1002: 56, 2003.

Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. FASEB J 17:1195, 2003.

Cullen BR: Nuclear RNA export.J Cell Sci 116: 587, 2003.

Fedier A, Fink D: Mutations in DNA mismatch repair genes: implications for DNA damage signaling and drug sensi-tivity. Int J Oncol 24: 1039, 2004.

Hahn S: Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery. Nat Struct Mol Biol 11: 394, 2004.

Hall JG: Genomic imprinting: nature and clinical relevance. Annu Rev Med 48: 35, 1997.

Jockusch BM, Hüttelmaier S, Illenberger S: From the nucleus toward the cell periphery: a guided tour for mRNAs. News Physiol Sci 18: 7, 2003.

Kazazian HH Jr: Mobile elements: drivers of genome evolution. Science 303: 1626, 2004.

Lewin B: Genes IV.Oxford: Oxford University Press, 2000.

Nabel GJ: Genetic, cellular and immune approaches to disease therapy: past and future. Nat Med 10: 135, 2004.

Pollard TD, Earnshaw WC: Cell Biology. Philadelphia: Elsevier Science, 2002.

Zar Fizyolojisi: Sinir ve Kas

4. Hücre Zarında Maddelerin Taşınması

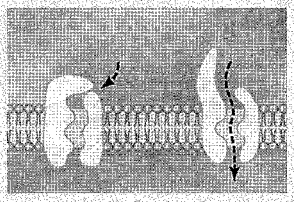
5. Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri

6. İskelet Kasının Kasılması

7. İskelet Kasının Uyarılması: Sinir-Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi

8. Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması

Hücre Zarında Maddelerin Taşınması



Şekil 4-1 *hücredışı* ve *hücreiçi sıvıdaki* önemli elektrolitlerin ve diğer önemli maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını göstermektedir. Hücredışı sıvının büyük miktarda sodyum fakat sadece küçük miktarda *potasyum* içerdiğine dikkat ediniz. Bunun tam tersi de hücreiçi sıvı için doğrudur. Aynı zamanda, hücredışı sıvı büyük miktarda klorür iyonu içerirken, hücreiçi sıvı çok küçük miktarda klorür içerir. Fakat hücreiçi sıvıda fosfatlar ve proteinlerin konsantrasyonu hücredışı sıvıdan dikkat çekici şekilde daha yüksektir. Bu farklılıklar hücrenin yaşamı için çok önemlidir. Bu bölümün amacı hücre zarındaki taşıma mekanizmalarından kaynaklanan bu farkı açıklamaktır.

Hücre Zarının Lipit Engeli ve Hücre Zarının Taşıyıcı Proteinleri

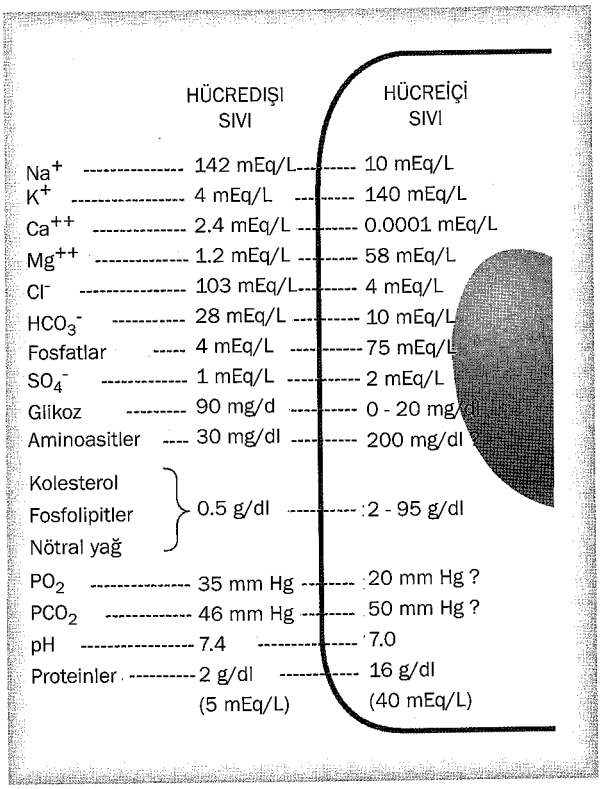
Vücuttaki her bir hücrenin dış yüzeyini örten zarın yapısı Bölüm 2'de tartışıldı ve Şekil 2-3 ve 4-2'de gösterildi. Bu zar, hemen hemen tümü ile çift katmanlı bir *lipit tabakasıdır*, fakat Şekil 4-2'de gösterildiği gibi, aynı zamanda zarın her yönüne doğru uzamış olan protein moleküllerinin bir çoğunu lipit tabakası içinde gömülü olarak da içerir.

Çift katlı lipit tabakası hücredışı ve intraselüler sıvı ile karışmaz. Bundan dolayı çift katlı lipit tabakası hücredışı ve intraselüler sıvı kompartmanları arasında su molekülleri ve suda eriyen maddelerin hareketine karşı bir engel oluşturur. Bununla birlikte Şekil 4-2'nin sol tarafındaki oklarla gösterildiği gibi, bir kaç madde yapıları gereği difüzyonla doğrudan bu lipit tabakaya girebilir; bu daha sonra göreceğimiz gibi temel olarak lipitte çözünen maddeler için doğrudur.

Zardaki protein molekülleri maddeleri taşıyabilmek için tamamen farklı özelliklere sahiptirler. Molekül yapıları ile zarın sürekliliğini bozarlar ve bu yüzden hücre zarında alternatif bir yol oluştururlar. Bundan dolayı bu penetre moleküllerin çoğu *taşıyıcı protein* olarak işlev görebilir. Farklı proteinler fonksiyon açısından farklıdırlar. Bazıları molekül boyunca uzanan su kanalına sahiptir ve bu kanallar belli iyon veya moleküllerin yanısıra suyun serbestçe hareketine izin verir. Bunlara *kanal proteinleri* denir. Taşıyıcı protein olarak adlandırılan diğerleri taşınacak maddeye bağlanırlar; protein molekülünde bir şekil değişikliği olur, molekülün ortasındaki boşluktan geçen madde zarın diğer tarafına iletilir. Gerek kanal proteinleri ve gerekse taşıyıcı proteinler genellikle zardan geçmesine izin verdikleri molekül veya iyonların tiplerine büyük ölçüde seçici geçirgendir.

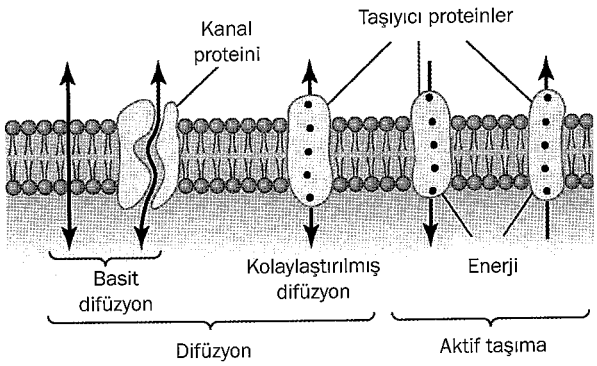
"Difüzyon"a karşı "Aktif Taşıma". Hücre zarından taşıma ister çift katlı lipit tabakadan direkt yolla, isterse proteinler yolu ile olsun, iki temel olaydan biriyle gerçekleşir: *difüzyon* ya da *aktif taşıma*.

Gerçi, bu temel mekanizmaların farklı şekli vardır, difüzyon, madde moleküllerinin ya zardaki moleküller arası boşluktan, ya da taşıyıcı bir proteine bağlanarak rastgele molekül hareketleriyle geçişi demektir. Di-



ŞEKİL 4-1

Hücredışı ve hücreiçi sıvıların kimyasal bileşimi.

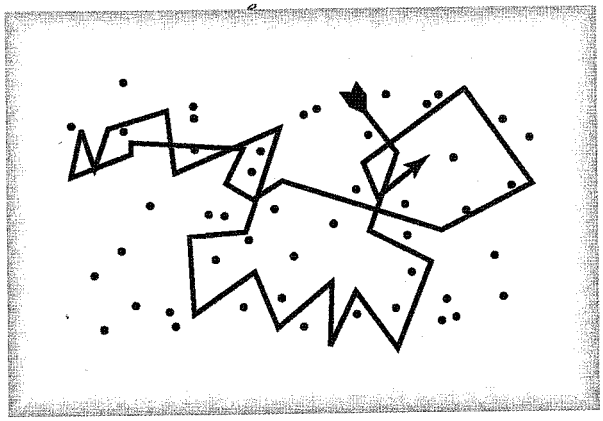


ŞEKİL 4-2

Hücre zarından taşınma yolları ve taşınmanın temel mekanizmaları.

füzyonu sağlayan enerji, maddelerin normal kinetik hareketinin enerjisidir.

Tersine, aktif taşıma, iyon veya diğer maddelerin taşıyıcı bir proteinle birleşerek zarı geçmesidir. Ancak bu işlem bir enerji farkı yönüne zıt yönde gerçekleşir. Örneğin düşük konsantrasyon ortamından yüksek konsantrasyon ortamına doğru taşımada, hareket için kinetik enerjinin yanısıra ek bir enerji kaynağına da gereksinim duyulur. Şimdi bu iki olayın basit fiziğini ve fiziksel kimyasını daha ayrıntılı olarak açıklayalım.



ŞEKİL 4-3

Bir saniyenin binde biri süresince bir sıvı molekülünün difüzyonu.

Difüzyon

Vücut sıvılarındaki bütün molekül ve iyonlar, su ve suda çözünmüş maddeler dahil sürekli hareket halindedir, her parçacık kendine özgü bir yol çizerek hareket eder. Bu parçacıkların hareketine fizikçiler "ısı" adını verir — daha yüksek ısıda daha büyük hareket — hareket, mutlak sıfır ısısı hariç, hiçbir koşul altında kesilmez. Hareketli A molekülü duran bir B molekülüne yaklaştığı zaman A molekülünün elektrostatik ve diğer nükleer kuvvetleri, B molekülüne çarptığında itici A molekülündeki hareket enerjisinin bir kısmını B molekülüne aktarır. Sonuçta B molekülü hareket için kinetik enerjisi kazanırken buna karşılık A molekülü kinetik enerjisinin bir kısmını kaybederek, A molekülünün hareket enerjisi azalır. Böylece Şekil 4-3'de görüldüğü gibi eriyikteki bir tek molekül diğer moleküller arasında önce bir yönde sonra diğer yönde daha sonra başka bir yönde sıçrar ve böylece saniyede binlerce rastlantısal sıçrama yapar. Moleküllerin bir sıvıdan ya da gazdan diğerine bu sürekli hareketine *difüzyon* denir.

İyonlar bütün bir molekül gibi difüzyona uğrarlar hatta süspansiyon halinde kolloid partiküller de benzer şekilde difüzyon yaparlar, fakat kolloid partiküller büyüklüklerinden dolayı moleküler maddelere göre oldukça yavaş difüzyona uğrar.

Hücre Zarından Difüzyon

Hücre zarından difüzyon, *basit difüzyon* ve *kolaylaştırılmış difüzyon* diye iki alt gruba ayrılır. Basit difüzyon, molekül veya iyonların, zardaki deliklerden veya zardaki moleküller arası boşluklardan, taşıyıcı proteine bağlanmaksızın kinetik hareketlerle zarı geçmesi anlamına gelir. Difüzyon hızı, mevcut madde miktarı, kinetik ha-

reketin hızı ve zarda iyon ve moleküllerin hareket edebilecekleri aralıkların sayısı ve büyüklüğü tarafından belirlenir.

Kolaylaştırılmış difüzyon taşıyıcı bir proteinle etkileşimini gerektirir. Taşıyıcı protein, molekül ve iyonların zara kimyasal olarak bağlanması ile molekül ya da iyonların zarı geçmelerine yardım eder ve bu şekilde zardan geçişlerine katkı sağlar.

Şekil 4-2'nin sol tarafında görüldüğü gibi, basit difüzyon hücre zarında iki yol izleyerek gerçekleşir: (1) difüze olacak madde, lipitte eriyorsa, lipit tabakasındaki çok küçük aralıklar boyunca geçer, (2) hücre zarında gömülü, zar boyunca uzanan geniş taşıyıcı proteinler olan su dolu kanallar boyunca olur.

Lipitte Eriyen Maddelerin Çift Katlı Lipit Tabakasından Difüzyonu. Bir maddenin çift katlı lipit tabakadaki hareket hızını belirleyen en önemli faktörlerden birisi o maddenin *lipitteki eriyebilirliğidir*. Örneğin oksijen, karbondioksit, azot ve alkollerin, lipitte çözünürlüğü yüksektir. Böylece bütün bu maddeler çift katlı lipit tabakada doğrudan çözülürler ve sudaki eriyiklerinde olduğu gibi difüzyona uğrarlar. Dolayısıyla, bu maddelerin herbirinin zardan difüzyon hızları onların lipitte eriyebilirliği ile doğru orantılıdır. Özellikle büyük miktarda oksijen bu yolla taşınabilir; böylece, hücre zarı hiç yokmuş gibi, oksijen hücrenin içine iletilir.

Su ve Diğer Lipitte Erimeyen Moleküllerin Protein Kanallarından Difüzyonu. Su, zar lipitlerinde hemen hiç erimediği halde, zardan, özellikle protein kanalları aracılığı ile rahatlıkla geçer. Su moleküllerinin çoğu hücre zarından geçiş hızları şaşırtıcıdır. Örneğin, alyuvar zarında her iki yönde saniyede difüze olan suyun toplam miktarı alyuvar hacminin yaklaşık 100 katıdır.

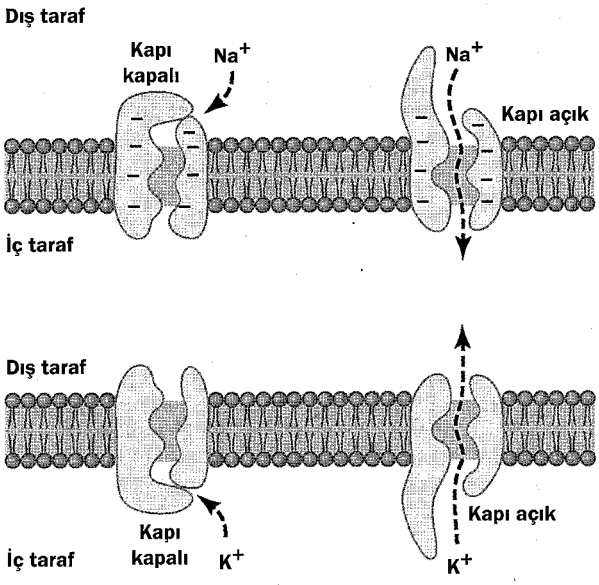
Lipitlerde erimeyen öteki moleküller eğer yeteri kadar küçükseler ve suda eriyebiliyorlarsa su molekülleri gibi protein kanallarından geçebilirler. Bununla beraber, molekül büyüklüğü arttıkça penetrasyonları hızla azalır. Örneğin üre moleküllerinin çapı su moleküllerine göre sadece %20 daha büyüktür, buna karşılık ürenin hücre zarı porlarından geçişi suya göre yaklaşık 1000 kat daha azdır. Yine de, su geçişinin şaşırtıcı hızı hatırlanırsa, üre geçişinin bu miktarı bile dakikalar içinde hücre zarından ürenin hızlı geçmesini sağlar.

Protein Kanallarından Difüzyon ve Bu Kanalların "Kapıları"

Kanal proteinlerinin bilgisayarla yapılmış üç boyutlu çizimleri hücredışı uçtan intraselüler sıvıya uzanan tüp şeklindeki kanalların varlığını göstermektedir. Bundan dolayı maddeler basit difüzyon ile zarın bir tarafından diğerine uzanan bu kanallar boyunca difüze olabilirler. Protein kanalları iki önemli özellikleri ile ayırtedilirler: 1. Genellikle belirli maddelere karşı seçici olarak geçirgendirler ve 2. kanalların çoğu *kapılarla* açılır veya kapanır.

Protein Kanallarının Seçici Geçirgenliği. Çoğu protein kanalı bir veya daha fazla sayıdaki özgül iyon veya moleküllerin transportu için oldukça yüksek düzeyde seçicidir. Bu, kanalın çapı, şekli, elektriksel yükün doğası ve iç yüzeyi boyunca kimyasal bağların özellikleri gibi niteliklerden kaynaklanır. Örneğin protein kanallarının en önemlilerinden birisi 0,3 - 0,5 nanometre çapında olan *sodyum kanallarıdır*, fakat daha önemlisi, Şekil 4-4'ün üst kısmında negatif simge ile gösterildiği gibi, bu kanalların iç yüzeyleri *çok kuvvetli negatif yüklüdür*. Bu kuvvetli negatif yükler, gerçekte sodyum iyonlarını hidrate olmuş su moleküllerinden uzaklaştırarak bu kanalların içerisine küçük *dehidrate* sodyum iyonlarını çekebilirler. Sodyum iyonları bir kez kanal içine girdikten sonra bilinen difüzyon yasalarına göre her iki yöne de difüze olabilir. Böylece sodyum kanalları sodyum iyonlarının geçişi için özgül olarak seçicidir.

Diğer taraftan, Şekil 4-4'ün alt kısmında görüldüğü gibi protein kanallarının diğer bir şekli potasyum transportu için seçicidir. Sadece 0,3 - 0,5 nanometre olan bu kanallar soydum kanallarına göre biraz daha küçüktür. Fakat *bunlar negatif yüke sahip değillerdir* ve kimyasal bağları farklıdır. Bu sebeple zayıf çekici güçler, iyonları kanal içine çeker ve potasyum iyonlarını hidrate olan su moleküllerinden uzaklaştıramaz. Potasyum iyonunun



ŞEKİL 4-4

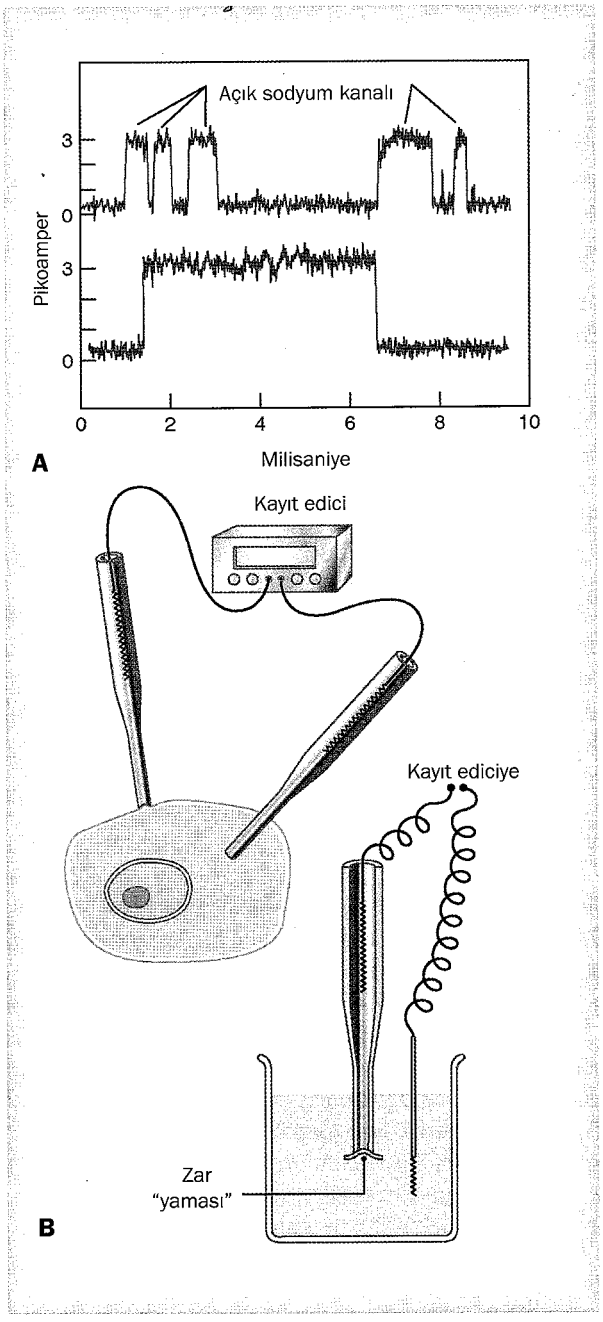
Sodyum ve potasyum iyonlarının protein kanallarından taşınması, "kapıları" açıp kapayan protein moleküllerindeki duruş değişiklikleri (konformasyonal değişiklikler) de gösterilmiştir.

hidrate formu sodyumun hidrate formundan dikkat çekecek kadar küçüktür, çünkü sodyum iyonu su molekülünü potasyuma göre daha fazla çeker. Bundan dolayı, daha küçük hidrate potasyum iyonları bu küçük kanallardan kolayca geçer, oysa daha büyük sodyum iyonları itilir. Böylece bir özgül iyon için seçici geçirgenlik tekrar sağlanmış olur.

Protein Kanallarının Kapıları. Protein kanallarının kapıları, kanalların iyon geçirgenliğinin kontrolünü sağlar. Bu sodyum ve potasyum iyonlarının seçici kapıları için Şekil 4- 4'ün gerek alt ve gerekse üst kısmında gösterilmiştir. Bu kapıların bazıları taşıyıcı protein molekünün kapıya benzer uzantılarından oluştuğu sanılmaktadır. Bazı kapıların taşıyıcı protein moleküllerinin tam olarak kapıya benzer uzantılarının olduğuna ve protein molekülünün kendi şeklinde konformasyonel bir değişiklikle kanalları kapatabildiklerine veya açıklıktan uzaklaşarak kanalları açabildiklerine inanılmaktadır.

Kapıların açılıp ve kapanması iki temel yolla kontrol edilir:

1. *Voltaj kapısı.* Bu durumda, kapının moleküler konumu veya kimyasal bağların konumu, hücre zarının iki tarafı arasındaki elektriksel potansiyele yanıt olarak gelişir. Örneğin Şekil 4-4'ün üst kısmında görüldüğü gibi hücre zarının iç tarafı kuvvetli negatif yüklüdür, bu olasılıkla sodyum kanalarının dış tarafında sıkıca kapalı kalmasını sağlar, tersine zarın içindeki negatif yükün kaybolması bu kapıların aniden açılmasına ve çok büyük miktarda sodyum iyonunun sodyum porlarından içeriye akmasına izin verir. Bu, sinirlerde sinir sinyallerinin doğuşundan sorumlu olan aksiyon potansiyelinin meydana gelmesinin temel mekanizmasıdır. Şekil 4-4'ün alt kısmındaki potasyum kapıları potasyum kanallarının intraselüler ucundadır ve hücre zarın iç tarafı olarak pozitif yüklendiği zaman açılır. Bölüm 5'de tartışıldığı gibi, bu kapıların açılması aksiyon potansiyelinin sonlanmasından kısmen sorumludur.
2. *Kimyasal (ligand) kapı.* Bazı protein kanal kapıları, bir kimyasal maddenin (bir ligand) proteine bağlanmasıyla açılır: bu, protein molekülünde kapıyı açan veya kapatan konumsal veya kimyasal bağlanmada bir değişikliğe sebep olur. Buna *kimyasal kapı ya da ligand kapısı adı* verilir. Kimyasal kapıların en önemli örneklerinden birisi asetilkolin'in etkilediği *asetilkolin kanalıdır.* Asetilkolin kanalın kapısını açar, böylece negatif yüklü yaklaşık 0,65 nanometre çapında bir kanal açılmış olur, 0,65 nanometre çapından küçük tüm yüksüz moleküller ve pozitif iyonların rahatlıkla kanaldan geçmesine izin verir. Bu kapı sinyalin bir sinir hücresinden bir diğer sinir hücresine (Bölüm 45'de görüldüğü gibi) ve kas kasılması için sinir hücrelerinden kas hücrelerine (Bölüm 7'de görüldüğü gibi) sinyallerin iletilmesinde çok büyük önem taşır.



ŞEKİL 4-5

A, Tek bir voltaj kapılı sodyum kanalından yapılan elektrik akımının kaydı, kanalın açılmasında hep-hiç yasasının geçerli olduğunu gösteriyor. B, Tek bir protein kanalından "patch-clamp" yöntemiyle akım kaydı gösteriliyor. Solda, kayıt, canlı bir hücre üzerindeki yamadan yapılmıştır. Sağda, kayıt, hücreden koparılan bir zar yamasından yapılmıştır.

Kanal Kapılarının Açık-Durumu Veya Kapalı-Durumu. Şekil 4-5A çoğu voltaj kapılı kanalların özellikle ilginç bir niteliğini göstermektedir. Bu şekil, zarda yaklaşık 25 milivotluk potansiyel gradyantı olduğu zaman bir tek sodyum kanalından kaydedilen iki elektriksel akımı göstermektedir. Kanalın akımı "ya hep ya da hiç" kuralına göre ilettiğine dikkat ediniz. Bu demektir ki, kanalın geçidi birden açılır ve sonra birden kapanır. Her açık durum milisaniyenin alt dilimlerinden birkaç milisaniye kadar sürebilir. Bu, protein moleküler kapıların açılıp kapanmaları sırasındaki değişikliklerin ne kadar hızla yapabil-

diklerini göstermektedir. Bir voltaj potansiyelinde, kanal bütün zaman boyunca kapalı kalabilir veya hemen hemen çoğu zaman kapalıdır, buna karşılık bir diğer voltaj düzeyinde kanal ya tamamen açık olabilir veya çoğu zaman açıktır. Şekilde gösterildiği gibi, voltajlar arasında kapıların geçidi aralıklı olarak açılmaya ve kapanmaya eğilimlidir, bu durum minimum ve maksimum arasındaki herhangi bir değerde ortalama akım değeri sağlar.

Tek Kanaldan İyon Akımını Kaydetmek için Yama-Kıskaç (Patch-Clamp) Yöntemi. Şekil 4-5A'da gösterildiği gibi tek bir protein kanalından iyon akımının kaydedilmesinin teknik olarak nasıl mümkün olduğu merak edilebilir. Bu, Şekil 4-5B'de gösterildiği gibi "patch-clamp" yöntemi kullanılarak başarılmıştır. Çok basitçe sadece 1 veya 2 mikrometre çapında bir mikropipet hücre zarının dış yüzeyine yerleştirilir. Sonra pipet içindeki hava hafifçe emilerek zar pipetin içine çekilir. Böylece pipetin hücre zarına dokunan bölümlerinde bir tıkacın olması sağlanır. Elektriksel akımın akışı kayıt edilebilen pipetin ucunda çok küçük bir zar "yama"sı elde etme işlemidir.

Alternatif olarak, Şekil 4-5 B'nin sağ tarafında gösterildiği gibi, pipetin ucundaki küçük hücre zar yaması hücreden koparılıp uzaklaştırılır. Kopan zarla kaplı pipet daha sonra bir eriyiğin içine sokulur. Bu, gerek pipetin içindeki ve gerekse eriyikteki iyon konsantrasyonunun istendiği gibi değiştirilmesine izin verir. Zarın iki tarafında istenen voltaj farkını da sağlayabilir— yani, verilen bir voltajda "kıskaç"layarak sabitlenmeyi sağlar.

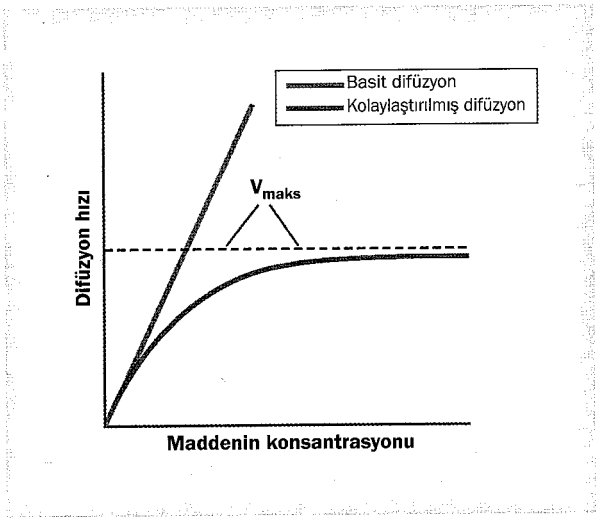
Çalışılan zar parçasının içinde yalnız bir tek kanal proteini bulunacak kadar küçük bir parça elde etmek olasıdır. Zarın iki tarafı arasındaki voltaj ya da, farklı iyonların konsantrasyonlarını değiştirerek bir tek kanalın taşıyıcı özelliklerini ve kanalın kapısının özelliklerini belirlemek de olasıdır.

Kolaylaştırılmış Difüzyon

Kolaylaştırılmış difüzyon aynı zamanda *taşıyıcı aracılığı ile düzenlenen difüzyondur*, çünkü bir maddenin bu şekilde taşınması genellikle özgül taşıyıcı bir proteninin yardımı ile olan taşınmasıdır. Şöyle ki, taşıyıcı, maddenin diğer tarafa difüzyonunu *kolaylaştırır.*

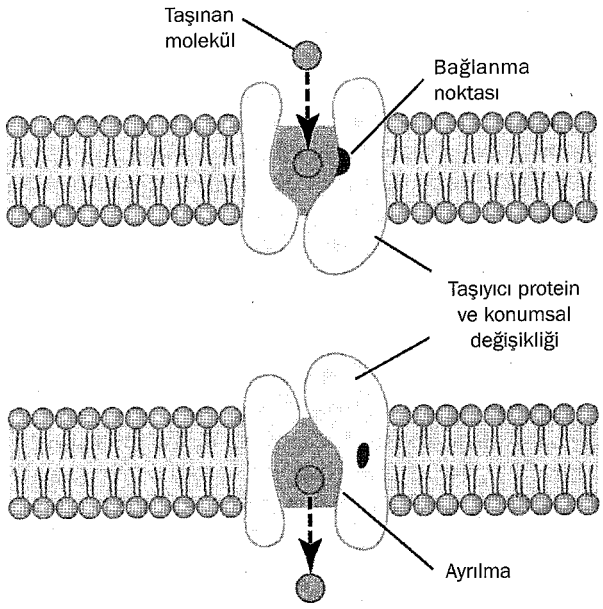
Kolaylaştırılmış difüzyon, izlenen yolun öneminden dolayı basit difüzyondan farklıdır. Açık bir kanaldan difüzyon hızı, difüze olan maddenin konsantrasyonu arttıkça arttığı halde, kolaylaştırılmış difüzyonda difüzyon hızı, maddenin konsantrasyonu artarken V_{maks} olarak isimlendirilen bir maksimum değere ulaşır. Basit ve kolaylaştırılmış difüzyon arasındaki bu fark Şekil 4-6'da gösterilmiştir. Bu şekilde görüldüğü gibi maddenin konsantrasyonu artarken basit difüzyon hızı, orantılı olarak bir artış gösterir ancak kolaylaştırılmış difüzyon hızı V_{maks} düzeyinden daha fazla artmaz.

Kolaylaştırılmış difüzyon hızını sınırlayan nedir? Bu sorunun olası yanıtı Şekil 4-7'de şematize edilen mekanizmadır. Bu şekil, özgül bir molekülü bir taraftan



ŞEKİL 4-6

Zardan basit difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyon ile olan difüzyonun hızı üzerine madde ve konsantrasyonunun etkisi. Şekil kolaylaştırılmış difüzyonun V_{maks} denilen maksimum hıza ulaştığını göstermektedir.



ŞEKİL 4-7

Kolaylaştırılmış difüzyon için önerilen mekanizma.

diğer tarafa taşımak için yeterli büyüklükte kanalı olan taşıyıcı proteini göstermektedir. Şekilde aynı zamanda taşıyıcı proteinin iç tarafında reseptörün bağlanma noktası gösterilmektedir. Taşınacak molekül kanala girer ve bağlanır. Sonra saniyenin kesirleri içinde taşıyıcı proteinde şekilsel veya kimyasal değişiklik olur, böylece bu anda kanal zarın diğer tarafına doğru açılır. Reseptörün bağlanma kuvveti zayıf olduğu için, bağlanmış molekülün termal hareketleri ayrılmasına ve molekülün zarın karşı tarafına serbestlenmesine sebep olur. Bu mekaniz-

ma ile moleküllerin taşınma hızı asla taşıyıcı protein molekülünün yaptığı ileri ve geri iki konum arasındaki değişiklik hızından fazla olamaz. Göz önünde bulundurulması gereken nokta, bu mekanizmanın taşınan maddenin her iki yöne doğru zardan *difüzyonuna* izin vermesidir.

Glikoz ve *amino asitlerin* çoğu kolaylaştırılmış difüzyonla hücre zarından geçen önemli maddeler arasındadır. Glikoz taşınmasında rol oynayan taşıyıcı molekül keşfedilmiştir ve yaklaşık olarak 45.000 moleküler ağırlıkta olduğu, galaktoz dahil olmak üzere yapısal açıdan glukoza benzeyen çeşitli diğer monosakkaritleri de taşıyabildiği gösterilmiştir. Aynı zamanda insülin, glikozun taşınma hızını 10-20 kat artırabilir. Bölüm 78'de tartışıldığı gibi, vücutta glikoz kullanımının insülinle kontrolünün temel mekanizması budur.

Net Difüzyon Hızını Etkileyen Faktörler

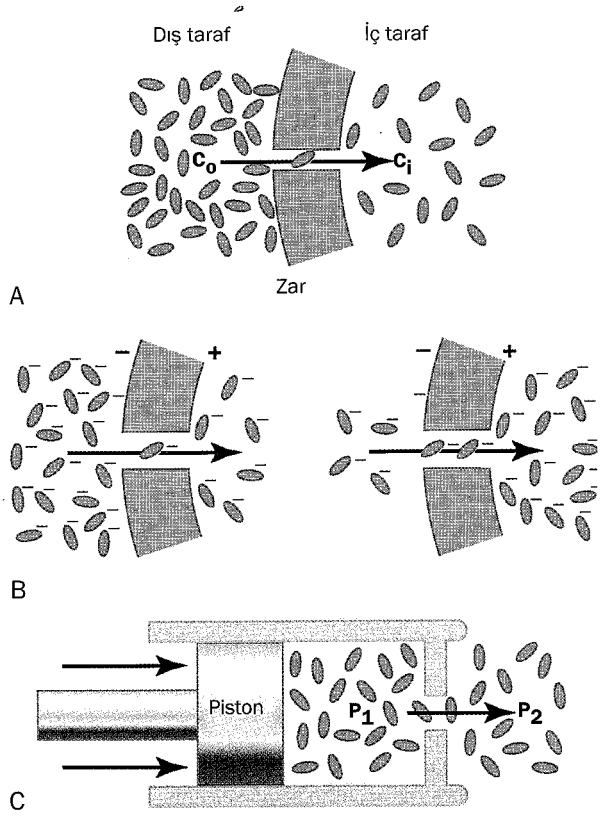
Şimdiye kadar birçok maddenin hücre zarı boyunca difüze olabileceği açıkça ortaya konmuştur. Bu yüzden çoğu kez önemli olan, bir maddenin istenen yöndeki *net difüzyon hızıdır*. Bu net hız çeşitli faktörler tarafından belirlenir.

Zarda Net Difüzyon Üzerine Konsantrasyon Farkının Etkisi. Şekil 4-8A'da hücre zarının dış tarafından yüksek konsantrasyon ve iç tarafında düşük konsantrasyonda bir madde gösterilmektedir. İç tarafa difüze olacak *maddenin oranı dış taraftaki* moleküllerin konsantrasyonu ile orantılıdır, çünkü bu konsantrasyon saniyede kaç tane molekülün zarın dış tarafına çarptığı ile belirlenir. Diğer taraftan *dışa difüze olan* molekülerin oranı zarın *iç tarafındaki* konsantrasyonları ile orantılıdır. Bundan dolayı, hücreiçine net difüzyon hızı dış taraftaki konsantrasyon eksi iç taraftaki konsantrasyon ile orantılıdır veya:

$$\text{Net difüzyon} \propto (C_d - C_i)$$

burada C_d dış taraftaki konsantrasyon, C_i iç taraftaki konsantrasyondur.

İyonların Difüzyonu Üzerine Zar Elektriksel Potansiyelinin Etkisi – "Nernst Potansiyeli." Şekil 4-8B'de gösterildiği gibi bir zar üzerine bir elektriksel potansiyel uygulanırsa, iyonlar, hareket etmelerine neden olacak bir konsantrasyon farkı olmadığı halde, elektriksel yüklerinden dolayı, zardan geçerler. Bu durumda, Şekil 4-8B'nın sol tarafında negatif iyonların konsantrasyonları, zarın her iki yanında eşitken, zarın sağ tarafına pozitif yük, sol tarafına negatif yük uygulandığında zarda bir elektriksel fark yaratılır. Pozitif yükler negatif yükleri çeker, halbuki negatif yükler birbirini iterler. Bundan dolayı net difüzyon soldan sağa olur. Eğer bu süre içinde solüsyondaki pozitif yüklerin etkisini dikkate almazsak, bir süre sonra çok miktarda negatif iyon Şekil 4-8B'nin sağ tarafında gösterilen koşulları yaratacak biçimde sağa doğru hareket edecektir. Bu iyon için elektriksel potansiyel farkının zıt yönünde bir konsantrasyon farkı gelişecektir. Bu anda, konsantrasyon farkı iyonu sol tarafa geçmeye zorlarken, elektriksel fark sağ tarafa iter. Konsantrasyon farkı yeteri kadar yüksek olursa iki etki birbirini dengeler. Normal vücut ısısında (37°C), sodyum (Na^+) iyonu gibi tek değerlikli iyonlar için belli konsantrsyon farkı ile dengelenen elektriksel fark, Nernst denklemi olarak bilinen aşağıdaki formülden hesaplanabilir.



SEKİL 4-8

Hücre zarından net difüzyon üzerine (*A*) konsantrasyon farkının, (*B*) elektriksel farkın ve (*C*) basınç farkının etkisi.

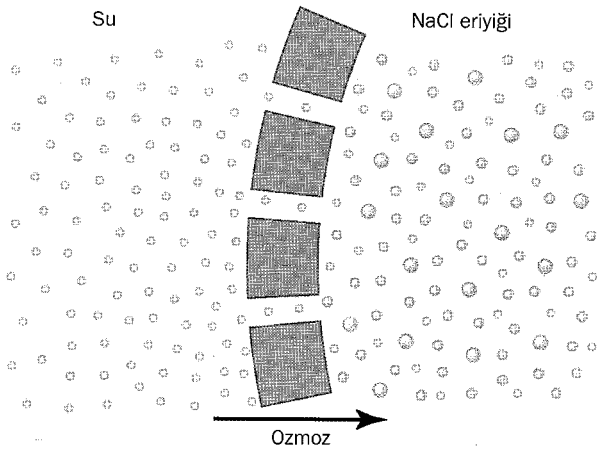
$$\text{EMF (milivolt)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

EMF, zarın 1. ve 2. tarafı arasındaki elektriksel hareket kuvvetini (voltaj), C_1 birinci taraftaki konsantrasyonu ve C_2 ikinci taraftaki konsantrasyonu gösterir. Bu denklem sinir uyarılarının iletiminin anlaşılmasında çok önemlidir ve bununla ilgili daha fazla ayrıntı Bölüm 5'de tartışılmaktadır.

Zarın iki Tarafı Arasındaki Basınç Farkının Etkisi. Zamanla geçirgen bir zarın iki tarafı arasında önemli derecede

basınç farkı gelişir. Örneğin, bu durum vücudun tüm dokularındaki kapiller damarların zarında oluşur. Kapillerin iç tarafında, dış tarafına göre yaklaşık 20 mm Hg daha büyük bir basınç farkı vardır.

Basınç, gerçekte belirli zamanda, birim yüzey alana çarpan farklı moleküllerin tüm kuvvetlerinin toplamıdır. Bundan dolayı, zarın bir tarafındaki basınç, diğer tarafından daha yüksek olduğu zaman, bu zarın bir tarafındaki kanallara çarpan tüm moleküllerin kuvvetlerinin toplamının diğer tarafa göre daha yüksek olduğu anlamına gelir. Çoğu örnekte, bu zarın bir tarafına diğer tarafına göre saniyede daha çok sayıda molekülün çarpmasına sebep olur. Sonuç olarak basıncın yüksek olduğu taraftan düşük olan tarafa moleküllerin net hareketine neden olan enerji miktarı artar. Bu etki Şekil 4-8C'de gösterilmiştir, burada deliğin bir tarafında bir piston ile oluşturulan yüksek basınç gösteriliyor, böylece daha çok sayıda molekül deliğe çarpar ve diğer tarafa net difüzyona sebep olur.



ŞEKİL 4-9

Hücre zarının bir tarafına su, diğer tarafına sodyum klorür eriyiği konulduğu zaman ozmotik geçiş.

Seçici Geçirgen Zarlarda Ozmoz—Suyun "Net Difüzyon"u

Hücre zarından en fazla miktarda difüze olan madde sudur. Yeteri kadar su alyuvar hücre zarından her iki yönde düzenli olarak difüze olur. Öyle ki, saniyede alyuvar zarından her iki yönde difüze olan su miktarı yaklaşık olarak *hücre hacminin 100 katına eşittir.* Yine de, *normal* olarak her iki yönde difüze olan suyun miktarı öyle hassas ayarlanmıştır ki suyun *net hareketi* sıfırdır. Bundan dolayı, hücrenin hacmi sabit kalır. Buna karşın belirli bazı koşullarda tıpkı öteki maddeler için geliştiği gibi, zarın iki tarafı arasında *su için de bir konsantrasyon farkı* gelişir. Bu koşullarda, zarda suyun net hareketinin yönüne bağlı olarak hücre şişer ya da büzülür. Suyun konsantrasyon farkından oluşan suyun net hareketine *ozmoz* denir.

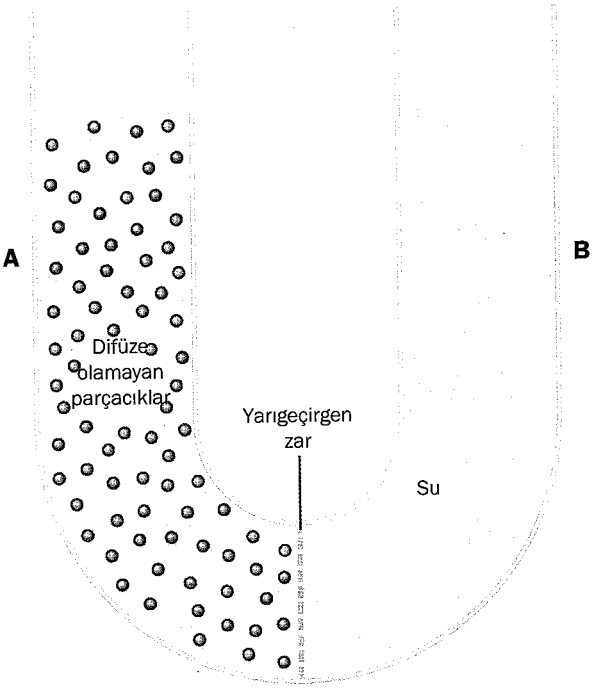
Ozmoza örnek olarak Şekil 4-9'da gösterilen koşulları ele alalım, burada hücre zarının bir tarafında saf su, diğer tarafında sodyum klorür eriyiği bulunmaktadır. Su molekülleri hücre zarından kolayca geçerler, oysa sodyum ve klorür iyonlarının geçişi güçlükle olur. Bundan dolayı, sodyum klorür eriyiği gerçekte zardan geçebilen su molekülleri ve zardan geçemeyen sodyum ve klorür iyonlarının bir karışımıdır ve bu nedenle, zarın suya *seçici geçirgen* olduğu fakat sodyum ve klorür iyonlarına daha az geçirgen olduğu belirtilir. Sodyum klorür iyonlarının bulunduğu tarafta, bu iyonlar su moleküllerinin yerini almış olduğu için, bu tarafta su moleküllerinin konsantrasyonu saf suya oranla azalmış olacaktır. Sonuç olarak, Şekil 4-9'daki örnekte görüldüğü gibi, saf suyun olduğu sol tarafta, kanallara çarpan su moleküllerinin sayısı, su konsantrasyonunun azalmış olduğu sağ tarafa göre daha fazla olacaktır. Böylece soldan sağa net su hareketi meydana gelir, yani saf sudan sodyum ve klorür eriyiğine doğru *ozmoz* görülür.

Ozmotik Basınç

Eğer Şekil 4-9'daki sodyum klorür eriyiğine basınç uygulanırsa bu eriyiğe doğru suyun ozmozu yavaşlatılabilir, durdurulabilir veya tersine döndürülebilir. *Ozmozu* tamamen durdurmak için gerekli olan basınç miktarına sodyum klorür eriyiğinin *ozmotik basıncı* adı verilir.

Ozmoza karşıt basınç farkının prensibi Şekil 4-10'da gösterilmiştir. Bu şekilde gösterilen, bir tarafta saf su diğer tarafında ise zardan geçemeyen herhangi bir maddenin bulunduğu sulu eriyik içeren iki sıvı, bir seçici zarla iki kolon halinde ayrılmıştır. Suyun B kolonundan A kolonuna ozmozu bu kolonda bir düzey yükselmesine neden olur. Bu, zarın iki tarafı arasında gelişen basınç farkı, ozmotik etkiye karşı koyacak bir değere ulaşıncaya kadar devam eder. Bu noktada zara etki eden basınç farkı, zardan geçemeyen parçacıkları içeren eriyiğin ozmotik basıncına eşittir.

Ozmotik Basıncın Belirlenmesinde Ozmotik Parçacıkların Sayısının (Molar Konsantrasyon) Önemi. Bir eriyikteki parçacıklar tarafından yaratılan ozmotik basınç, birim hacim sıvıdaki molekül veya iyonların *kütlesel büyüklüğü* ile değil, *sayısı* ile saptanır. Bu nedenle eriyikteki her bir parçacık kütlesel büyüklüğüne bakılmaksızın zarda ortalama aynı miktarda basınç meydana getirir. Böylece kütlesi (m) daha büyük olan parçacıklar daha küçük bir hızla (v), küçük parçacıklar ise daha büyük bir hız-



ŞEKİL 4-10

Yarıgeçirgen bir zarın iki tarafı arasında ozmotik basıncın gösterilmesi.

la hareket ederler. Bu şekilde ortalama kinetik enerjileri (k) aşağıdaki denkleme göre belirlenir.

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

Her küçük ve büyük parçacığın kinetik enerjisi birbirine eşittir. Sonuç olarak bir eriyiğin ozmotik basıncı, eriyikteki parçacıkların sayısal konsantrasyonu ile saptanır (eğer parçacıklar ayrışmıyorsa bu *molar konsantrasyona* eşittir), parçacıkların kütlesi önemli değildir.

"Ozmolalite"–Ozmol. Bir eriyikte parçacıkların sayısal konsantrasyonlarını açıklamak için gram yerine *ozmol* birimi kullanılır.

Bir ozmol, ozmotik olarak aktif eriyiğin bir gram moleküler ağırlığıdır. Böylece 180 gram glikoz (bu glikozun moleküler ağırlığı), glikozun dissosiye olmaması nedeniyle 1 ozmol glikoza eşittir çünkü glikoz iyonlarına ayrılmaz. Eğer eriyikteki bir madde 2 iyona ayrışıyorsa mol gramı 2 ozmol olur. Çünkü burada ozmotik parçacıkların sayısı disosiye olmayana göre iki kat fazladır. Böylece sodyum klorürün 1 mol gramı (58,5 gram) 2 ozmole eşittir.

Böylece, *bir kilogram suda bir ozmol madde erimişse eriyiğin ozmolalitesi kilogramda bir ozmoldur*, ve her kilogramda 1/1000 ozmol erimiş bulunan bir eriyik kilogramda 1 miliozmolaliteye sahiptir. Hücredışı ve intraselüler sıvıların normal ozmolalitesi yaklaşık olarak *suyun kilogramı başına 300 miliozmoldur.*

Ozmolalite ile Ozmotik Basıncın İlişkisi. Normal vücut ısısında, 37°C, litrede 1 ozmollük konsantrasyon eriyikde 19,300 *mm Hg*'lik bir ozmotik basınç yaratır. Aynı şekilde, litrede *1 miliozmollük* konsantrasyon da 19,3 mm Hg bir ozmotik basınca eşittir. Bu değer vücut sıvılarındaki 300 miliozmolar konsantrasyonla çarpılırsa vücut sıvılarında toplam ozmotik basıncın 5790 mm Hg'ya eşit olduğu hesaplanır. Halbuki, ölçülen değer ortalama 5500 mm Hg'dır. Bu farkın sebebi, vücut sıvılarındaki sodyum ve klorür gibi çoğu iyonların birbirlerine karşı yüksek ilgilerindendir; sonuçta, bu tür iyonlar kendi ozmotik potansiyellerine uygun biçimde serbest hareket edemezler ve ozmotik potansiyellerini tam olarak göstermezler. Bu nedenle, vücut sıvılarının ortalama gerçek ozmotik basıncı yaklaşık olarak hesaplanan değerin 0,93 katıdır.

"Ozmolarite" Terimi. "Ozmolalite"yi tesbit etmek için eriyikteki suyun kilogram olarak ölçülmesi gerekir ve bu tür bir ölçüm güç olduğundan, bir diğer terim olan *ozmolarite* kullanılır. Ozmolarite, ozmolar konsantrasyonunun suyun kilogramındaki ozmol yerine *eriyiğin litresindeki ozmol* olarak tanımlamasıdır. Aslında kesin konuşmak gerekirse, ozmotik basıncı belirleyen suyun kilogramındaki ozmol (ozmolalite)'dür, ancak vücut sıvıları gibi seyreltik çözeltilerde ozmolariteyle ozmolalite arasındaki sayısal fark yüzde birden azdır. Ozmolariteyi ölçmek pratik olarak ozmolaliteden çok daha kolay olduğu için, hemen bütün fizyolojik çalışmalarda ozmolarite kullanılır.

Zarlarda Maddelerin "Aktif Taşınımı"

Bazen intraselüler sıvıda gereksinim duyulan bir madde, çok yüksek konsantrasyonda olmasına karşın hücredışı sıvıda çok düşük konsantrasyonda bulunabilir. Örneğin, bu potasyum iyonu için doğrudur. Tersine, diğer bazı iyonların da hücredışı sıvılarda bulunan yüksek konsantrasyonlarına karşın hücre içinde çok düşük konsantrasyonlarda tutulması önemlidir. Bu özellikle sodyum iyonları için doğrudur. Bu iki etkiden hiçbiri basit difüzyonla oluşmaz, çünkü, sonuçta basit difüzyon zarın iki tarafındaki konsantrasyonu dengeler. Gerçekten bazı enerji kaynakları potasyumun hücrenin içine doğru ve sodyumun hücrenin dışına doğru aşırı hareketini sağlaması için gereklidir. Bir hücre zarında molekül ve iyonların konsantrasyon gradyantına (ya da elektriksel veya basınç farkına karşı) karşı "yokuş yukarı" hareket ediyorsa, bu sürece aktif taşınım denir.

Sodyum, potasyum, kalsiyum, demir, hidrojen, klorür, iyot, ürat iyonları, farklı birçok şeker ve aminoasitlerin çoğunun dahil olduğu farklı maddeler en azından bazı hücre zarlarından aktif olarak taşınırlar.

Primer Aktif Taşınım ve Sekonder Aktif Taşınım. Aktif taşınım, taşımada kullanılan enerjinin kaynağına göre, *primer* ve *sekonder aktif taşınım* olmak üzere iki tipe ayrılır. Primer aktif taşınımda, enerji doğrudan adenozin trifosfat (ATP) veya diğer yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkılmasından üretilir. Sekonder aktif taşınmada enerji, primer aktif taşınmayla orijinal olarak oluşturulan hücre zarının iki tarafı arasındaki sekonder moleküller veya iyonik maddelerin iyonik konsantrasyon farkları şeklinde depolanmış ikincil enerjiden üretilir. Her iki halde de taşıma, hücre zarına yerleşmiş olan *taşıyıcı proteinlere* bağlıdır, ki bu kolaylaştırılmış difüzyon için de doğrudur. Bununla beraber, aktif taşınmada taşıyıcı proteinlerin fonksiyonları, kolaylaştırılmış difüzyondaki proteinlerin fonksiyonlarından farklıdır, çünkü aktif taşınmayı sağlayan protein, taşınacak maddenin elektrokimyasal gradyanına karşı yönde hareket edebilmesi için gereken enerjiyi sağlayabilir. Primer ve sekonder aktif taşınma için birkaç örnek verelim ve bu tür taşıma işlevlerinin temel ilkelerini ayrıntılı olarak açıklayalım.

Primer Aktif Taşınım

Sodyum-Potasyum Pompası

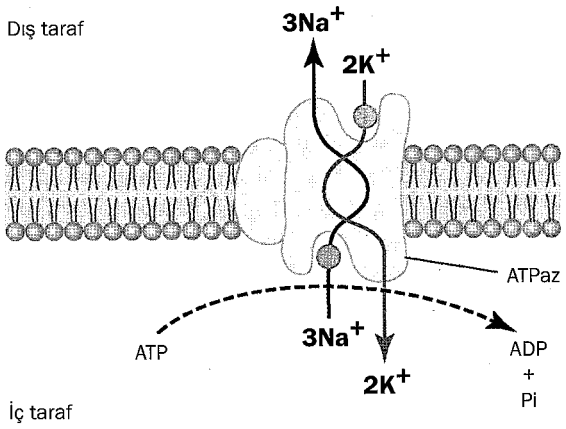
Sodyum, potasyum, kalsiyum, hidrojen, klorür ve birkaç diğer iyon primer aktif taşınımla taşınan maddeler arasındadır.

En ayrıntılı biçimde çalışılmış olan aktif taşınım mekanizması olan *sodyum-potasyum* pompası (Na^+-K^+), sodyum iyonlarını hücre dışına taşırken, aynı anda potasyum iyonlarını da hücre dışından hücre içine pompalar. Pompa, hücre içinde negatif bir elektiriksel potansiyelin oluşması kadar, zarın iki yüzü arasında sodyum ve potasyum konsantrasyon farklarının korunmasından da sorumludur. Gerçekte, Bölüm 5'de gösterildiği gibi, bu pompa, sinir sistemi boyunca sinirsel sinyalleri ileten sinir fonksiyonlarının da temelini oluşturur.

Şekil 4-11, Na^+ - K^+ pompasının basit fiziksel bileşenlerini göstermektedir. *Taşıyıcı protein*, iki ayrı globüler protein kompleksinden oluşur: Moleküler ağırlığı 100,000 civarında olan α alt ünitesi ve moleküler ağırlığı 55,000 civarında olan β alt ünitesi. Küçük proteinin işlevi bilinmemesine rağmen (lipit zarında protein kompleksinin tutunması hariç), büyük proteinin pompa fonksiyonu için önemli olan üç özelliği bilinmektedir:

1. Hücrenin içine doğru çıkıntı oluşturan tarafında *sodyum iyonlarının bağlanması için üç reseptör bölgeye* sahiptir.
2. Dış tarafında *potasyum iyonları için iki reseptör bölgeye* sahiptir.
3. Bu proteinin iç tarafında sodyumun bağlanma yerlerine yakın bölge ATP-az aktivitesi gösterir.

Şimdi pompanın çalışma düzenini gözümüzde canlandıralım: Taşıyıcı proteinin iç tarafına üç sodyum, dış tarafına iki potasyum bağlandığı zaman proteinin ATP-az fonksiyonu aktifleşir. Bu, bir ATP molekülünü adenozin difosfat (ADP)'a parçalarken bir yüksek enerjili fosfat bağından enerji serbestleşir. Serbestleşen bu enerjinin taşıyıcı protein molekülünde konformasyonal ve kimyasal değişikliğe sebep olarak, sodyum iyonlarının dışarıya, potasyum iyonlarının da içeriye girmesine neden olduğuna inanılmaktadır.



ŞEKİL 4-11

Sodyum-potasyum pompası için önerilen mekanizma. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; Pİ, fosfat iyonu.

Diğer enzimler gibi, Na^+-K^+ ATPaz pompası dönüşümlü olarak çalışır. Deneysel olarak Na^+ ve K^+ için elektrokimyasal gradyanları yeteri kadar artırılırsa ve onların gradyanlarında depolanan bu enerji ATP hidrolizi için kimyasal enerjiden daha fazla olursa, bu iyonlar konsantrasyon gradyanlarına uygun olarak hareket ederler ve Na^+-K^+ pompası ADP ve fosfattan ATP'yi sentezler. Bundan dolayı fosforlanan Na^+-K^+ pompasının bu hali, ya ATP üretmek için ADP'ye fosfatı eklemek veya onun uzaysal konumunu değiştirmek için kullandığı enerji ile Na^+'u hücre dışına K^+'u hücrenin içine pompalamak için düzenlenmiştir. Na^+ ve K^+ için elektrokimyasal gradyant kadar ATP, ADP ve fosfatın kısmi konsantrasyonları da enzim reaksiyonunun yönünü belirler. Elektriksel olarak aktif olan nöron hücreleri gibi bazı hücreler, hücrenin enerji ihtiyacının %60-70'ini Na^+'u hücrenin dışına ve K^+'u hücre içine pompalamak için harcayabilir.

Hücre Hacminin Kontrolünde Na^+- K^+ Pompasının Önemi. Na^+- K^+ pompasının en önemli fonksiyonlarından biri hücre hacminin kontrolüdür. Bu pompanın fonksiyonu olmadığında vücut hücrelerinin çoğu patlayıncaya kadar şişerler. Hacmin kontrol mekanizması şöyledir: Hücrenin iç tarafında hücreden çıkamayan çok sayıda protein ve diğer organik bileşikler bulunur. Bunların çoğu negatif yüklüdürler ve bundan dolayı çok sayıda sodyum ve potasyum ve diğer pozitif yüklü iyonları da çekerler. Bütün bu maddeler ve iyonlar suyun osmozla hücrenin içine girmesine neden olurlar. Eğer bu kontrol edilmezse hücre patlayıncaya kadar şişer. Bunu önleyen normal mekanizma Na^+-K^+ pompasıdır. Tekrar hatır-

lanmalıdır ki bu düzenek içeriye pompalanan her iki potasyum iyonuna karşılık üç sodyumu dışarıya pompalar. Aynı zamanda zar sodyum iyonlarına, potasyum iyonlarına göre çok daha az geçirgen olduğundan dışarıya çıkarılan sodyum iyonlarının orada kalma eğilimleri büyüktür. Böylece hücreden sürekli olarak iyonların net kaybı suyu hücreden dışarıya çekecek zıt yönde bir osmotik eğilim oluşturur.

Eğer herhangi bir nedenden dolayı hücre şişmeye başlarsa, otomatik olarak aktifleşen Na^+-K^+ pompası, su ile birlikte fazla iyonları hücre dışına taşır. Böylece, Na^+-K^+ pompası normal hücre hacminin korunmasında sürekli bir denetim görevi yapar.

Na^+-K^+ Pompasının Elektrojenik Doğası. Gerçekte, Na^+-K^+ pompasının iki potasyum iyonunu içeriye iletirken üç sodyum iyonunu dışarıya çıkarması, pompanın her hareketinde bir pozitif yükün hücre dışına fazladan çıkarılması demektir. Bu, hücre dışında pozitiflik yaratırken, hücre içinde pozitif iyonların eksilmesine yol açar; bundan dolayı hücre içi negatif olur. Böylece, hücre zarının iki yanında bir elektriksel potansiyel yarattığı için Na^+-K^+ pompasının *elektrojenik* olduğu söylenir. Bölüm 5'de tartışıldığı gibi, bu elektriksel potansiyel sinir ve kasta sinyallerin iletimi için temel bir gereksinimdir.

Kalsiyum İyonunun Primer Aktif Taşınımı

Bir diğer önemli primer aktif taşınma mekanizması, *kalsiyum pompasıdır*. Kalsiyum iyonları normal olarak vücuttaki tüm hücrelerin intraselüler sıvısında gerçekten çok düşük konsantrasyonda tutulurlar, hücredışı sıvıda 1/10.000 oranında daha az bulunurlar. Bu, esas olarak iki primer kalsiyum aktif taşınım pompası ile gerçekleştirilir. Bunlardan biri hücre zarındadır ve kalsiyumu hücreden dışarıya pompalar. Diğeri, kalsiyum iyonlarını, kas hücresinin sarkoplazmik retikulumu ve tüm diğer hücrelerde mitokondriler gibi bir veya birden fazla intraselüler veziküler organelin içine pompalar. Bu örneklerin her birinde taşıyıcı proteinler zarın bir yüzünden diğer yüzüne uzanır ve aynı zamanda bu taşıyıcı proteinler sodyum taşıyıcı protein gibi ATP'yi parçalama yeteneği olan bir ATP-azdır. Bu proteinin farkı, sodyum yerine kalsiyum bağlayan özgül bir bölgeye sahip oluşudur.

Hidrojen İyonlarının Primer Aktif Taşınımı

Hidrojen iyonlarının primer aktif taşınımla taşınması vücutta iki yerde önemlidir: 1. midenin gastrik bezlerinde ve 2. böbreklerde distal tübüllerin son bölümü ve kortikal toplayıcı kanallarda.

Mide salgı bezlerinin dip kısımda bulunan *paryetal hücreler* vücudun herhangi bir kısmının hidrojen iyonlarının taşınması için en kuvvetli primer aktif mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizma, mide sindirim sekresyonunda hidroklorik asidin salgılanmasının temelidir. Gastrik bezlerinin paryetal hücrelerin sekretuvar uçlarında hidrojen iyon konsantrasyonu bir milyon kat artırılabilir ve daha sonra hidroklorik asit oluşturmak için klorür iyonları ile birlikte mide içine salgılanır.

Renal tübüllerde distal tubulusların son kısmında ve kortikal toplayıcı kanallardaki özel *interkale hücrelerde* de primer aktif taşınım ile hidrojen iyonları taşınır. Bu durumda hidrojen iyonlarının büyük bir kısmı vücut sıvısındaki fazla miktardaki hidrojen iyonlarını uzaklaştırmak amacı ile kandan idrara, büyük miktarda salgılanır. Hidrojen iyonları yaklaşık 900 kat kadar yoğun bir konsantrasyon gradyanına karşın idrara salgılanır.

Primer Aktif Taşınımın Enerjetiği

Zardan aktif olarak bir maddenin taşınması için gerekli olan enerji miktarı taşıma süresince maddenin yoğunlaştırılma derecesi ile belirlenir. On kat yoğunlaştırılmış bir maddeyi 100 kat yoğunlaştırmak için gerekli olan enerji iki kat, 1000 kat yoğunlaştırmak için ise üç kat enerji gerekir. Diğer bir deyimle, gerekli olan enerji, aşağıdaki formülle açıklandığı gibi, maddenin yoğunlaştırılma derecesinin *logaritması* ile orantılıdır.

$$\text{Enerji (her ozmol için kalori)} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Böylece bir osmol maddeyi 10 kat yoğunlaştırmak için gerekli olan enerji miktarı yaklaşık 1400 kalori veya 100 kat yoğunlaştırmak için gerekli olan enerji miktarı yaklaşık 2800 kaloridir. Görüldüğü gibi hücrelerde maddeleri yoğunlaştırmak ya da konsantrasyon gradyantına karşı maddeleri uzaklaştırmak için tüketilen enerji miktarı çok büyük olmalıdır. Bazı hücrelerde, örneğin böbrek tübül çeperlerindeki hücrelerde ve birçok salgı hücresinde enerjinin % 90 kadarı sadece bu amaç için tüketilir.

Sekonder Aktif Taşınım — Birlikte-Taşınma ve Zıt-Taşınma

Sodyum iyonları primer aktif taşınımla hücrenin dışına taşındığı zaman genellikle sodyum için büyük bir konsantrasyon gradyanı gelişir (hücre dışındaki çok yüksek konsantrasyona karşılık iç tarafta çok düşük konsantrasyon). Hücre dışındaki sodyum fazlalığı daima iç tarafa doğru difüzyona neden olduğu için, bu gradyan bir enerji deposu olarak kabul edilir. Uygun koşullar altında, sodyumun bu difüzyon enerjisi hücre zarından sodyumla birlikte diğer maddeleri de çekebilir. Sekonder aktif taşımanın bir formu olan bu olaya *ko-transport* (*birlikte taşınım*) denilir; bu, *ikincil aktif taşınım* (*sekonder aktif transport*) şekillerinden biridir.

Sodyumla birlikte diğer maddelerin taşınması için bir eşleşme mekanizması gereklidir. Bu, hücre zarında diğer taşıyıcı bir protenin varlığı ile gerçekleşir. Bu durumda taşıyıcı, hücre zarında gerek sodyum ve gerekse onunla birlikte taşınacak madde için bir bağlanma noktası olarak işlev görür. Bir kez ikisi birden bağlandığında, sodyum iyonunun enerji gradyanı her ikisinin de, sodyum ve sodyumla birlikte taşınan maddenin hücre içine taşınmasını sağlar.

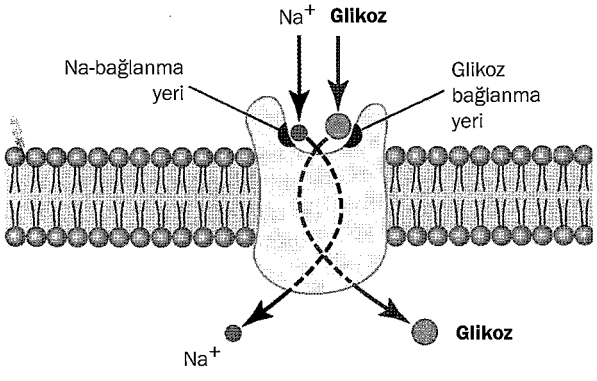
Zıt-taşımada, sodyum iyonları yüksek konsantrasyon gradyanları nedeniyle, hücrenin iç tarafına tekrar difüze olmaya yönelirler. Ancak, bu kez taşınacak olan maddeler hücrenin içindedir ve dışarıya taşınmalıdırlar. Bu nedenle sodyum iyonları hücre zarındaki taşıyıcı proteinin dış tarafına bağlanırken buna karşılık taşınan maddeler taşıyıcı proteininin iç tarafındaki bağlanma yerlerine bağlanırlar. Bir kez her ikisi bağlandığında taşıyıcı proteinde bir şekil değişikliği olur ve sodyum iyonunu içeriye doğru taşıyan enerji diğer maddenin de dışarıya doğru hareketini sağlar.

Glikoz ve Amino Asitlerin Sodyum İyonu ile Birlikte Taşınması

Çoğu hücrede, glikoz ve çok sayıda amino asit büyük konsantrasyon gradyantlarına karşın içeriye taşınır; bunun mekanizması Şekil 4-12'de gösterilen ko-transport mekanizmasıdır. Taşıyıcı proteinlerin dış tarafta, bir sodyum ve bir glikoz için iki bağlanma bölgesi olduğuna dikkat ediniz. Bu taşınma için gerekli olan enerjiyi, aynı zamanda sodyum iyonlarının konsantrasyonunun dışarıda çok yüksek, içeride ise çok düşük olması sağlar. Taşıyıcı proteinin özgül bir özelliği glikoz molekülü bağlanıncaya kadar sodyum iyonlarının içeriye hareketine izin veren konumsal değişikliğinin ortaya çıkmamasıdır. Fakat ikisi bağlandığı zaman şekil değişikliği otomatik olarak gerçekleşir, sodyum ve glikoz aynı zamanda hücrenin içine taşınırlar. Bu, *sodyum-glikoz birlikte taşınma* mekanizmasıdır.

Amino asitlerin sodyumla birlikte taşınması farklı bir taşıyıcı protein dizisinin kullanılması dışında glikozun taşınması ile aynı şekilde olur. Her biri özgün molekül özellikleri olan aminoasit alt gruplarının taşınmasından sorumlu olan, beş ayrı *aminoasit transport proteini* tanımlanmıştır.

Glikoz ve aminoasitlerin sodyumla birlikte taşınması sonraki bölümde tartışılacağı gibi özellikle intestinal kanal epitel hücreleri ve böbreklerin renal tübüllerinde bu maddelerin kana emilmelerini sağlar.



ŞEKİL 4-12

Glikozun sodyumla birlikte taşınımı için önerilen mekanizma.

Bazı hücrelerde, klorür iyonları, demir iyonları, iyot iyonları, ve ürat iyonlarını kapsayan birlikte taşınma mekanizmaları mevcuttur.

Kalsiyum ve Hidrojen İyonlarının Sodyumla Zıt Taşınması

Özellikle önemli olan iki zıt taşınma mekanizması (primer iyonunun zıt yönündeki taşınması), *sodyum-kalsiyum* ve *sodyum-hidrojen zıt taşınma* mekanizmalarıdır.

Sodyum iyonlarının içeriye hareketi ve kalsiyum iyonlarının dışarıya hareketi ile her ikisinin aynı taşınım proteinine bağlanarak zıt-taşınma şeklinde oluşan sodyum-kalsiyum zıt taşınması hemen hemen tüm hücrelerin zarlarında görülür. Bu bazı hücrelerdeki kalsiyum primer aktif taşınımına ilavedir.

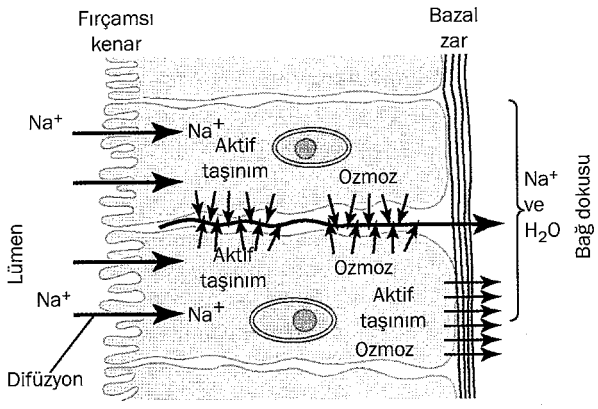
Sodyum-hidrojen karşılıklı taşınması çeşitli dokularda olur. Özellikle önemli bir örnek, sodyum iyonlarını tübülün lümeninden tübüler hücrelerin içine, buna karşılık hidrojen iyonlarının tübül lümenine zıt yönde taşındığı böbreklerin *proksimal tübülleridir*. Bu mekanizma, distal böbrek tübüllerinde hidrojenin primer aktif transportla yoğunlaştırılmasında olduğu kadar kuvvetli değildir, ancak yine de, ayrıntıları Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, vücut sıvılarının hidrojen iyonu kontrolünde anahtar rol oynayacak kadar çok büyük miktarda iyonun taşınmasını sağlayabilir.

Hücre Tabakaları Boyunca Aktif Taşınım

Vücudun birçok yerinde maddelerin tek bir hücre zarı yerine hücre tabakalarından taşınması gerekmektedir. Bu tip taşınma (1) bağırsak epitelinde, (2) böbrek tübüllerinin epitelinde, (3) tüm dış salgı bezlerinin epitelinde, (4) safra kesesinin epitelinde ve (5) beynin koroid pleksus zarında ve diğer zarları boyunca olur.

Hücre tabakasından bir maddenin taşınması; (1) tabakadaki taşıyıcı hücrelerin bir yüzeyinden hücre zarı boyunca *aktif taşınımı* ve daha sonra (2) hücrenin *zıt tarafındaki* zardan *basit* veya *kolaylaştırılmış difüzyonla* taşınma mekanizması ile olur.

Şekil 4-13, barsak epiteli, safra kesesi ve renal tübüllerin epitel tabakasından sodyum iyonlarının taşınma mekanizmasını göstermektedir. Bu şekil göstermektedir ki, epitel hücreleri yüzey-yüzeye temas eden bağlantılar aracılığıyla lümen tarafında birbirleri ile sıkıca bağlanırlar. Hücrenin lümen tarafındaki yüzeyini oluşturan fırça kenarlar gerek su gerekse sodyum iyonlarına geçirgendir. Bu yüzden su ve sodyum kolayca lümenden hücrenin içine difüze olur. Sonra hücrelerin bazal ve lateral zarlarında sodyum iyonları çevredeki bağ dokusu ve kan damarlarındaki hücredışı sıvıya aktif olarak taşınır. Bu, bahsedilen zarlarda, suyun osmotik girişine sebep olacak kadar yüksek sodyum iyon konsantrasyon gradyanını yaratır. Böylece, sodyum iyonlarının epitel



ŞEKİL 4-13

Bir hücre tabakasından aktif taşınımın temel mekanizması.

hücrelerin bazolateral tarafında aktif taşınımı yalnız sodyum iyonlarının değil, suyun da taşınması ile sonuçlanır.

Bu mekanizmalar ile, hemen hemen bütün besin maddeleri, iyonlar ve diğer maddeler barsaktan kana emilir; bu maddelerin böbrek tübülleri aracılığıyla glomerüler filtrattan geriemilimi de aynı mekanizma ile olmaktadır.

Bu bölümde tartışılan herbir farklı taşıma tipi için bu kitapta çok sayıda örnek vardır.

Kaynaklar

Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. FEBS Lett 555: 72, 2003.

Benos DJ, Stanton BA: Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels. J Physiol 520: 631, 1999.

Caplan MJ: Ion pump sorting in polarized renal epithelial cells. Kidney Int 60: 427, 2001.

Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. Physiol Rev 83: 475, 2003.

De Weer P: A century of thinking about cell zares. Annu Rev Physiol 62: 919, 2000.

Dolphin AC: G protein modulation of voltage-gated calcium channels. Pharmacol Rev 55: 607, 2003.

Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels. Physiol Rev 82: 503, 2002.

Kaupp UB, Seifert R: Cyclic nucleotide-gated ion channels. Physiol Rev 82: 769, 2002.

Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/ degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82: 735, 2002.

MacKinnon R: Potassium channels. FEBS Lett 555: 62, 2003.

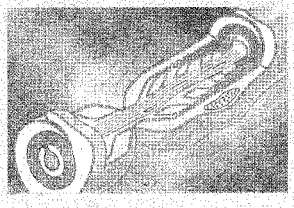
Peres A, Giovannardi S, Bossi E, Fesce R: Electrophysi cological insights into the mechanism of ion-coupled cotransporters. News Physiol Sci 19: 80, 2004.

Philipson KD, Nicoll DA, Ottolia M, et al: The Na^+/Ca_2^+ exchange molecule: an overview. Ann N Y Acad Sci 976: 1, 2002.

Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol 64: 877, 2002.

Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport. Physiol Rev 80: 211, 2000.

Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri



Tüm vücut hücrelerinde zarın iki tarafı arasında elektriksel potansiyeller bulunur. Ayrıca sinir ve kas hücreleri gibi bazı hücreler, zarlarında hızla değişen elektrokimyasal uyarılar oluşturabilirler. Bu uyarılar, sinir ve kas zarı boyunca sinyallerin iletilmesinde kullanılır. Bez hücreleri, makrofajlar ve silyar hücreler gibi diğer tip hücrelerde, zar potansiyellerindeki bölgesel değişiklikler pek çok hücre fonksiyonunu harekete geçirir. Burada, sinir ve kas hücrelerinde dinlenim ve etkinlik sırasında oluşan zar potansiyelleri tartışılacaktır.

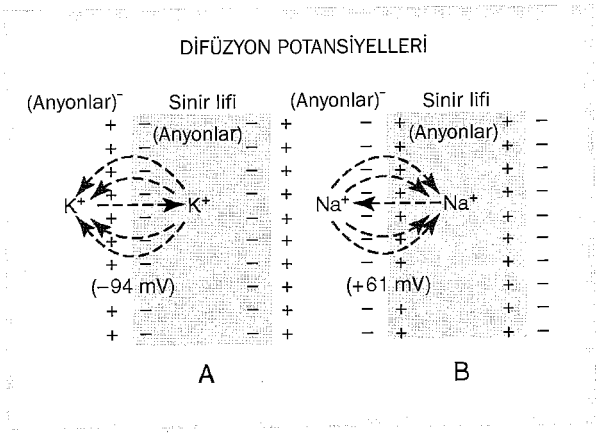
Zar Potansiyellerinin Temel Fiziği

Difüzyonun Yarattığı Zar Potansiyelleri

Zarın İki Tarafındaki İyon Konsantrasyon Farkı Nedeniyle Oluşan "Difüzyon Potansiyeli". Şekil 5-1A'da potasyum konsantrasyonu sinir lifi zarının *içinde* çok yüksek, zarın *dışında* ise çok düşüktür. Bu örnekteki zarın potasyum iyonlarına geçirgen, fakat diğer iyonlara geçirgen olmadığını kabul edelim. Hücrenin içinden dışına doğru büyük bir potasyum konsantrasyon farkı nedeniyle, aşırı miktarda potasyum iyonu hücre zarının dışına doğru çok güçlü bir difüzyon eğilimi gösterir. Bu durumda, potasyum iyonları pozitif yükleri dışarı taşıyarak zarın dış yüzünü elektropozitif yaparken; potasyum ile birlikte dışarıya difüzyona uğramayan, geride kalan negatif anyonlar, zarın iç yüzünü elektronegatif yapar. Bir milisaniye içinde; içerisi ve dışarısı arasındaki potansiyel farkı (*difüzyon potansiyeli* olarak adlandırılır) yüksek potasyum iyon konsantrasyon farkına rağmen, dışarıya doğru daha fazla net potasyum difüzyonunu durduracak düzeye yükselir. Normal memeli sinir lifinde, difüzyonu durdurmak için *gerekli potansiyel farkı, zarın iç yüzü negatif olmak üzere yaklaşık 94 milivolttur.*

Şekil 5-1B'de, Şekil 5-1A'daki gibi aynı etki görülmektedir, fakat burada sodyum konsantrasyonu zarın dışında çok yüksek, içinde ise çok düşüktür. Bu iyonlar da pozitif yüklüdür. Bu defa, zar sodyum iyonlarına çok geçirgen olduğu halde diğer bütün iyonlara geçirgen değildir. Pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeriye difüzyonu, Şekil 5-1A'dakinin tersi yönde, zarın dışı negatif içi pozitif olacak şekilde bir zar potansiyeli yaratır. Zar potansiyeli, tekrar, milisaniyeler içinde sodyum iyonlarının içeriye net difüzyonunu duraklatacak düzeye yükselir. Bu kez memeli sinir lifinde potansiyel, *zarın iç yüzü pozitif olmak üzere yaklaşık 61 milivolttur.*

Böylece, Şekil 5-1'in her iki bölümünde gördüğümüz gibi; seçici geçirgen bir zarın iki tarafındaki iyonların konsantrasyon farkları, uygun koşullar altında bir zar potansiyeli yaratır. Bu bölümde, daha sonra göreceğimiz gibi, sinir ve kaslarda uyarı iletimi sırasında gözlenen zar potansiyellerindeki hızlı değişikliklerin pek çoğu, böyle hızla gelişen difüzyon potansiyellerindeki değişikliklerin sonucudur.



ŞEKİL 5-1

A, Sadece potasyum iyonlarına geçirgen zarda hücrenin içinden dışına doğru difüzyona uğrayan potasyum iyonlarının yarattığı; *B*, sadece sodyum iyonlarına geçirgen zarda sodyum iyonlarının yarattığı difizyon potansiyelleri. Bu iki iyonun konsantrasyon farkları ters olduğu için potasyum iyonları difüzyona uğradığında zar iç yüzü potansiyelinin negatif, sodyum iyonlarının difüzyonununda ise pozitif olduğu görülüyor.

Difüzyon Potansiyeli ile Konsantrasyon Farkının İlişkisi-Nernst Potansiyeli. Bir iyonun zar boyunca net difüzyonunu duraklatan, zarın iki tarafı arasındaki difüzyon potansiyeli düzeyine, o iyon için *"Nernst potansiyeli"* denir (bu terim Bölüm 4'de kullanılmıştır). Nernst potansiyelinin büyüklüğü, zarın iki tarafı arasındaki o spesifik iyonun konsantrasyonlarının oranıyla saptanır. Oran ne kadar büyükse, iyonun bir yöne difüzyon eğilimi o derece artar ve buna bağlı olarak, ilave net difüzyonu engellemek için daha büyük Nernst potansiyeline gereksinim duyulur. "Nernst Eşitliği" adı verilen aşağıdaki eşitlik, normal vücut sıcaklığında 98,6°F (37°C), tek değerlikli bir iyonun Nernst potansiyelini hesaplamak için kullanılır:

$$\text{EMF (milivolt)} = \pm 61 \log \frac{\text{İçerideki konsantrasyon}}{\text{Dışarıdaki konsantrasyon}}$$

Bu formülde EMF elektromotor kuvvettir.

Bu formül kullanıldığı zaman, genellikle zarın dışındaki ekstraselüler sıvının potansiyeli sıfır olarak kabul edilir ve hesaplanan Nernst potansiyeli zarın içindeki potansiyeldir. Potansiyelin işareti, eğer içeriden dışarıya difüzyona uğrayan negatif bir iyonsa pozitif (+), eğer pozitif bir iyon inceleniyorsa da negatif (-)'tir. Böylece, potasyum iyonu gibi pozitif bir iyonun zarın içindeki konsantrasyonu, dışındakinin 10 katı ise log 10=1 olur ve zarın içinde hesaplanan Nernst potansiyeli -61 milivolt olarak bulunur.

Zar Çeşitli İyonlara Geçirgen Olduğu Zaman Difüzyon Potansiyelinin Hesaplanması

Zar çeşitli iyonlara geçirgen olduğu zaman, difüzyon potansiyelinin gelişimi 3 faktöre bağlıdır: (1) her bir iyonun elektriksel yükünün çeşidi (2) zarın her bir iyona geçirgenliği (P), (3) her bir iyonun zarın iç (i) ve dış (d) yanındaki konsantrasyonları (C). Böylece, *Goldman denklemi* veya *Goldman-Hodgkin-Katz denklemi* diye isimlendirilen aşağıdaki formül ile sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) gibi tek değerli pozitif iyonlar ve klor (Cl^-) gibi tek değerli negatif bir iyon bulunduğu durumda zarın iç tarafındaki zar potansiyeli hesaplanabilir:

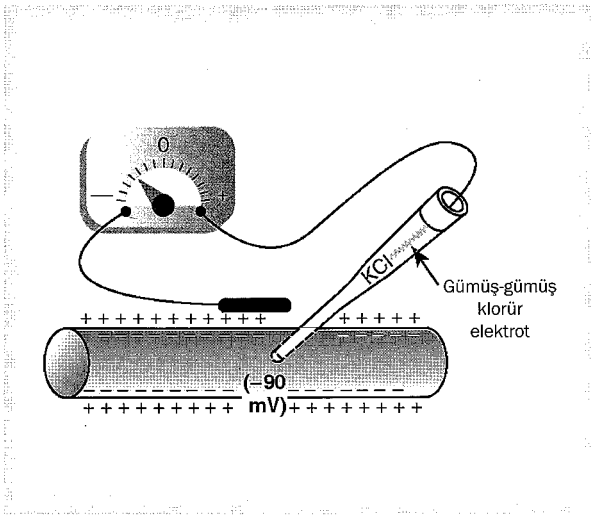
$$\text{EMF (milivolt)} = -61 \cdot \log \frac{C_{Na^+i} P_{Na^+} + C_{K^+i} P_{K^+} + C_{Cl^-d} P_{Cl^-}}{C_{Na^+d} P_{Na^+} + C_{K^-d} P_{K^+} + C_{Cl^-i} P_{Cl^-}}$$

Şimdi bu denklemin anlamına ve önemine bakalım. İlk olarak; sodyum, potasyum ve klor iyonları merkezi sinir sistemindeki sinir hücrelerinde olduğu gibi, sinir ve kas liflerinde zar potansiyeli gelişimine katkıda bulunan en önemli iyonlardır. Zardan karşılıklı geçen bu iyonların her birinin konsantrasyon farkı, zar potansiyeli voltajının hesaplanmasına yardımcı olur.

İkinci olarak, voltajın saptanmasında her bir iyonun önem derecesi, o iyona karşı zar geçirgenliği ile doğru orantılıdır. Böylece, eğer zar potasyum ve klorür iyonlarına geçirgen değilse; sadece sodyum konsantrasyon farkı zar potansiyelini belirler ve sonuçta gelişen potansiyel, sodyum için Nernst potansiyeline eşit olur. Aynı ilke, zarın sadece birine seçici geçirgen olması halinde, diğer iki iyon için de geçerlidir. Üçüncü olarak, pozitif bir iyonun zarın *içinden dışına doğru* olan konsantrasyon farkı, zarın içinde elektronegatiflik yaratır. Bunun nedeni, pozitif iyonların konsantrasyonu zarın içinde dışına göre daha yüksek olduğunda, fazla pozitif iyonlar dışarıya difüzyona uğrarlar. Bu işlem pozitif yükleri dışarıya doğru taşırken, difüze olamayan negatif anyonları içeride bırakır ve böylece hücrenin içinde elektronegatiflik yaratılır. Negatif bir iyon için böyle bir fark varsa, olay ters yönde gelişir. Yani, *dışarıdan içeriye doğru* bir gradyanta sahip klorür iyonları, hücre içinde negatiflik yaratır. Çünkü negatif yüklü klor iyonları içeriye doğru difüze olurken difüze olamayan pozitif yüklü iyonlar dışarıda kalır. Dördüncü olarak, daha sonra göreceğimiz gibi, sodyum ve potasyum kanallarının geçirgenliği, sinir uyarılarının iletisi sırasında hızla değişirken, klor kanallarının geçirgenliğinde büyük bir değişme olmaz. Bu nedenle, sodyum ve potasyum geçirgenliğindeki hızlı değişiklikler, bu bölümün büyük bir kısmının konusu olan, sinirlerdeki sinyal iletisinin esas sorumlusudur.

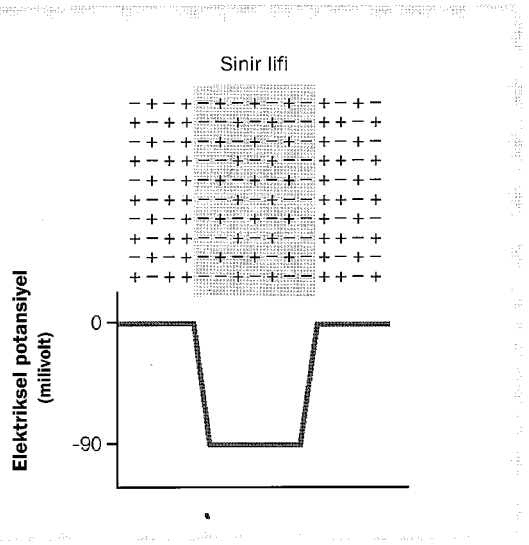
Zar Potansiyelinin Ölçülmesi

Zar potansiyeli ölçme yöntemi teorikte basittir, fakat liflerin çoğunun küçük çapta olması nedeniyle pratikte



ŞEKİL 5-2

Sinir lifinde mikroelektrot kullanılarak zar potansiyelinin ölçülmesi.



ŞEKİL 5-3

Bir sinir lifinin içinde ve etrafındaki ekstraselüler sıvıda pozitif ve negatif yüklü iyonların dağılımı. Zarın iç yüzünde negatif yüklerin, dış yüzünde ise pozitif yüklerin dipoller oluşturacak şekilde sıralandığı dikkati çekmektedir. Alttaki resimde, sinir lifi zarının iki tarafında oluşan ani potansiyel değişiklikleri görülüyor.

zordur. Şekil 5-2'de elektrolit bir solüsyon ile doldurulmuş ince bir pipet görülmektedir. Bu pipet hücre zarından lifin içerisine doğru yerleştirilir. "Indiferent elektrot" adı verilen başka bir elektrot ekstraselüler sıvıya yerleştirilmiş ve lifin içi ile dışı arasındaki potansiyel farkı uygun bir voltmetre ile ölçülmüştür. Bu voltmetre oldukça geliştirilmiş elektronik bir aygıt olup, mikropipet ucundaki elektrik akımına direncin çok yüksek olmasına karşın çok küçük voltajları ölçebilecek kapasitededir. Mikropipetin çapı genellikle bir mikrondan daha küçük ve direnci 1 milyon Ohm kadar büyüktür. Sinir uyarılarının iletisi sırasında zar potansiyelindeki hızlı *değişiklikleri* kaydetmek için, daha sonra açıklanacağı gibi, mikroelektrot bir osiloskopa bağlanır.

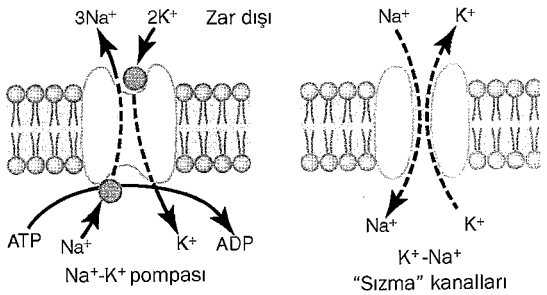
Şekil 5-3 alt bölümünde, şeklin sol tarafından başlayarak sağa doğru sinir lifi zarı içinde veya ona yakın bölgedeki herbir noktadan kaydedilen elektriksel potansiyel görülmektedir. Elektrot sinir zarının dışında olduğu sürece kaydedilen potansiyel sıfır olup, bu ekstraselüler sıvının potansiyelini göstermektedir. Daha sonra, kaydedici elektrot hücre zarının *elektriksel dipol tabakası denilen voltaj değişikliği alanını* geçerken potansiyel ani olarak -90 milivolta düşer. Elektrot lifin merkezini geçerken potansiyel -90 milivoltta sabit seviyede kalır fakat elektrot lifin karşı tarafındaki zar boyunca geçtiği anda potansiyel tekrar sıfıra döner.

Zarın içinde negatif bir potansiyel yaratılması için, mutlaka yeterli miktarda pozitif iyonun dışarı taşınarak zarın kendisinde elektriksel bir dipol tabakası oluşturması gerekir. Sinir lifinin içinde kalan iyonlar Şekil 5-3'ün üst kısmında gösterildiği gibi, hem pozitif hem negatif olabilir. Sinir lifinin içinde -90 milivoltluk normal bir dinlenim potansiyeli yaratmak için zardan inanılmayacak kadar az sayıda iyonun transfer olması yeterlidir, bu anlamda, liflerin içindeki total pozitif yüklerin sadece yaklaşık 1/3.000.000 ile 1/100.000.000'nun transferi gerekir. Aynı şekilde, lifin dışından içine hareket eden çok az sayıda pozitif iyon, -90 milivoltluk potansiyeli, saniyenin 1/10.000'i gibi çok kısa bir süre içerisinde, +35 milivolta kadar yükseltebilir. İyonların bu şekilde hızla kayması, ileride tartışılacağı gibi, sinir sinyallerini yaratır.

Sinirlerde Zar Dinlenim Potansiyeli

Kalın sinir liflerinin dinlenim zar potansiyeli, sinir sinyallerinin iletilmediği istirahat durumunda, yaklaşık -90 milivolttur. Bu lifin içindeki potansiyelin, lifin dışında, ekstraselüler sıvıdaki potansiyele göre 90 milivolt daha negatif olduğunu gösterir. Sonraki birkaç paragrafta, bu dinlenim potansiyelinin düzeyini saptayan bütün faktörleri açıklayacağız; fakat daha önce, istirahat durumundaki sinir zarından sodyum ve potasyumun taşınma özelliklerini tanımlamamız gerekir.

Zardan Sodyum ve Potasyum İyonlarının Aktif Transportu-Sodyum-Potasyum Pompası. İlk olarak, Bölüm 4'deki tartışmadan vücudun bütün hücre zarlarında güçlü bir sodyum-potasyum pompası bulunduğunu hatırlayalım. Bu pompa Şekil 5-4'de sol tarafta görüldüğü gibi devamlı olarak sodyumu lifin dışına, potasyumu lifin içine pompalar. Şunu da not etmek gerekir ki, bu bir *elektrojenik pompadır*, çünkü pozitif yükleri içeriden daha çok dışarıya pompalar (içeriye her iki K^+ iyonuna karşı dışarıya 3 Na^+ iyonu) ve içeride pozitif iyon eksikliği oluşur, böylece hücre zarının içi negatif yüklenir.



ŞEKİL 5-4

Na+-K+ pompasının işlevsel özellikleri ve sızma kanalları (ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat).

Sodyum-potasyum pompası ayrıca istirahat durumundaki sinir zarında sodyum ve potasyum için, çok büyük bir konsantrasyon gradyantı yaratır. Bu gradyantlar aşağıdaki gibidir:

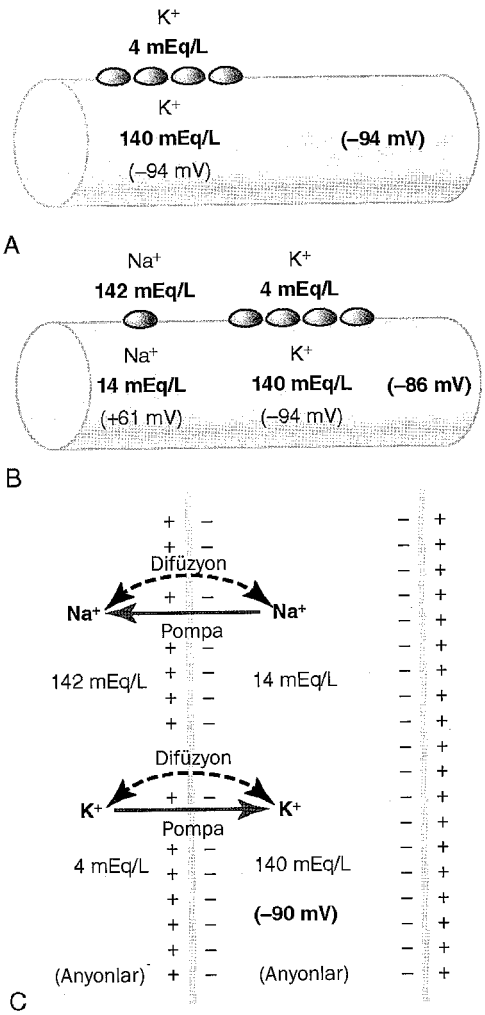
Na^+ (dış):	142 mEq/L
Na^+ (iç):	14 mEq/L
K^+ (dış):	4 mEq/L
K^+ (iç):	140 mEq/L

Bu iki iyonun içeriden dışarı dağılmış oranları söyledir:

$Na^+_{iç} / Na^+_{dış} = 0,1$

$K^+_{iç} / K^+_{dış} = 35,0$

Sinir Zarından Sodyum ve Potasyum Sızması. Şekil 5-4'de sağda, sinir zarında potasyum ve sodyum iyonlarının sızabileceği bir kanal proteini görülmektedir. Bu kanal *potasyum-sodyum "sızma" kanalı* olarak adlandırılır. Vurgulanması gereken özellikle potasyum sızıntısıdır, çünkü normalde kanalların potasyuma karşı geçirgenliği sodyuma göre yaklaşık 100 kat daha fazladır. Daha sonra tartışılacağı gibi, geçirgenlikteki bu farklılık, normal dinlenim zar potansiyeli düzeyinin saptanmasında oldukça önemlidir.



ŞEKİL 5-5

Üç ayrı koşulda, sinir liflerinde zar dinlenim potansiyelinin gelişimi. A, sadece potasyumun difüzyonu ile; B, sodyum ve potasyumun her ikisinin difizyonu ile; C, her iki iyonun difüzyonu artı, bu iyonların Na+-K+ pompası ile pompalanması durumunda.

Normal Zar Dinlenim Potansiyelinin Kaynağı

Şekil 5-5'de normal zar dinlenim potansiyelini -90 milivolt olarak belirleyen önemli faktörler görülmektedir. Bunlar şöyle sıralanabilir.

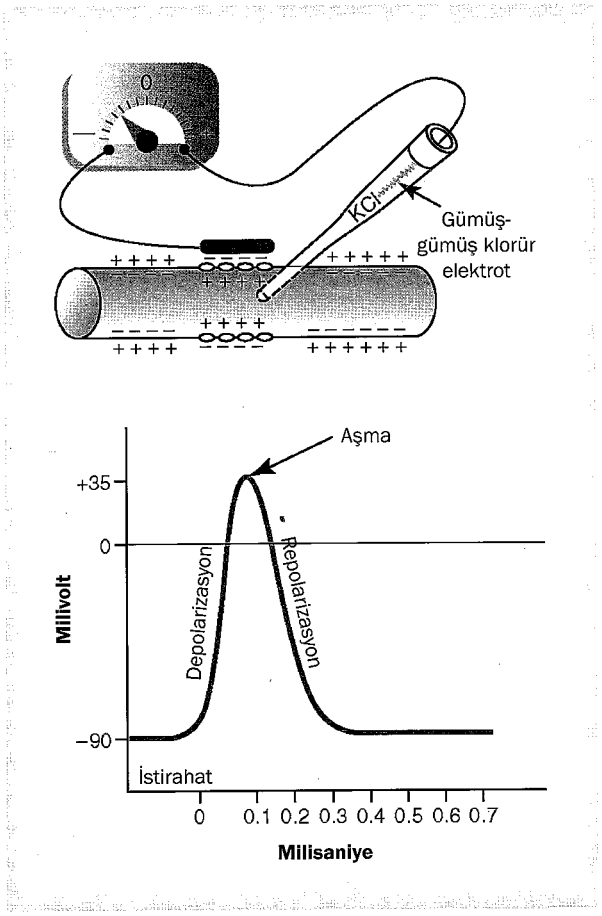
Potasyum Difüzyon Potansiyelinin Katkısı. Şekil 5-5A'da, zar boyunca tek iyon hareketinin potasyum iyonlarının difüzyonu olduğu kabul edilerek; bu durum zarın içi ve dışındaki potasyum arasında açık kanallarla gösterilmiştir. İçerdeki ve dışarıdaki potasyum iyonlarının arasındaki yüksek oran (35/1), nedeniyle, Nernst potansiyeli, bu orana uygun olarak, -94 milivolttur. Çünkü 35'in logaritması 1,54 olur ve bu -61 miliyoltla çarpılırsa -94 milivolt bulunur. Böylece, istirahat potansiyelini yaratan tek faktör potasyum iyonları olsaydı, lifin içindeki dinlenim potansiyeli şekilde görüldüğü gibi -94 milivolta eşit olacaktı.

Sinir Zarından Olan Sodyum Difüzyonunun Katkısı. Şekil 5-5B'de, K^+-Na^+ sızma kanallarından sodyum iyonunun küçük miktarda difüzyonuyla yani sinir zarının sodyum iyonlarına çok az geçirgen olmasıyla ortaya çıkan durum görülmektedir. zarın içi ile dışı arasındaki sodyum

iyonlarının oranı 0,1'dir ve buna göre, zarın içinde hesaplanan Nernst potansiyeli + 61 milivolttur. Fakat Şekil 5-5B'de de görüldüğü gibi potasyum difüzyonu için Nernst potansiyeli -94 milivolttur. Acaba, bunlar birbiriyle nasıl etkileşir ve toplam potansiyel nasıl oluşur? Bu, daha önce tanımlanan Goldman eşitliği kullanılarak cevaplanabilir. Mantıksal olarak, potasyuma çok geçirgen fakat sodyuma hafifçe geçirgen bir zarda potasyum difüzyonunun zar potansiyeline sodyumdan daha fazla katkı sağlayacağı düşünülebilir. Normal bir sinir lifinde zarın potasyuma geçirgenliği sodyuma göre 100 kat daha fazladır. Goldman eşitliğine bu değer yerleştirilirse, zarın içindeki potansiyel, şeklin sağında görüleceği gibi potasyum potansiyeline yakın bir değer olan -86 milivolttur.

Na^+-K^+ Pompasının Katkısı. Şekil 5-5C'de Na^+-K^+ pompasının dinlenim potansiyeline ilave katkısı gösterilmiştir. Şekilde iki tane potasyum iyonu zarın içine, buna karşı üç tane sodyum iyonu zarın dışına devamlı pompalanmaktadır. Zarın içine pompalanan potasyuma göre, dışına daha fazla sodyum pompalanması, zarın içinden devamlı olarak pozitif yüklerin kaybına neden olur. Bu durum difüzyonun tek başına yaratacağından daha büyük bir etkiyle içeride ilave bir negativiteye yol açar (yaklaşık -4 milivolt). Böylece, Şekil 5-5C'de görüldüğü gibi, net zar potansiyeli bütün bu faktörlerin eş zamanlı etkisiyle -90 milivolt bulunur.

Özetle, yalnız potasyum ve sodyum difüzyonun yaratacağı difüzyon potansiyeli zar potansiyelini hemen hepsi potasyum difüzyonu tarafından belirlenen yaklaşık -86 milivolt düzeyine getirir. Ardından, devamlı çalışan elektrojenik Na^+-K^+ pompasıyla ilave -4 mV katılır, böylece net zar dinlenim potansiyeli -90 mV olur.



ŞEKİL 5-6

Şeklin üst bölümünde gösterilen yöntemle kaydedilen tipik bir aksiyon potansiyeli.

Sinir Aksiyon Potansiyeli

Sinir sinyalleri, sinir lif zarı boyunca hızla yayılan zar potansiyelindeki hızlı değişimlerden oluşan *aksiyon potansiyelleri* ile iletilir. Her aksiyon potansiyeli, normal negatif zar dinlenim potansiyelinden pozitif potansiyele ani bir değişme ile başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele döner. Bir sinir sinyali iletisi, aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca yayılarak sinir ucuna gelinceye kadar sürer.

Şekil 5-6'nın üst bölümünde, aksiyon potansiyeli sırasında zarda oluşan değişiklikler görülmektedir. Şekilde, pozitif yüklerin başlangıçta lifin içine aktığı ve sonunda tekrar dışa geri döndüğü görülmektedir. Şeklin alt bölümünde, zar potansiyelinde saniyenin onbinde birleri gibi çok kısa sürede birbiri ardına oluşan değişimlerle aksiyon potansiyelinin ortaya çıktığı ve geri dönüşün de hemen hemen aynı hızla olduğu gösterilmiştir.

Aksiyon potansiyelinin birbirini izleyen dönemleri aşağıdaki gibidir:

Dinlenim Dönemi. Bu dönem aksiyon potansiyeli başlamadan önceki zar dinlenim potansiyelini belirtir. Bu dönemde büyük bir negatif (-90 milivolt) zar potansiyelinin bulunması nedeniyle zar "polarize" durumdadır.

Depolarizasyon Dönemi. Bu sırada zar aniden sodyuma karşı aşırı geçirgen hale gelerek, çok büyük miktarda pozitif yüklü sodyum iyonunun aksonun içine alınmasına yol açar. Normal -90 mV'luk "polarize" durum, pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri akışına bağlı olarak potansiyelin hızla pozitif yönde yükselmesiyle kaybolur. Buna *depolarizasyon* denir. Kalın sinir liflerinde, aşırı miktarda pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri hareketiyle zar potansiyeli genellikle sıfır düzeyini "aşarak" pozitif olur. Fakat bazı küçük sinir lifleri ve

merkezi sinir sisteminin nöronlarının çoğunda potansiyel ancak sıfır düzeyine yaklaşır ve pozitif duruma geçmez.

Repolarizasyon Dönemi. Zarın sodyuma geçirgenliği çok arttıktan sonra, saniyenin onbinde biri gibi kısa bir sürede sodyum kanalları kapanmaya başlar ve potasyum kanalları normaldeki haline göre daha fazla açılır. Ardından, potasyum iyonlarının dışa doğru hızlı difüzyonu normal negatif zar dinlenim potansiyelinin yeniden oluşmasını sağlar. Buna zarın *repolarizasyonu* adı verilir.

Depolarizasyon ve repolarizasyon olaylarına neden olan faktörleri tam açıklamak için sinir zarında bulunan diğer iki taşınma kanalının özelliklerini tanımlamamız gerekir: voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanalları.

Voltaj-Kapılı Sodyum ve Potasyum Kanalları

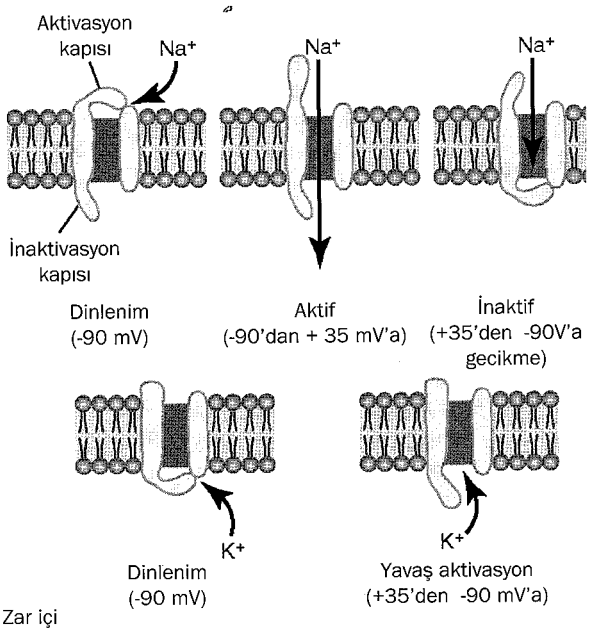
Aksiyon potansiyeli sırasında, sinir zarının depolarizasyonu ve repolarizasyonunda önemli rol oynayan *voltaj kapılı sodyum kanallarıdır. Voltaj kapılı potasyum kanalları* ise repolarizasyonun hızla yükselmesinde önemli rol oynar. *Bu iki voltaj kapılı kanal Na^+-K^+ pompası ve Na^+-K^+ sızma kanallarına ek olarak görev yaparlar.*

Voltaj-Kapılı Sodyum Kanalları-Kanalın Aktivasyonu ve İnaktivasyonu

Şekil 5-7'nin üst bölümünde voltaj kapılı sodyum kanalları üç ayrı dönemde görülmektedir. Bu kanal biri kanalın dışına yakın *aktivasyon kapısı* diğeri kanalın içine yakın *inaktivasyon kapısı* adı verilen iki *kapıya* sahiptir. Şeklin sol üstünde, zar potansiyelinin -90 milivolt olduğu zamanki normal dinlenim zarında bu iki kapının durumu şematik olarak görülmektedir. Bu durumda, sodyum kanallarıyla lifin içine sodyum iyonlarının girişini engelleyen aktivasyon kapısı kapalıdır.

Sodyum Kanallarının Aktivasyonu. Zar potansiyeli istirahat durumuna göre daha az negatif olursa, yani -90 mV'dan sıfıra doğru yükselirse genellikle -70 ve -50 mV arasında aktivasyon kapısında ani bir şekil değişikliği yaratarak kapıyı açık pozisyona getirir. *Aktif durum* adı verilen bu dönemde, sodyum iyonları bu kanaldan içeri akarak, zarın sodyuma geçirgenliğini 500-5000 kat artırır.

Sodyum Kanallarının İnaktivasyonu. Şekil 5- 7'nin sağ üst bölümünde, sodyum kanalının üçüncü dönemi görülmektedir. Aktivasyon kapısını açan voltajın artması aynı şekilde inaktivasyon kapısını kapatır. İnaktivasyon kapısı, aktivasyon kapısının açılmasından sonra saniye-



ŞEKİL 5-7

Voltaj-kapılı sodyum (*üst*) ve potasyum (*alt*) kanallarının karakteristikleri, sodyum kanalının aktivasyon-inaktivasyonu ve potasyum kanallarının sadece zar potansiyelinin istirahat değerinden pozitif değere değiştiği zaman aktive oldukları görülüyor.

nin onbinde biri kadar kısa sürede kapanır. Yani inaktivasyon kapısını kapalı duruma getiren yapısal değişiklik yavaş bir olay olduğu halde aktivasyon kapısını açan yapısal değişiklik hızlı bir olaydır. Bu nedenle, sodyum kanalı saniyenin onbinde biri kadar süre açık kaldıktan sonra inaktivasyon kapısı kapanır ve sodyum iyonları artık zarın içine akamaz. Bu anda zar potansiyeli, zar dinlenim dönemine geri dönmeye başlar ve repolarizasyon gelişir.

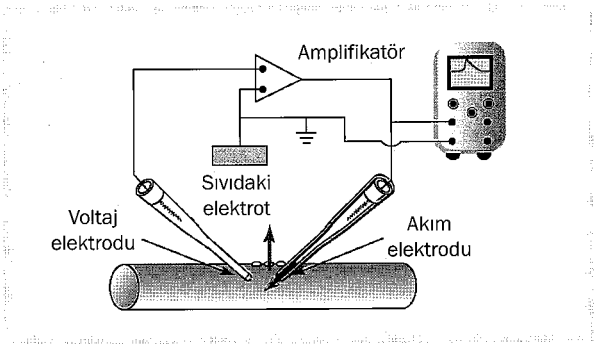
Sodyum kanal inaktivasyonun önemli başka bir özelliği de, inaktivasyon kapısının zar potansiyeli başlangıç zar dinlenim potansiyeline veya ona yakın bir değere dönünceye kadar tekrar açılmamasıdır. Bu nedenle, sinir lifi önceden repolarize olmadan sodyum kanallarının tekrar açılması genellikle mümkün değildir.

Voltaj-Kapılı Potasyum Kanalları ve Aktivasyonları

Şekil 5-7'nin alt bölümünde, voltaj kapılı potasyum kanallarının iki ayrı durumu görülmektedir: İstirahat sırasında (sol) ve aksiyon potansiyelinin sonuna doğru (sağ). İstirahat durumunda potasyum kanalının kapısı kapalıdır ve potasyum iyonlarının bu kanaldan dışarı çıkması engellenir. Zar potansiyeli -90 milivolttan sıfıra doğru yükseldiğinde oluşan voltaj değişimi, kapının yavaşça açılmasını sağlayacak şekil değişikliği yaratır; bu da potasyumun zardan dışarı doğru difüzyonunun artmasına izin verir. Potasyum kanallarının açılmasındaki hafif gecikme nedeniyle, bu kanal-

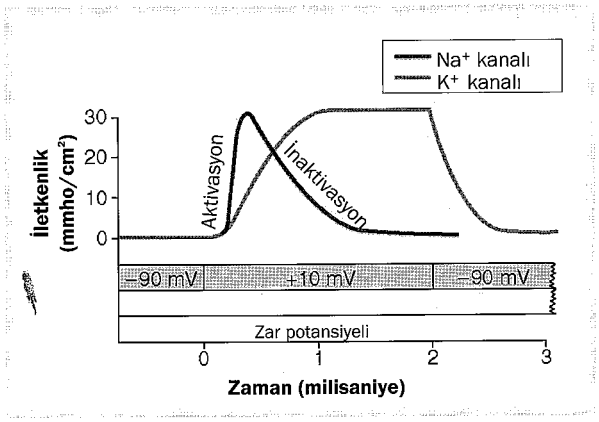
ların açılması, sodyum kanallarının inaktivasyon nedeniyle kapanmaya başladığı döneme rastlar. Böylece sodyumun hücre içine girişi azalırken aynı zamanda hücreden potasyum çıkışının artması repolarizasyonu hızlandırır ve potansiyel saniyenin onbinde birlerinde tamamen zar dinlenim potansiyeline geri döner.

Voltaj Kapılı Kanalların Açılışı ve Kapanışına Voltajın, Etkisini Ölçmek İçin Kullanılan Araştırma Yöntemi-"Voltaj Kıskacı". Sodyum ve potasyum kanalları hakkında sayısal veriler elde etmemizi sağlayan araştırmalar öylesine özgündü ki; bu çalışmaları gerçekleştiren Hodgkin ve Huxley adlı araştırıcılar Nobel Ödülü aldılar. Bu çalışmaların ilkesi Şekil 5-8 ve 5-9'da görülmektedir.



ŞEKİL 5-8

Özgül kanallardan iyon akımını incelemede kullanılan "Voltaj kıskacı" yöntemi (voltaj klamp).



ŞEKİL 5-9

Sodyum-potasyum iyon kanallarının iletkenliğinde zar potansiyelinin 2 milisaniye için istirahat değeri olan -90 milivolttan, +10 milivolta çıkışı sırasındaki tipik değişimi. Şekil sodyum kanallarının açılıp (aktivasyon), 2 milisaniye bitmeden önce kapandığını (inaktivasyon); bu sırada potasyum kanallarının sadece açıldığını (aktivasyon) ve potasyum kanallarının açılma hızının sodyum kanallarına göre çok daha yavaş olduğunu gösteriyor.

Şekil 5-8'de farklı kanallardan iyon akımlarını ölçmek için kullanılan *"voltaj kıskacı"* adı verilen deneysel aygıt görülmektedir. Bu aygıtın kullanımında iki elektrot sinir lifi içine yerleştirilir. Bunlardan biriyle, zar potansiyelinin voltajı ölçülür. Diğeriyle sinir lifinin içine veya liften dışarıya doğru elektrik akımı verilir. Bu aygıt şu şekilde kullanılır: araştırıcı sinir lifi içinde ne kadar voltaj yaratacağına karar verir ve aletin elektronik düğmesini istediği voltaja ayarlar. Önceden operatör tarafından saptanan değerdeki voltajı sabit tutmak için gerekli pozitif ve negatif elektrik akımı otomatik olarak akım elektrodu ile verilir. Örneğin, zar potansiyeli voltaj kıskacı ile -90 milivolttan sıfıra doğru aniden artırıldığında, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanalları açılarak, sodyum ve potasyum iyonları kanallardan akmaya başlar. İntrasellüler voltajın istenen düzeyde tutulmasında iyon hareketlerinin etkilerini denkleştirmek için voltaj kıskacının akım elektrodundan intrasellüler voltajı sıfır düzeyinde tutacak elektrik akımı verilir. Bunu sağlamak için verilen akımın, zar kanallarından akan akıma tam eşit, fakat ters yüklü olması gerekir. Her an, ne kadar akım geçtiğini ölçmek için akım elektrodu akım akışını kaydeden bir osiloskopa bağlanarak, akım Şekil 5-8'de ki gibi osiloskopun ekranında gözlenir. Sonuç olarak araştırıcı lifin içi ve dışındaki iyonların konsantrasyonlarını normalden farklı bir düzeye ayarlayarak çalışmayı tekrarlar. Bu özellikle mürekkep balığının 1 mm çapında dev aksonu gibi bazı yumuşakçalardan elde edilen kalın sinir lifleri kullanıldığında kolayca yapılabilir. Mürekkep balığı aksonunun içinde ve dışındaki solüsyonda difuze olabilen tek iyon sodyum iyonu ise, voltaj kıskacı sadece sodyum kanallarından geçen akımı ölçer. Eğer difuze olan tek iyon potasyum ise; sadece potasyum kanallarından geçen akım ölçülür.

Belirli kanallardan iyon akımını incelemek için uygulanan diğer bir yöntem, bir tip kanalı kapatmaktır. Örneğin, sodyum aktivasyon kapılarının bulunduğu zarın dış yüzüne *tetrodotoksin* adı verilen bir toksin verilerek sodyum kanalları, kapatılabilir. Tersine, *tetraetilamonyum iyonları* sinir lifinin içine uygulandığında potasyum kanalları bloke olur.

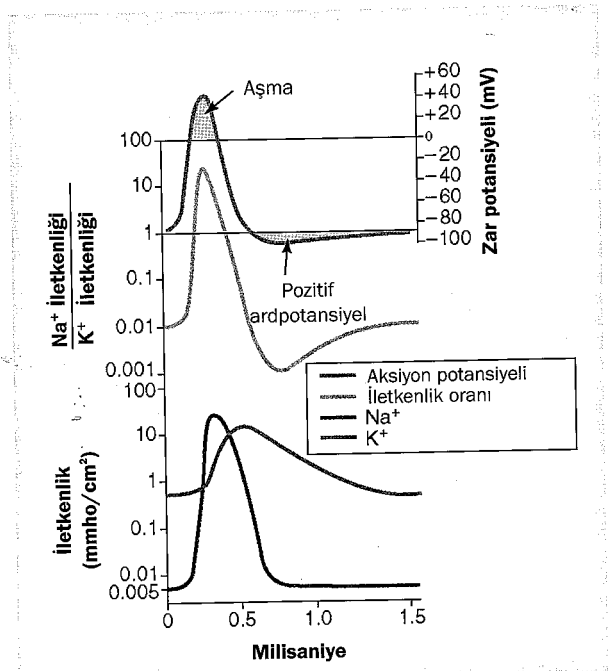
Şekil 5-9'da zar potansiyeli voltaj kıskacı kullanılarak aniden -90 mV'tan +10 mV'a ve 2 milisaniye sonra tekrar -90 mV'a geri döndürüldüğü zaman voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarının iletisindeki tipik değişiklikler görülmektedir. Burada zar potansiyeli pozitif değerlere yükseldikten sonra milisaniyenin küçük bölümleri içinde sodyum kanallarının ani açılması (aktivasyon dönemi) görülmektedir. Halbuki bunu izleyen milisaniyeler içinde sodyum kanalları otomatik olarak kapanır (inaktivasyon dönemi).

Şimdi, potasyum kanallarının açılmasını (aktivasyonu) görelim. Bunlar yavaşça açılırlar ve sodyum kanalları tam anlamıyla kapandıktan sonra tamamen açık duruma geçerler. Ayrıca, potasyum kanalları bir kere açılınca pozitif zar potansiyeli süresince açık kalırlar ve zar potansiyeli tekrar negatif bir değere ininceye kadar kapanmazlar.

Aksiyon Potansiyelini Yaratan Olayların Özeti

Şekil 5-10'da aksiyon potansiyeli sırasında ve hemen sonrasında birbirini izleyen olayların özeti görülmektedir. Bunlar aşağıdaki gibidir: Şeklin en altında, zardan sodyum ve potasyum iletisindeki değişiklikler gösterilmiştir. İstirahat durumda, aksiyon potansiyeli başlamadan önce, zarın potasyum iyonlarına iletkenliğinin sodyum iyonlarına iletkenliğine göre 50-100 defa daha büyük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, sızma kanallarından, potasyum iyonlarının sızıntısının sodyum iyonlarına göre daha fazla olmasıdır. Halbuki aksiyon potansiyeli başladığında, sodyum kanalları ani olarak aktifleşerek, sodyum geçirgenliğini 5000 kat artırır. Daha sonra, inaktivasyon işlemi milisaniyenin birkaç bölümü içinde sodyum kanallarını kapatır. Aksiyon potansiyelinin başlaması sodyum kanalları açıldıktan sonra, voltaj kapılı potasyum kanallarının milisaniyenin bir bölümü içinde çok yavaş olarak açılmaya başlamasına neden olur. Aksiyon potansiyelinin sonunda, zar potansiyelinin tekrar negatif duruma dönmesi potasyum kanallarının başlangıç durumlarına dönerek kapanmalarına neden olur, bu da yine bir milisaniye ya da daha fazla bir gecikmeden sonra olur.

Şekil 5-10'da orta bölümde; aksiyon potansiyelinin her bir anında sodyum iletkenliğinin potasyum iletkenliğine oranı ve bunun da üstünde, aksiyon potansiyeli görülmektedir. Aksiyon potansiyelinin ilk bölümünde sodyum iletkenliğinin potasyum iletkenliğine oranı 1000 kattan fazla artar. Bu nedenle, potasyum iyonlarının dışarı akışından çok daha fazla sodyum iyonu lifin içine girer. Zar potansiyelini aksiyon potansiyelinin başlangıcında pozitif yapan da budur. Daha sonra, sodyum kanalları kapanırken potasyum kanalları açılır ve iletkenlik oranı, potasyum iletkenliği için artarken sodyum iletkenliği için azalır. Bu durum, potasyum iyonlarının çok hızla dışarı doğru kaybına neden olurken, içeriye sodyum akışı neredeyse sıfırdır. Sonuç olarak, aksiyon potansiyeli hızla başlangıç düzeyine geri döner.



ŞEKİL 5-10

Aksiyon potansiyeli sürecinde sodyum ve potasyum iletkenliğindeki değişiklikler. Sodyum iletkenliğinin aksiyon potansiyelinin erken döneminde binlerce kat arttığına, buna karşılık aksiyon potansiyelinin son dönemi ve bitişini izleyen kısa sürede ancak 30 kat arttığına dikat ediniz. (Eğriler Hodgkin ve Huxley'in makalelerindeki mürekkep balığı aksonundan elde edilen bulgulardan hazırlanmış, ve memelilerin kalın sinir liflerinden kaydedilen zar potansiyellerine uyarlanarak verilmiştir).

Aksiyon Potansiyeli Sırasında Diğer İyonların Rolleri

Şimdiye kadar, aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyum ve potasyum iyonlarının rollerini inceledik. Bunların dışında, en az iki ayrı tip iyonun gözden geçirilmesi gerekir: negatif anyonlar ve kalsiyum iyonları.

Zardan Geçemeyen Akson İçindeki Negatif Yüklü İyonlar (Anyonlar). Aksonun içinde zar kanallarından geçemeyen pek çok negatif yüklü iyon vardır. Bunlar arasında protein molekülleri, birçok organik fosfat bileşikleri, sülfat bileşikleri vb. sayılabilir. Bu iyonlar aksondan ayrılamadıkları için, zarın içinde pozitif iyonların azalması durumunda zardan geçemeyen negatif anyonlar fazla miktarda kalırlar. Bu nedenle, potasyum iyonları ve diğer pozitif yüklü iyonlar azaldığında, lifin içindeki negatif yükten, zardan geçemeyen negatif yüklü iyonlar sorumludur.

Kalsiyum İyonları. Vücuttaki neredeyse tüm hücrelerin zarları, sodyum pompasına benzer kalsiyum pompasına sahiptir ve bazı hücrelerde kalsiyum, aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyumla beraber veya sodyumun yerine görev alır. Sodyum pompasına benzer şekilde, kalsiyum pompası kalsiyumu zarın içinden dışına (veya hücrelerin endoplazmik retikulumu içine) pompalayarak yaklaşık onbin katlık bir kalsiyum gradyantı yaratır. Böylece, hücre içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonu yaklaşık 10^{-7} molarda tutulur, buna karşın dıştaki konsantrasyon yaklaşık 10^{-3} molardır.

Bunlara ek olarak voltaj kapılı kalsiyum kanalları vardır. Bu kanallar kalsiyum iyonlarına olduğu gibi sodyum iyonlarına da hafifçe geçirgendir. Bu kanallar açıldığında hem kalsiyum hem sodyum iyonları lifin içine akar. Bu nedenle bu kanallara "*Ca^{++}-Na^{+} kanalları*" adı verilir. Kalsiyum kanalları yavaş aktive olduklarından, aktivasyonları sodyum kanallarına göre 10-20 kat daha uzun sürer. Bu nedenle, *hızlı kanallar* adı verilen sodyum kanallarının aksine, bunlara *yavaş kanallar* adı verilir.

Kalsiyum kanalları hem kalp kasında hem de düz kaslarda çok fazladır. Gerçekte, düz kasların bazı tiplerinde hızlı sodyum kanalları çok azdır ve aksiyon po-

tansiyelini yalnız yavaş kalsiyum kanallarının aktivasyonu yaratır.

Kalsiyum İyonlarının Eksikliğinde Sodyum Kanallarının Geçirgenliğinin Artması. Sodyum kanallarını aktive eden voltaj düzeyi üzerine, ekstrasellüler sıvı kalsiyum konsantrasyonunun etkisi çok büyüktür. Kalsiyum iyon yetersizliğinde, sodyum kanalları zar istirahat potansiyelinin normaldeki çok negatif düzeyinden çok az yükselmesi durumunda bile aktive olabilir (açılabilir). Bu nedenle sinir lifleri oldukça uyarılabilir olabilirler ve istirahat durumda kalmayarak bir uyarı olmaksızın tekrarlayan deşarjlar gösterirler. Gerçekte, bazı periferik sinirlerde spontan deşarjların oluşup kas "tetani"sine neden olması için kalsiyum iyon konsantrasyonunun normalin sadece %50 altına düşmesi gerekir. Bu durum, solunum kaslarının tetanik kontraksiyonlarına yol açarak bazen ölüme neden olabilir.

Kalsiyum iyonlarının sodyum kanallarına etkisi şöyle açıklanabilir: Bu iyonlar, sodyum kanalına ait protein moleküllerinin dış yüzüne tutunurlar. Kalsiyum iyonlarının pozitif yükleri kanal proteinlerinin elektriksel durumunu değiştirerek sodyum kapılarının açılması için gerekli voltaj seviyesini değiştirirler.

Aksiyon Potansiyelinin Başlaması

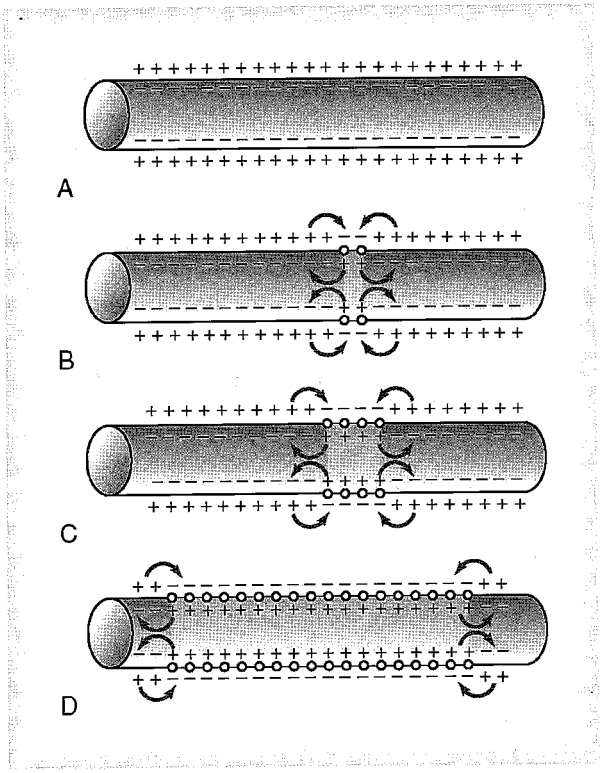
Buraya kadar aksiyon potansiyelinin gelişmesinin yanısıra, zarın sodyum ve potasyum geçirgenliğindeki değişikliklerini açıkladık, fakat aksiyon potansiyelini neyin başlattığını açıklamadık. Yanıt oldukça basittir.

Sodyum Kanallarını Bir Pozitif-Geribildirim Döngüsü Açar. Sinir lifi zarına bir etki olmadıkça normal bir sinirde aksiyon potansiyeli gelişmez. Eğer bir olay, zar potansiyelini başlangıçta -90 milivolttan sıfır düzeyine doğru yükseltmeye yetecek kadar bir artışa neden oluyorsa, yükselen voltaj birçok voltaj kapılı sodyum kanalını açmaya başlar. Bu, sodyum iyonlarının hızla içeriye akışına yol açarak, zar potansiyelinin daha da yükselmesine, böylece daha çok voltaj kapılı sodyum kanalının açılmasına ve liften içeriye daha da fazla sodyum iyonu akışına neden olur. Bu olay, pozitif-geribildirim şeklinde bir kısır döngüdür ve bu geribildirim yeterince güçlü ise voltaj kapılı sodyum kanallarının hepsi açılıncaya kadar devam eder. Daha sonra, bir milisaniyenin küçük bir bölümü içinde yükselen zar potansiyeli potasyum kanallarını açarken, sodyum kanallarının kapanmasına neden olur ve ardından aksiyon potansiyeli sona erer.

Aksiyon Potansiyelinin Başlaması İçin Eşik Değer. Önceki paragrafta tanımlandığı gibi zar potansiyelinde başlangıçtaki artış, bu kısır döngüyü yaratacak kadar büyük oluncaya kadar aksiyon potansiyeli oluşmaz. Life giren Na^+ iyonlarının sayısı, liften ayrılan potasyum iyonlarının sayısından daha fazla olursa bu olay gerçekleşir. Zar potansiyelinde genellikle 15-30 milivoltluk ani bir yükselme gerekir. Böylece, kalın bir sinir lifinde, zar potansiyelinde gözlenen -90 mV'dan -65 milivolta doğru ani yükselme, aksiyon potansiyelinin gelişmesine neden olur. Bu -65 milivoltluk değere uyarılmanın *eşik değeri* denir.

Aksiyon Potansiyelinin İlerlemesi

Önceki paragraflarda, aksiyon potansiyelini zar üzerinde tek bir noktada oluştuğu şekliyle tartıştık. Oysa, uyarılan bir zarda herhangi bir noktada oluşan bir aksiyon potansiyeli genellikle zarın komşu bölümlerini de uyararak, aksiyon potansiyelinin zar boyunca ilerlemesine neden olur. Bu mekanizma Şekil 5-11'de gösterilmiştir. Şekil 5-11*A*'da normal istirahat durumundaki bir sinir lifi görülmektedir. Şekil 5-11*B*'de sinir lifinin orta bölgesi uyarılmıştır, yani bu bölgede sodyuma geçirgenlik aniden artmıştır. Oklar, zarın depolarize olmuş bölgeleri ile istirahat halindeki bölgeleri arasında gelişen "yerel devreleri" göstermektedir. Pozitif elektriksel yükler depolarize zar boyunca içeri difüze olan sodyum iyonları tarafından taşınır ve ardından aksonun ortasından her iki yöne doğru bir kaç milimetre ilerler. Bu pozitif yükler, kalın miyelinli lifler içinde 1-3 mm kadar bir mesafede voltajı eşik değer üstüne yükselterek, aksiyon potansiyelini başlatır. Bu nedenle, Şekil 5-11*C* ve



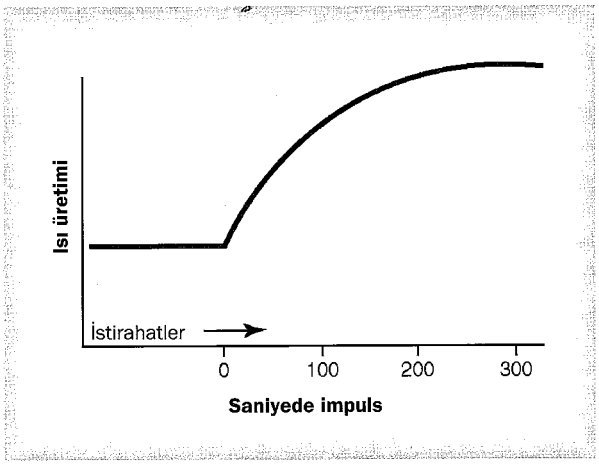
ŞEKİL 5-11

Aksiyon potansiyelinin iletken bir lifte iki yönde ilerlemesi.

D'de görüldüğü gibi, bu yeni alanlardaki sodyum kanalları hızla açılır ve aksiyon potansiyeli yayılır. Bu yeni depolarize alanlar zar boyunca daha uzak bölgeler arasında yerel devreler oluşturarak depolarizasyonun gittikçe daha da yayılmasına neden olur. Böylece depolarizasyon işlemi tüm lif boyunca yayılır. Depolarizasyonun kas ve sinir liflerinde bu şekilde iletilmesine *sinir veya kas impulsu* adı verilir.

İlerlemenin Yönü. Şekil 5-11'de görüldüğü gibi uyarılan zarda tek bir yönde ilerleme yoktur. Aksiyon potansiyeli uyarandan uzaklaşarak tüm yönlerde, hatta sinir lifinin bütün uzantıları boyunca, zar bütünüyle depolarize oluncaya kadar ilerler.

Hep-veya-Hiç Kuralı. Normal bir lif zarının herhangi bir noktasında, bir kez aksiyon potansiyeli başlayınca koşullar uygun ise depolarizasyon dalgası tüm zar boyunca ilerler; veya koşullar uygun değilse ilerlemez. Buna *hep-veya-hiç kuralı* denir ve tüm uyarılabilen dokular için doğrudur. Bazen de zarda oluşan aksiyon potansiyeli, zarın komşu bölgelerini uyaracak yeterli voltaj değişikliği yaratamayan bir noktaya gelir. Böyle olduğunda depolarizasyonun yayılması durur. Bu nedenle uyarının ilerlemesinin devamı için aksiyon potansiyelinin uyarma eşik değerine oranı daima 1'den büyük olmalıdır. Bu "1'den büyük" olma gereksinimi, ilerleme için *güvenlik faktörü* olarak adlandırılır.



ŞEKİL 5-12

Bir sinir lifinde dinlenme durumu ve gittikçe artan hızda uyarılma sırasında ısı üretimi.

Aksiyon Potansiyelinden Sonra Sodyum ve Potasyum İyon Gradyantının Yeniden Oluşması- Enerji Metabolizmasının Önemi

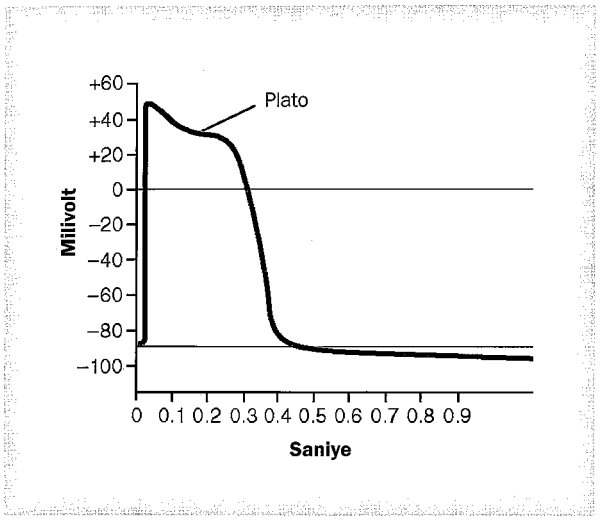
Sinir lifi boyunca bir impuls iletisi zarın içi ile dışı arasındaki sodyum ve potasyum konsantrasyon farkını hafifçe azaltır. Çünkü depolarizasyon sırasında sodyum iyonları içeriye, repolarizasyon sırasında ise potasyum iyonları dışarı difüzyona uğrarlar. Tek bir aksiyon potansiyeli için bu etki ölçülemeyecek kadar küçüktür. Gerçekte, konsantrasyon farkı, aksiyon potansiyeli iletisini durduracak bir düzeye ulaşmadan önce, kalın sinir lifleriyle 100.000-50 milyon arasında impuls iletilebilir. Bu yüzden, zardaki sodyum-potasyum konsantrasyon farklarının zamanla yeniden oluşturulması gerekir. Bunu oluşturan, Na^+-K^+ pompasının aynen istirahat potansiyelinin korunmasının anlatıldığı önceki bölümde tanımlandığı şekilde çalışmasıdır. Öyle ki aksiyon potansiyeli sırasında, hücrenin içine doğru difüzyona uğrayan sodyum iyonları ile hücrenin dışına difüzyona uğrayan potasyum iyonları, Na^+-K^+ pompası ile eski durumlarına dönerler. Bu pompanın çalışması için enerji gerektiğinden, sinir lifinin "yeniden yüklenmesi" aktif metabolik bir süreçtir ve gerekli enerji hücrenin adenozin trifosfat (ATP) enerji sisteminden karşılanır. Şekil 5-12 sinir lifinin, yeniden yüklenme sırasında fazla ısı oluşturduğunu ve bunun da sinirde impuls sıklığı arttığında oluşan enerji tüketiminin bir ölçütü olduğunu göstermektedir.

Sodyum-potasyum ATPaz pompasının önemli bir özelliği de, hücre içinde sodyum iyonları arttığında etkinlik derecesinin kuvvetle uyarılmasıdır. Gerçekte, pompanın aktivitesi hücreiçi sodyum konsantrasyonunun yaklaşık üçüncü kuvvetiyle orantılı olarak artar. Şöyle ki, hücreiçi sodyum konsantrasyonu 10'dan 20 mEq/L'ye yükselirse pompanın aktivitesi iki kat değil yaklaşık sekiz kat artar. Bu nedenle, zar boyunca sodyum-potasyum konsantrasyonları arasındaki fark azalmaya başlayınca, sinir lifinin nasıl hızla yeniden "yüklenme"ye başladığını anlamak kolaydır.

Bazı Aksiyon Potansiyellerinde Plato

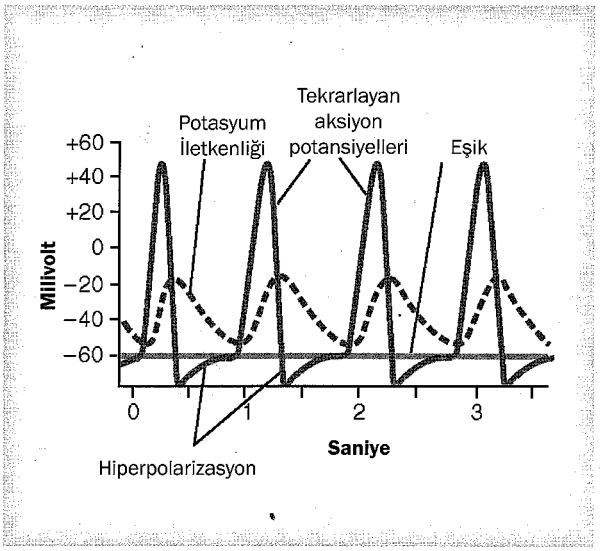
Bazı durumlarda uyarılmış zar, depolarizasyondan sonra hemen repolarize olmaz, bunun yerine potansiyel birkaç milisaniye süreyle sivri potansiyele yakın bir düzlük (plato) çizer ve ancak ondan sonra repolarizasyon başlar. Şekil 5-13'de görüldüğü gibi böyle bir plato depolarizasyon süresini büyük oranda uzatır. Kalp kası liflerinde görülen ve 0,2 ile 0,3 saniye süren platoya sahip bu tip aksiyon potansiyeli, bu süre boyunca kalp kasının kontraksiyonunun sürmesine neden olur.

Platonun oluşumunda birkaç faktör rol oynar. İlk olarak, önceden belirtildiği gibi, kalp kasında depolarizasyon olayı-



ŞEKİL 5-13

Kalpte bir Purkinje lifinden kaydedilen aksiyon potansiyelinde (milivolt) "plato".



ŞEKİL 5-14

Kalbin ritmik kontrol merkezinden kaydedilenlere benzer ritmik aksiyon potansiyelleri (milivolt). Bunların potasyum iletkenliği ve hiperpolarizasyon durumu ile ilişkisine dikkat ediniz.

na iki tip kanal katkıda bulunur. (1) Genellikle voltajla aktive olan sodyum kanalları, *hızlı kanallar* ve (2) voltajla aktive olan kalsiyum-sodyum kanalları, bunlar yavaş açıldıklarından *yavaş kanallar* olarak adlandırılır. Hızlı kanalların açılması aksiyon potansiyelinin sivri bölümünü oluşturur. Kalsiyum iyonlarının lif içine girişine izin veren yavaş kalsiyum-sodyum kanallarının, yavaş ve uzun süreli açılması ise, aksiyon potansiyelinin daha çok plato bölümünden sorumludur.

Platodan kısmen sorumlu ikinci faktör ise, voltaj kapılı potasyum kanallarının çok yavaş aktive olması ve sıklıkla platonun sonuna kadar pek fazla açılmamasıdır. Bu da zar potansiyelinin normal negatif değeri olan -80 ile -90 milivolt değerine dönmesini geciktirir.

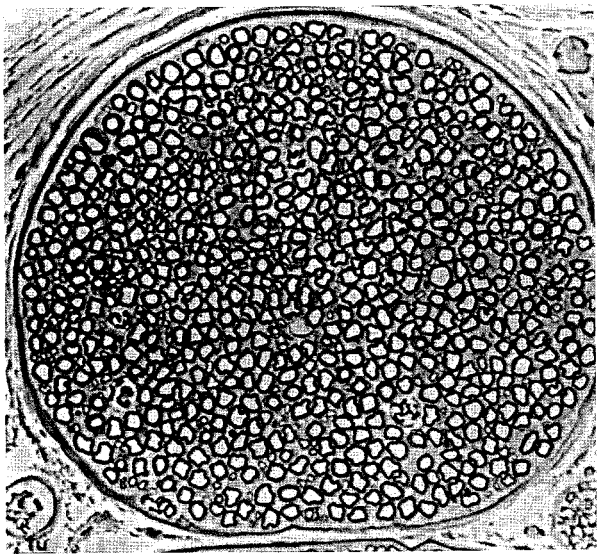
BAZI UYARILABİLEN DOKULARDA RİTMİK FAALİYET- TEKRARLAYAN DEŞARJLAR

Kendiliğinden başlayan tekrarlayıcı *deşarjlar* normalde kalpte, düz kasların çoğunda ve merkezi sinir sistemindeki pek çok nöronda görülür. Böyle ritmik deşarjlar (1) kalbin ritmik vurumu, (2) barsakta ritmik peristaltik dalgalar ve (3) solunumun ritmik kontrolü gibi sinirsel olayları yaratırlar.

Aynı zamanda diğer uyarılabilen dokuların hemen hepsi, doku hücrelerinin uyarılma eşiği yeterince azalmışsa tekrarlayan deşarjlar yaratabilirler. Örneğin, normalde yüksek düzeyde kararlılık gösteren kalın sinir ve iskelet kası lifleri veratrin içeren eriyiğin içine koyulursa ya da kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik değerin altına düşerse her iki durumda da zarın sodyuma geçirgenliği arttığı için tekrarlayan deşarjlar oluştururlar.

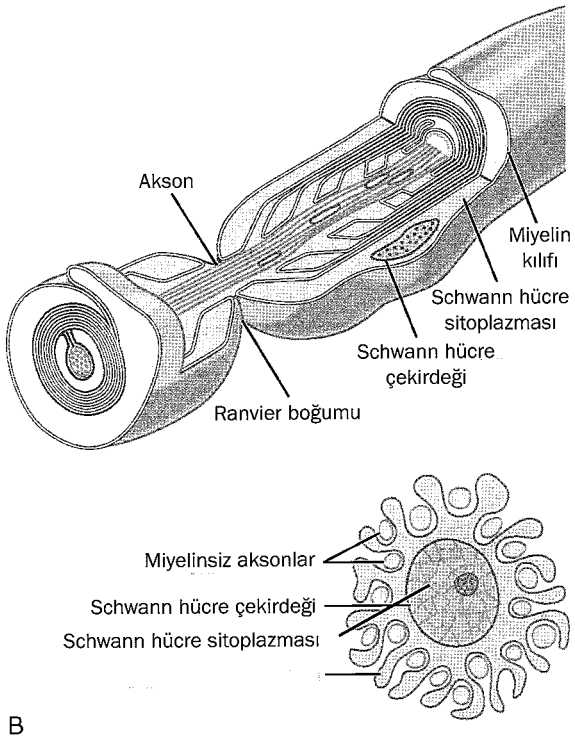
Spontan Ritmik Faaliyet İçin Gerekli Tekrar Uyarılma Olayı. Ritmik faaliyetin oluşması için, zarın doğal durumda bile, sodyum iyonlarına (veya yavaş kalsiyum-sodyum kanallarından kalsiyum ve sodyum iyonlarına) yeterince geçirgen olması ve zarın otomatik olarak depolarize olması gerekir. Şekil 5- 14'de kalbin ritmik kontrol merkezlerindeki istirahat zar potansiyelinin sadece -60 -70 milivolt düzeyinde olduğu görülmektedir. Bu negatif voltaj sodyum ve kalsiyum kanallarını tamamen kapalı tutmaya yeterli değildir. Bu nedenle aşağıdaki sıralı olaylar meydana gelir; (1) bazı sodyum ve kalsiyum iyonları içeriye akar, (2) bu zar voltajının pozitifliğini ve böylece zar geçirgenliğini daha da artırır, (3) daha da fazla iyon içeri akar, (4) zar geçirgenliğini daha da artar ve bu aksiyon potansiyeli doğuncaya kadar sürer. Daha sonra, aksiyon potansiyelinin sonunda zar repolarize olur. Fakat bir kaç milisaniye ya da saniyeler sonra, spontan uyarılma ile depolarizasyon tekrar başlayarak kendiliğinden yeni bir aksiyon potansiyeli doğar. Bu döngüsel olay tekrar tekrar gelişmeye devam ederek, uyarılabilen dokularda kendiliğinden uyarılan ritmik eksitasyonlara neden olur.

Neden kalp kontrol merkezinin zarı repolarize olduktan hemen sonra depolarize olmuyor ve sonraki aksiyon potansiyelinin başlamasından önce yaklaşık bir saniyelik gecikme oluyor? Bu sorunun cevabı Şekil 5-14'de "potasyum iletkenliğini" ifade eden eğri incelenerek bulunabilir. Bu şekilde her aksiyon potansiyelinin sonuna doğru zarın, kısa bir dönem için, potasyuma geçirgenliğinin ileri derecede arttığı gözlenmektedir. Aşırı miktarda po-



ŞEKİL 5-15

Miyelinli ve miyelinsiz liflerin her ikisini de içeren küçük bir sinir gövdesinin enine kesiti.



ŞEKİL 5-16

Schwann hücrelerinin sinir liflerini yalıtma görevi, A, bir Schwann hücre zarının, miyelinli lifin miyelin kılıfını oluşturmak için, aksonun etrafını sarması. (Leeson ve Leeson'dan değiştirilerek, Histology Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979.) B, Schwann hücre sitoplazması ve zarının çok sayıda miyelinsiz sinir liflerinin etrafını kısmen sarması. (Enine kesitte gösterilmiştir).

tasyum iyonunun dışarıya çıkışı, beraberinde büyük miktarda pozitif yükleri zarın dışına taşır, böylece lifin iç yüzünde normalden daha fazla negatiflik yaratılır. Bu, bir önceki aksiyon potansiyelini tamamlandıktan sonra yaklaşık bir saniye devam eder ve böylece zar potansiyeli potasyumun Nernst potansiyeline çok yakın bir değere yaklaştırır. Şekil 5-14'de görüldüğü gibi bu dönem *hiperpolarizasyon* olarak adlandırılır. Bu dönem sürdüğü müddetce kendiliğinden yeniden uyarılma olmaz. Fakat, aşırı potasyum iletkenliği (ve hiperpolarizasyon durumu) yavaş yavaş kaybolarak zar potansiyelinin yeni bir uyarı için *eşik değere* yükselmesine izin verir. Daha sonra aniden, yeni bir aksiyon potansiyeli doğar ve bu süreç tekrar tekrar gerçekleşir.

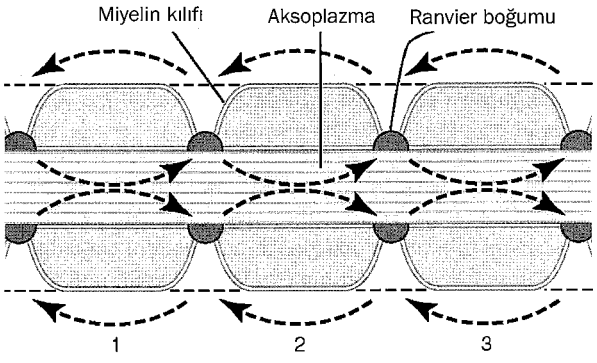
Sinirde Sinyal İletiminin Özel Durumları

Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri. Şekil 5-15'de birçok kalın sinir liflerini de içeren tipik ince bir sinirin enine kesiti görülmektedir. Dikkatli bakıldığında, kalın liflerin arasında pek çok ince liflerin uzandığı görülür. Kalın lifler *miyelinli*, ince lifler ise *miyelinsizdir*. Ortalama bir sinir gövdesinde, miyelinli liflerin yaklaşık iki katı kadar miyelinsiz lifler bulunur.

Şekil 5-16'da tipik bir miyelinli lif görülmektedir. Lifin merkezinde akson bulunur ve aksonun zarı aslında *aksiyon* potansiyelini ileten zardır. Akson, viskozitesi yüksek intraselüler bir sıvı olan *aksoplazma* ile doludur. Aksonu çeviren *miyelin kılıfı* çok defa aksonun kendisinden daha kalındır ve miyelin kılıf, aksonun uzunluğu boyunca her 1-3 milimetrede bir *Ranvier boğumu* ile kesilmiştir.

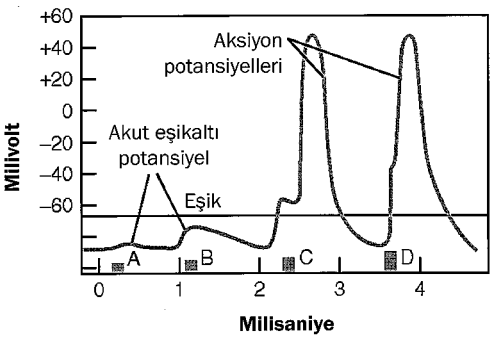
Miyelin kılıfı, aksonun etrafında bulunan Schwann hücreleri tarafından aşağıdaki gibi oluşturulur: İlk olarak; Schwann hücre zarı aksonu sarar. Sonra Schwann hücreleri aksonun etrafını defalarca çevirerek, bir lipit madde olan *sfingomiyelin* içeren Schwann hücre zarının çoklu tabakası oluşur. Bu madde çok iyi bir yalıtkandır, bu nedenle zardan iyon akımını yaklaşık 5000 kat düşürür. Akson boyunca yanyana iki Schwann hücresi arasında, ekstraselüler sıvı ile akson içindeki intraselüler sıvı arasındaki akson zarından iyonların kolayca akabileceği izole edilmemiş, sadece 2-3 *mikrometre* uzunluğunda küçük bir alan kalır. Bu alana *Ranvier boğumu* denir.

Miyelinli Sinir Liflerinde Bir Boğumdan Ötekine "Sıçrayıcı" İleti. Miyelinli sinirlerin kalın miyelin kılıfından neredeyse hiçbir iyon geçemediği halde, Ranvier boğumlarından kolayca geçerler. Bu nedenle, aksiyon potansiyeli *sadece boğumlarda* oluşabilir. Şekil 5-17'de görüldüğü gibi aksiyon potansiyeli bir boğumdan diğer boğuma iletilir ki, buna *sıçrayıcı ileti* denir. Elektrik akımları hem miyelin kılıfın dışında kalan çevre ekstraselüler sıvıda hem de akson içindeki aksoplazma boyunca boğumdan boğuma geçerek, birbiri ardına boğumları uya-



ŞEKİL 5-17

Miyelinli bir aksonda sıçrayıcı ileti. Boğumdan boğuma olan elektriksel akım iletimi oklarla gösterilmiştir.



ŞEKİL 5-18

Artan voltajlardaki uyarıların, bir aksiyon potansiyeli oluşumuna etkisi. Uyaranların aksiyon potansiyeli oluşturmak için gereken eşik değerin altında olduğu zaman "akut eşikaltı potansiyellerin" geliştiği görülüyor.

rır. Böylece, lif boyunca sinir sinyallerinin sıçraması "sıçrayıcı" teriminin kaynağını oluşturmuştur.

Sıçrayıcı ileti iki nedenle değerlidir: İlk olarak, depolarizasyon sürecinin sinir lifi ekseni boyunca uzun aralarla sıçraması, miyelinli sinirlerde ileti hızını 5 ile 50 kat gibi oranlarda artırır. İkinci olarak, sıçrayıcı ileti aksonda enerjinin korunmasını sağlar, çünkü sadece boğumları depolarize ederek normalde gerekli olabilecek iyon kaybını belki de yüz kat azaltır. Buna bağlı olarak bir seri sinir sinyallerinden sonra zarın iki tarafı arasında ki sodyum ve potasyum konsantrasyon farkını yeniden sağlamak için daha az metabolizmaya gereksinim duyulur.

Kalın miyelinli liflerde sıçrayıcı iletinin diğer bir özelliği de şudur: Miyelin zarın yarattığı bu mükemmel yalıtkanlık zar kapasitansını 50 kat düşürür ve böylece repolarizasyonun çok küçük iyon transferiyle gerçekleşmesine izin verir.

Sinir Liflerinde İleti Hızı. Sinir liflerinde ileti hızı, çok ufak miyelinsiz sinirlerde 0,25 m/san kadar düşük olabildiği gibi, kalın miyelinli sinir liflerinde 100 m/san (1 saniyede bir futbol sahası uzunluğu kadar) kadar yüksek hızda olabilir.

Uyarılma-Aksiyon Potansiyeli Oluşturma Süreci

Temelde, zardan yeterli miktarda sodyum iyonunun içeriye difüzyonunu sağlayan herhangi bir faktör, sodyum kanallarının otomatik, geridönüşümlü açılmasını sağlar. Bu olay zara *kimyasal* ve *mekanik* bir etki ile veya zardan *elektrik* geçirilmesi olabilir. Bunların hepsi vücutta sinir ve kaslarda aksiyon potansiyeli oluşturmak için farklı şekillerde kullanılır: deride, mekanik basınç duysal sinir uçlarını uyarır; beyinde kimyasal nörotransmiterler nörondan nörona sinyal iletimini sağlar; elektrik akımları, kalp ve barsak kası hücrelerinde sinyal iletimi yaratır. Uyarılma işlemini anlamaya elektriksel uyarılma prensiplerini tartışarak başlayalım:

Negatif Yüklü Bir Metal Elektrot İle Sinir Lifinin Uyarılması. Deneysel çalışmalarda, genellikle, sinir ve kası uyarmak için biri negatif diğeri pozitif yüklü iki küçük elektrot yardımıyla sinir ve kas yüzeyine elektrik akımı uygulanır.

Bunun sonucunda zarın negatif elektrotla uyarıldığı görülür. Bunun nedeni şöyle açıklanabilir: Hatırlanacağı gibi, aksiyon potansiyeli voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasıyla başlar. Bu kanallar zarın normal istirahat elektriksel voltajının azalması ile açılır. Bu durumda, elektrottaki negatif akım zarın hemen dışındaki voltajı, lifin içindeki negatif potansiyelin voltajına yakın bir değere doğru düşürür. Bu da, zardaki elektriksel voltajı azaltıp, sodyum kanallarının açılmasına izin verir ve sonuçta aksiyon potansiyeli başlar. Aksine pozitif elektrotta, sinir zarının dış yüzüne pozitif yüklerin verilmesi, zardaki voltaj farkını azaltmak yerine yükseltir. Bu da, hiperpolarizasyon durumuna yol açarak aksiyon potansiyeli doğurmaktan çok, lifin uyarılabilirliğini azaltır.

Uyarılma Eşiği ve "Akut Yerel Potansiyel". Çok zayıf negatif elektriksel uyarılar lifi uyaramaz. Fakat uyaranın voltajı gittikçe arttırılırsa, eksitasyonun doğabileceği bir noktaya gelinir. Şekil 5-18'de, gittikçe artan şiddetle gerim uygulanmasının etkileri görülmektedir. A noktasında, çok zayıf bir uyaran zar potansiyelini -90'dan -85 milivolta değiştirse de, bu fark aksiyon potansiyelinin otomatik tekrarlayıcı sürecinin gelişmesi için yeterli değildir. B noktasında uyaran daha büyük olduğu halde, yine aksiyon potansiyeli oluşturmaya yetmez. Fakat, her iki zayıf uyarandan sonra, bir milisaniye veya daha uzun süreli olarak zar potansiyeli yerel değişiklik gösterir. Böyle yerel potansiyel değişiklikleri *akut yerel potansiyeller* olarak adlandırılır ve aksiyon potansiyeli oluşturamadıklarından *akut eşikaltı potansiyeller* olarak adlandırılır.

Şekil 5-18'de, C noktasında uyaran daha da güçlüdür. Şimdi akut yerel potansiyel, aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli düzeye ulaştığından *eşik değer* olarak adlandırılır, fakat aksiyon potansiyeli kısa bir latent dönemden sonra oluşur. D noktasında, hem uyarı hem de akut yerel potansiyel daha da güçlüdür ve aksiyon potansiyeli çok daha kısa bir latent dönem sonrası oluşur.

Bu şekil gösteriyor ki, çok zayıf uyaranlar bile zarda yerel bir potansiyel değişikliğine yol açar, fakat aksiyon potansiyelinin başlayabilmesi için lokal potansiyelin *eşik düzeye* yükselmesi gerekir.

Bir Aksiyon Potansiyelinden Sonra Yeni Bir Uyarana Yanıtın Oluşmadığı Süre "Duyarsız (Refrakter) Dönem"

Uyarılabilen bir lifte zar henüz bir aksiyon potansiyeli ile depolarize iken, yeni bir aksiyon potansiyeli oluşamaz. Bunun nedeni, aksiyon potansiyeli başladıktan kısa bir süre sonra sodyum kanallarının (veya kalsiyum kanalları veya her ikisinin) kapanmış olması ve bu kanallara bu noktada uygulanan uyaranın şiddeti ne olursa olsun inaktivasyon kapısının açılmamasıdır. Onların tekrar açılması için tek koşul zar potansiyelinin, başlangıçtaki dinlenim zar potansiyeli seviyesine veya ona çok yakın bir değere dönmesidir. Daha sonra saniyenin küçük bir bölümünde kanalların inaktivasyon kapıları açılır ve yeni bir aksiyon potansiyeli başlayabilir.

Çok güçlü bir uyaranla bile ikinci bir aksiyon potansiyelinin yaratılamadığı bu süreye *mutlak duyarsız (refrakter) dönem* denir. Bu dönem kalın miyelinli sinir liflerinde yaklaşık1/2500 saniyedir. Buradan, böyle bir lifin saniyede en çok yaklaşık 2500 sinyal taşıyabileceği kolayca hesaplanabilir.

Uyarılabilirliğin Baskılanması - "Stabilize Ediciler" ve Lokal Anestetikler

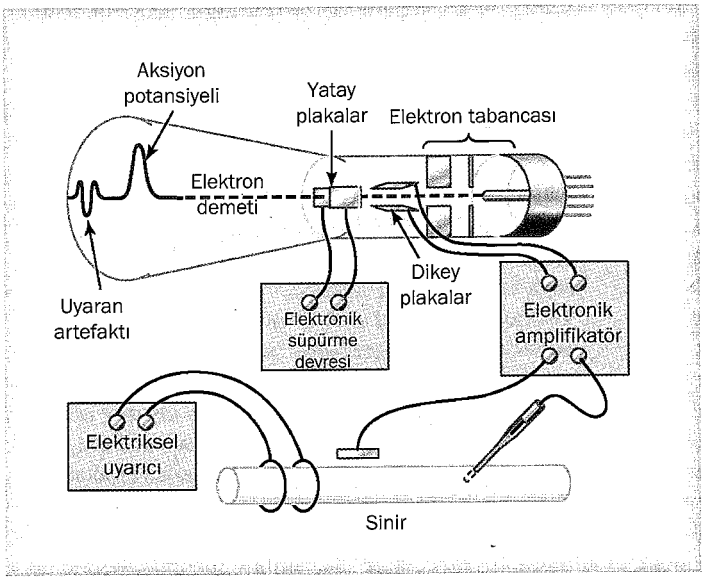
Sinirin uyarılabilirliğini artıran faktörlerin tersine, *zar baskılayıcı (stabilize edici) faktörler* adı verilen maddeler *zarın uyarılabilirliğini azaltırlar. Örneğin, ekstraselüler sıvıda yüksek kalsiyum iyon konsantrasyonu,* zarın sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltarak, beraberinde zar uyarılabilirliğini azaltır. Bu nedenle, kalsiyum iyonlarına "zar baskılayıcı" (stabilize edici) denir.

Lokal Anestetikler. Çok önemli zar baskılayıcılar arasında, klinikte lokal anestetik olarak kullanılan *prokain, tetrakain* gibi birçok madde vardır. Bunların çoğu doğrudan sodyum kanallarının aktivasyon kapılarının açılmasını çok zorlaştırarak zarın uyarılabilirliğini azaltırlar. *Aksiyon potansiyeli şiddeti ile uyarılabilme eşiği arasındaki oran ("güvenlik faktörü")* 1,0'in altına inerse, uyarılabilme öylesine azalır ki, sinir sinyalleri anesteziye edilmiş sinirleri geçemez.

Zar Potansiyellerinin ve Aksiyon Potansiyellerinin Kaydı

Katod Işınları Osiloskopu. Bu bölümün başında belirtildiği gibi, aksiyon potansiyeli süresince zar potansiyeli çok hızlı değişir. Gerçekte, kalın sinir liflerinde aksiyon potansiyeli kompleksi 1/1000 saniyeden çok daha kısa sürer. Bu bölümdeki bazı şekillerde, bu potansiyel değişikliklerinin bir voltmetre ile kaydedildiği görülmektedir. Ancak aksiyon potansiyellerini kaydeden herhangi bir aletin bu kaydı çok hızlı yapması gerektiği göz önünde tutulmalıdır. Pratik olarak zardaki potansiyel değişikliklerin hızına uygun yanıt verebilen ve yaygın kullanılan ölçü aleti katod ışınlı osiloskoptur.

Şekil 5-19'da, katod ışınlı osiloskopun temel bileşenleri görülmektedir. Katod ışınları tübü başlıca bir *elektron tabancası* ve ateşleyen elektronlara karşı bir *floresan yüzeyden* ibarettir. Elektronların yüzeye çarptığı yerlerde floresan materyal parıldar. Elektron ışını yüzeyde hareket ettiği zaman, parıldayan ışın da hareket ederek ekran üzerinde floresan bir çizgi çizer.



ŞEKİL 5-19

Aksiyon potansiyellerini kaydeden katod ışınları osiloskopu.

Katod ışınları tübünde elektron tabancası ve floresan yüzeyden başka, elektrikle yüklü iki plak grubu bulunur. Bunlardan biri elektron ışınının her iki yanına, diğer grup ise altına ve üstüne yerleştirilmiştir. Uygun elektronik kontrol devreleri plaklardaki voltajı değiştirerek, sinirler üzerindeki kaydedici elektrodlardan gelen elektrik sinyallerine cevap olarak elektron ışınını, aşağı ya da yukarı doğru saptırır. Bu elektron ışını, osiloskopun içsel elektronik devreleri aracılığıyla, sabit zaman hızında ekranda yatay eksende yürütülür. Şekilde katod ışınları tüpünün ön yüzünde görülen kayıtta, sinir elektrodlarındaki voltaj değişiklikleri dikey, zaman ise yatay olarak gösterilmiştir. Kaydın sol başında sinir aksiyon potansiyeli elde etmek için kullanılan elektriksel uyaranların yol açtığı ufak uyaran gürültüleri gözükmektedir. Daha sonra kaydedilen aksiyon potansiyeli ise sağda görülmektedir.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology ofthe Cell. New York: Garland Science, 2002.

Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 4:573, 2003.

Hodgkin AL: The Conduction of the Nervous Impulse. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1963.

Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of zare current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117:500, 1952.

Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Lu Z: Mechanism of rectification in inward-rectifier K^+ channels. Annu Rev Physiol 66:103, 2004.

Matthews GG: Cellular Physiology of Nerve and Muscle. Malden, MA: Blackwell Science, 1998.

Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. Physiol Rev 83:117, 2003.

Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. Nat Rev Neurosci 12:968, 2003.

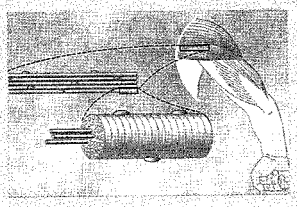
Pollard TD, Earnshaw WC: Cell Biology. Philadelphia: Elsevier Science, 2002.

Ruff RL: Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. Ann N Y Acad Sci 998:1, 2003.

Xu-Friedman MA, Regehr WG: Structural contributions to short-term synaptic plasticity. Physiol Rev 84:69, 2004.

BÖLÜM 6

İskelet Kasının Kasılması



Vücudun yaklaşık %40'ı iskelet kası, %10'u düz kas ve kalp kasıdır. Bütün bu farklı kas tiplerinde aynı kasılma prensipleri geçerlidir, ancak bu bölümde başlıca iskelet kasının işlevi ele alınacaktır; düz kasın özelleşmiş işlevleri Bölüm 8'de, kalp kasınınki Bölüm 9'da tartışılacaktır.

İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi

İskelet Kas Lifi

Şekil 6-1 iskelet kasının organizasyonunu göstermektedir. Bütün iskelet kasları, çapı 10-80 mikrometre arasında değişen çok sayıda liften oluşmuştur. Yine Şekil 6-1'de gösterildiği ve aşağıdaki paragrafta tanımlandığı gibi, bu liflerin herbiri daha küçük altbirimlerden meydana gelir.

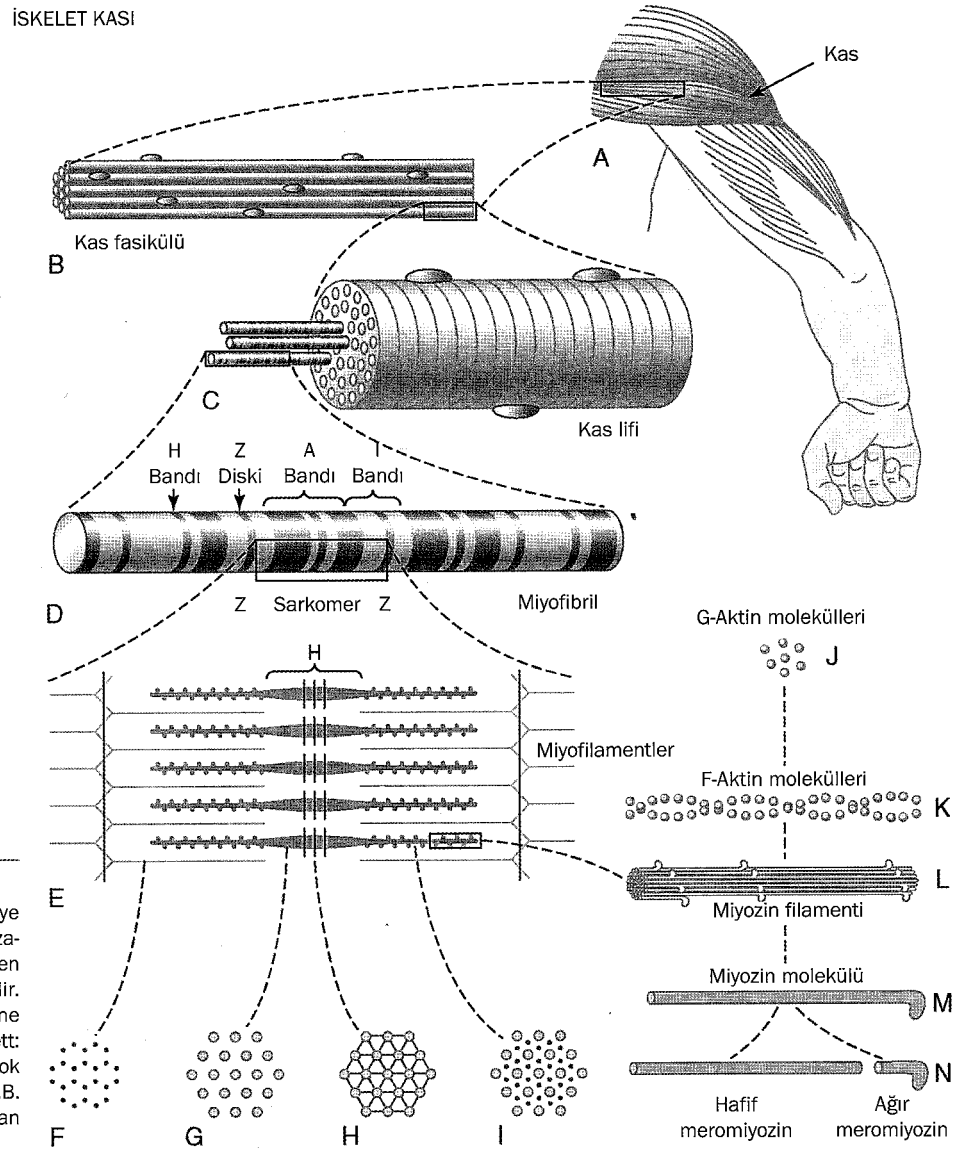
Çoğu kasta lifler bütün kas boyunca uzanırlar; %2'si dışında, her bir lif orta bölgesinde sonlanan tek bir sinir ucu tarafından inerve edilir.

Sarkolemma. Sarkolemma kas lifinin hücre membranıdır. Sarkolemma, *plazma membranı* denilen gerçek hücre membranı ile birçok ince kollajen lif içeren bir polisakkarit tabakasından meydana gelen dış kılıftan ibarettir. Kas lifinin ucunda, sarkolemmanın bu yüzey tabakası bir tendon lifiyle kaynaşır. Daha sonra tendon lifleri kas tendonunu oluşturmak üzere demetler halinde birleşir ve kemiğe yapışırlar.

Miyofibriller; Aktin ve Miyozin İplikçikleri. Her kas lifi birkaç yüz ile birkaç bin arasında miyofibril içerir. Bunlar Şekil 6-1*C*'deki enine kesitte küçük açık noktalar halinde gösterilmiştir. Her miyofibrilde (Şekil 6-1*D* ve *E*) yan yana uzanan yaklaşık 1500 miyozin filamenti (iplikçiği) ve 3000 aktin filamenti vardır. Bunlar kas kasılmasından sorumlu olan büyük polimerize proteinlerdir. Bu lifler Şekil 6-2'deki boyuna elektron mikroskopik görüntüde ve Şekil 6-1'de şematik olarak *E*'den *L*'ye kadar olan bölgede gösterilmiştir. Çizimdeki kalın filamentler *miyozin*, ince filamentler *aktin*'dir.

Şekil 6-1*E*'de gösterildiği gibi miyozin ve aktin filamentlerinin kısmen içiçe girmesi nedeniyle miyofibriller Şekil 6-2' de görüldüğü gibi birbirini izleyen koyu ve açık bantlar oluştururlar. Açık bantlar sadece aktin filamentlerini içerir ve *I bandı* adını alır, çünkü polarize ışığa *izotropiktirler*. Koyu bantlar miyozin filamentlerini ve aralarına giren aktin filamentlerinin uçlarını içerir. Koyu bantlara *A bandı* denir, çünkü polarize ışığa *anizotropiktirler*. Ayrıca miyozin filamentlerinin yan taraflarından çıkan küçük uzantılar Şekil 6-1*E* ve 6-1*L*'de görülmektedir, bunlar *çapraz köprülerdir*. Çapraz köprülerle aktin filamentleri arasındaki etkileşme kasılmaya neden olur.

Şekil 6-1*E*'de ayrıca aktin filamentlerinin ucunun *Z disklerine* tutunduğu görülmektedir. Aktin filamentleri bu diskten her iki yöne doğru uzanarak miyozin



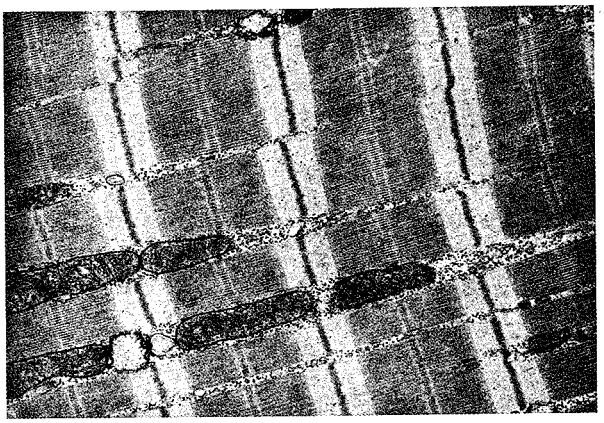
ŞEKİL 6-1

Bütünden moleküler düzeye kadar iskelet kasının organizasyonu. *F, G, H* ve *I ile* belirtilen düzeylerde enine kesitlerdir. (Sylvia Colard Keene tarafından çizilmiştir. Fawcett: Bloom ve Fawcett: A Textbook of Histology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986'dan modifiye edilmiştir.)

filamentlerinin arasına girer. Aktin ve miyozin filamentlerinden farklı filamentöz proteinlerden oluşan Z *diski*, miyofibriller arasında çapraz uzanır ve kas lifi boyunca ilerleyerek bir miyofibrili diğerine bağlar. Dolayısıyla tek miyofibrilde olduğu gibi, bütün kas lifi boyunca da açık ve koyu bantlar görülür. Bu bantlar iskelet ve kalp kasına çizgili görünüm verirler.

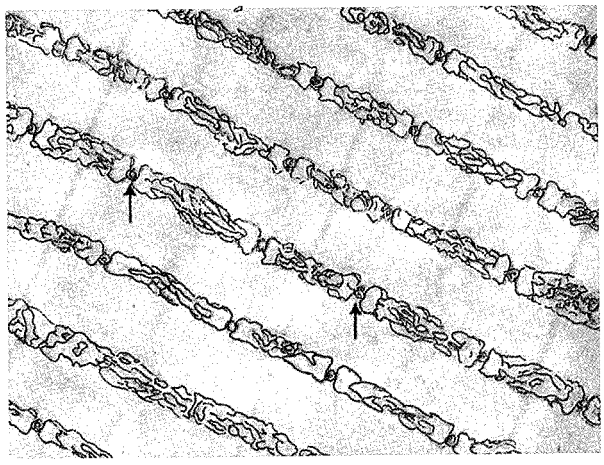
İki Z çizgisi arasında kalan miyofibril (veya tüm kas lifi) bölümüne *sarkomer* denir. Kas lifi kasıldığı zaman Şekil 6-4'ün alt kısmında gösterildiği gibi, sarkomer boyu yaklaşık 2 mikrometredir. Bu boyda aktin filamentleri miyozin filamentlerinin üzerini örter ve aktin filamentlerinin uçları birbiri üzerine gelmeye başlar. Daha sonra göreceğimiz gibi, sarkomer en büyük kasılma gücünü bu boyda oluşturabilir.

Miyozin ve Aktin Moleküllerini Bir Arada Tutan Nedir? Filamentöz Titin Molekülleri. Miyozin ve aktin filamentleri arasındaki yan yana ilişkiyi sürdürmek zordur. Bunu, *titin* adı verilen çok sayıda filamentöz molekül sağlar. Her bir titin molekülünün molekül ağırlığı 3 milyondur, bu nedenle vücuttaki en büyük protein moleküllerinden biridir. Ayrıca filamentöz olduğu için *çok esnektir*. Bu esnek titin molekülleri, miyozin ve aktin filamentlerini yerlerinde tutan bir iskelet görevi yapar. Sarkomerdeki kasılma makinası bu sayede işleyecek-



ŞEKİL 6-2

Aktin ve miyozin filamentmlerinin detaylı organizasyonunu gösteren kas miyofibrillerinin elektron mikrografı. (Fawcett DW. The Cell. Philadelphia. W.B. Saunders 1981'den.)



ŞEKİL 6-3

Miyofibrilleri çevreleyen sarkoplazmik retikulum ve miyofibrillere paralel uzanan longitudinal sistem görülmektedir. Enine kesitte lif membranının dışına uzanan ekstraselüler sıvı içeren T tübülleri de görülmektedir.(Fawcett DW. The Cell. Philadelphia. W.B. Saunders 1981'den.)

tir.Ayrıca titin moleküllerinin, sarkomerin kasılabilir bölümlerinin özellikle de miyozinin oluşumunda kalıp rolü oynadığına inanmak için nedenler de bulunmaktadır.

Sarkoplazma. Her bir kas lifinin miyofibrilleri kas lifi içinde yanyana asılı durumdadır. Miyofibriller arası boşluklar *sarkoplazma* denilen intraselüler bir sıvı ile doludur. Sarkoplazma sıvısı çok miktarda potasyum, magnezyum, fosfat ve protein yapıda enzimler içerir. Aynı zamanda myofibrillere paralel olarak çok sayıda *mitokondri* bulunur. Mitokondri tarafından üretilen adenozin trifosfat (ATP) kasılabilir miyofibrillere büyük miktarda enerji sağlar.

Sarkoplazmik Retikulum. Sarkoplazma içinde bulunan zengin endoplazmik retikuluma (Şekil 6-3) kas lifinde *sarkoplazmik retikulum* denir. Retikulumun kas kasılmasının kontrolünde oldukça önemli bir rolü vardır ve Bölüm 7'de tartışılan özel bir organizasyona sahiptir. Kas liflerinin çok hızlı kasılan tiplerinde özellikle yoğun sarkoplazmik retikulum bulunur.

Kas Kasılmasının Genel Mekanizması

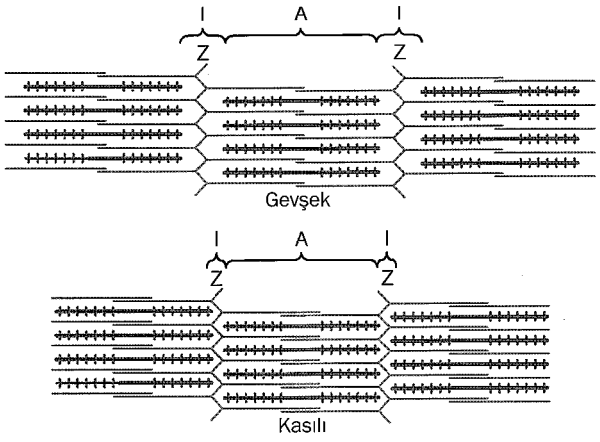
Kas kasılmasının başlangıç ve oluşum basamakları aşağıdaki sıra ile meydana gelir.

1. Aksiyon potansiyeli motor sinir boyunca kas lifindeki sonlanmasına kadar yayılır.
2. Her sinir ucundan nörotransmiter olarak az miktarda *asetilkolin* salgılanır.
3. Kas lifi membranında lokal bir alanda etki gösteren asetilkolin, membrandaki çok sayıda asetilkolin kapılı kanalları membranda yüzen protein molekülleri aracılığıyla açar.
4. Asetilkolin kapılı kanalların açılması, kas lifi membranından çok miktarda sodyum iyonunun içeri girmesini sağlar. Bu olay kas lifinde aksiyon potansiyelini başlatır.
5. Aksiyon potansiyeli sinir membranında olduğu gibi kas lifi membranı boyunca da yayılır.
6. Aksiyon potansiyeli kas lifi membranını depolarize eder ve kas lifi merkezine doğru yayılarak, sarkoplazmik retikulumda depolanmış olan kalsiyum iyonlarının büyük miktarlarda serbestlenmesine neden olur.
7. Kalsiyum iyonları, kasılma olayının esası olan filamentlerin kaymasını sağlayan, aktin ile miyozin filamentleri arasındaki çekici güçleri başlatır.
8. Bir saniyeden daha kısa bir süre sonra, kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikuluma kalsiyum membran pompası ile geri pompalanır. Yeni bir kas aksiyon potansiyeli gelinceye kadar kalsiyum iyonları burada depolanırlar; miyofibrillerden kalsiyum iyonlarının uzaklaştırılması kasılmanın sona ermesine neden olur.

Şimdi kas kasılması işleminin moleküler işleyişini tanımlayalım.

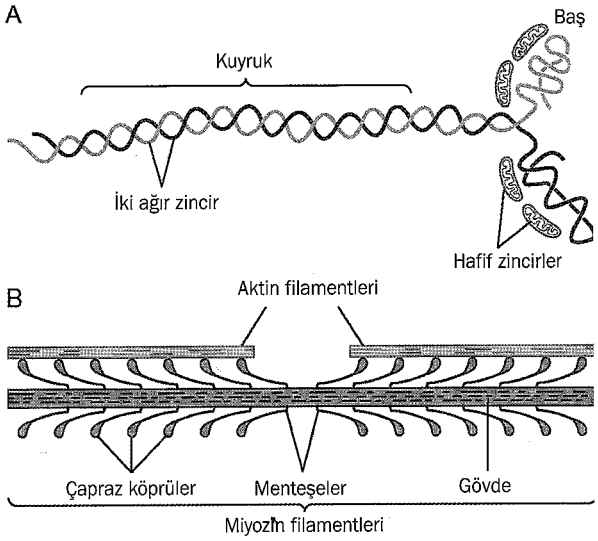
Kas Kasılmasının Moleküler Mekanizması

Kas Kasılmasının Kayan İplikçik Mekanizması. Şekil 6-4 kas kasılmasının temel mekanizmasını göstermektedir. Üstte sarkomerin gevşek durumu, altta kasılmış durumu görülmektedir. Gevşek durumda, iki ardışık Z diskinden çıkan aktin filamentlerinin uçları, belli belirsiz birbiri üstüne binmeye başlamıştır. Buna karşın kasılı durumda ise aktin filamentleri miyozin filamentleri ara-



ŞEKİL 6-4

Bir miyofibrilin gevşek ve kasılı durumları *(üstte)* aktin filamentinin *(pembe)* miyozin filamentleri *(kırmızı)* arasındaki boşluklara kaymasını ve *(altta)* Z zarlarını birbirine doğru çekmesini göstermektir.



ŞEKİL 6-5

A, Miyozin molekülü. *B*, miyozin filamentini oluşturan çok sayıda miyozin molekülü kombinasyonu. Ayrıca, çapraz köprüler ve çapraz köprü başları ile komşu aktin filamentlerinin arasındaki etkileşme görülmektedir.

sında ortaya doğru çekilmiş, dolayısıyla uçları olabilecek en yüksek oranda üstüste binmiştir. Z diskleri de, aktin filamentleri tarafından miyozin filamentlerinin uçlarına kadar çekilmiştir. Böylece kas kasılması *kayan iplikçik mekanizmasıyla* oluşur.

Aktin filamentlerini miyozin filamentleri arasında içe doğru kaydıran acaba nedir? Bunu, miyozin filamentlerinin çapraz köprüleri ile aktin filamenlerinin etkileşimi sonucunda oluşturulan mekanik güçler yaratır. İstirahat koşullarında bu güçler inhibe edilmiştir, ancak bir aksiyon potansiyelinin kas lifi membranında yayılması sarkoplazmik retikulumun kalsiyumu hızla serbestlemesine neden olur. Bu kalsiyum iyonları miyozinle aktin filamentleri arasındaki güçleri aktive eder ve kasılma başlar. Fakat, kasılma işleminin gerçekleşebilmesi için enerji de gerekir. Bu enerji ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilir, bu sırada ATP, ADP'ye dönüşür, gerekli enerjiyi serbestletir. İleriki birkaç bölümde, kasılmanın bu moleküler işlemlerinin detayları hakkında bilinenler açıklanmıştır.

Kasılabilir Filamentlerin Moleküler Özellikleri

Miyozin Filamenti. Miyozin filamenti herbirinin ağırlığı 480.000 kadar olan birçok miyozin molekülünden oluşmuştur. Şekil 6-5*A* tek bir molekülü, *B* ise miyozin filamentini oluşturan moleküllerin organizasyonunu ve bu iplikçiğin bir tarafta iki aktin filamentinin uçlarıyla etkileşimini göstermektedir.

Miyozin molekülü (Şekil 6-5*A*), herbirinin molekül ağırlığı 200.000 kadar olan iki *ağır zincir* ile molekül ağırlıkları 20.000 olan dört *hafif zincir* olmak üzere altı polipeptit zincirinden oluşur. İki ağır zincir bir çift sarmal oluşturmak üzere birbiri etrafına spiral olarak sarılır. Miyozin molekülünün bu sarmalına *kuyruk* adı verilir. Bu zincirlerden herbirinin bir ucu karşılıklı olarak kıvrılarak miyozin *başı* denilen globuler polipeptit yapıyı meydana getirir. Dolayısıyla, çift sarmal miyozin molekülünün bir ucunda iki serbest baş vardır. İki tanesi birer başa ait olmak üzere, dört hafif zincir de miyozin başının kısımlarıdır. Bu hafif zincirler kas kasılması sırasında başın fonksiyonunu kontrol etmeye yardım eder.

Miyozin filamenti 200 veya daha fazla miyozin molekülünden oluşmuştur. Bu filamentlerden birinin orta kısmı Şekil 6-5*B*'de gösterilmiştir. Miyozin molekülünün kuyrukları demet halinde toplanarak filamentin *gövdesini* oluşturmaktadır; birçok baş ise gövdeden dışarı doğru sarkmıştır. Ayrıca, her miyozin molekülünün gövde kısmı başla beraber yana doğru uzanır ve şekilde görüldüğü gibi, başı vücuttan uzatan bir *kol* oluşturur. Dışarı doğru uzanan kollar ve başlara birlikte *çapraz-köprü* denir. Her çapraz köprünün *menteşe* denilen, biri başın miyozin filamentinden ayrıldığı, diğeri iki başın kolla birleştiği yer olmak üzere iki noktası bükülebilir. Bu menteşeli kollar, başların hem miyozin filamentinin gövdesinden dışarı doğru uzaklaşmasını, hem de gövdeye doğru yaklaştırılmasını sağlar. Menteşeli başların gerçek kasılma olayına katılımları bir sonraki bölümde tartışılacaktır.

Her miyozin filamentinin toplam uzunluğu aynı olup, hemen hemen tam olarak 1,6 mikrometredir. Miyozin filamentinin tam ortasında, yaklaşık 0,2 mikrometrelik bir mesafede çapraz köprü başları yoktur, çünkü menteşeli kollar miyozin filamentinin ortasından iki ucuna doğru uzanır.

Ayrıca, miyozin filamenti kendi etrafında döner ve her çapraz köprü seti ve önceki setten 120 derece aksiyal olarak yer değiştirir. Bu durum çapraz köprülerin filamentin etrafında her yönde uzanmasını sağlar.

Miyozin Başının ATPaz Aktivitesi. Miyozin başının kas kasılması için temel olan diğer bir özelliği *ATPaz enzimi* olarak fonksiyon görmesidir. İleride göreceğimiz gibi, bu özellik başın ATP'yi yıkmasını ve ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilen enerjiyi kasılma işlemini enerjilendirmek için kullanmasını sağlar.

Aktin Filamenti. Aktin filamenti de üç protein bileşeninden oluşmuş bir komplekstir: *aktin, tropomiyozin* ve *troponin*.

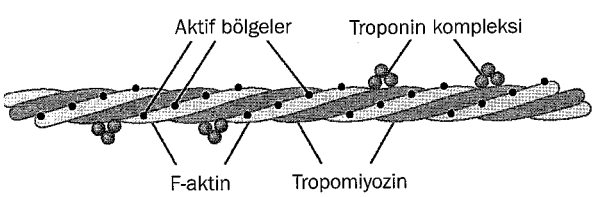
Aktin filamentinin belkemiği, Şekil 6-6'da iki açık renkli ip şeklinde gösterilen çift-sarmal *F-aktin protein molekülüdür*. İki iplik miyozin molekülündekine benzer şekilde sarmal yapar.

Çift F-aktin sarmalındaki ipliklerin her biri, molekül ağırlığı 42.000 kadar olan polimerize *G-aktin moleküllerinden* oluşmuştur. Her G-aktin molekülüne bir ADP molekülü tutunmuştur. Bu ADP moleküllerinin, kas kasılması sırasında aktin filamentlerinin miyozin filamentlerinin çapraz köprüleriyle etkileştiği aktif bölgeler olduğu düşünülmektedir. Çift sarmalın iki F-aktin ipliği üzerindeki aktif bölgeleri, aktin filamenti boyunca yaklaşık her 2.7 nanometrede bir aktif bölge bulanacak şekilde zikzak biçiminde yerleşmiştir.

Her aktin filamenti yaklaşık 1 mikrometre uzunluğundadır. Şekil 6-4'de görüldüğü gibi, aktin filamentlerinin tabanları Z disklerinin içine kuvvetle yerleşirken, diğer uçlar her iki yönde miyozin molekülleri arasındaki boşluklara doğru uzanırlar.

Trompomiyozin Molekülleri. Aktin filamentleri *tropomiyozin* denen farklı bir proteini de içerir. Her tropomiyozin molekülünün molekül ağırlığı 70.000 ve uzunluğu 40 nanometredir. Bu moleküller F-aktin sarmalının kenarları etrafına spiral olarak sarılmıştır. Dinlenme durumunda tropomiyozin molekülleri aktin ipliklerinin aktif bölgelerini kapatır, dolayısıyla aktin ile miyozin arasında kasılmaya neden olacak çekimi engeller.

Troponin ve Kas Kasılmasındaki Rolü. Tropomiyozin molekülünün bir ucuna tutunmuş *troponin* denilen bir başka protein daha vardır. Troponin gerçekte, herbiri kas kasılmasının kontrolünde özgül bir rol oynayan, zayıf bağlı üç protein altbiriminden oluşmuş bir komplekstir. Altbirimlerden biri (troponin I) aktin için, diğeri (troponin T) tropomiyozin için, üçüncü (troponin C) ise kalsiyum iyonları için kuvvetli afiniteye sahiptir. Bu kompleksin tropomiyozini aktine bağladığı düşünülür. Troponinin kalsiyum iyonlarına kuvvetli afinitesinin, sonraki bölümde açıklandığı gibi, kasılma işlemini başlattığına inanılır.



ŞEKİL 6-6

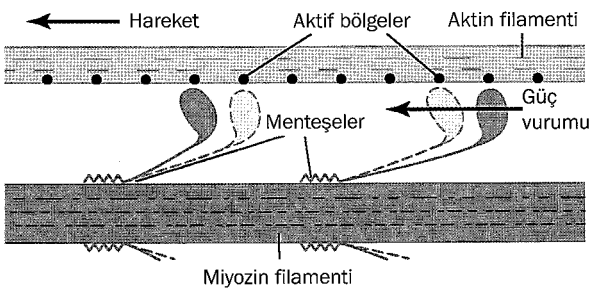
İki helikal *F-aktin* ipliğinden oluşan aktin filamenti ve aktin iplikleri arasındaki oluklara yerleşmiş *tropomiyozin* molekülleri. Her tropomiyozin molekülünün bir ucuna kasılmayı başlatan *troponin* kompleksi tutunmuştur.

Bir Miyozin, İki Aktin Filamenti ve Kalsiyum İyonlarının Kasılmayı Sağlayan Etkileşimi

Aktin Filamentlerinin Troponin-Tropomiyozin Kompleksi ile İnhibisyonu; Kalsiyum İyonlarıyla Aktivasyon. Troponin-tropomiyozin kompleksi olmadığı zaman saf aktin filamenti, miyofibrilde bol miktarda bulunan magnezyum iyonları ve ATP varlığında, hemen miyozin moleküllerinin başlarına kuvvetle bağlanır. Troponin-tropomiyozin kompleksi aktin filamentine eklenirse, aktin ile miyozin arasında bağlanma oluşmaz. Dolayısıyla gevşek kasta normal aktin filamentlerindeki aktif bölgelerin troponin-tropomiyozin kompleksi tarafından inhibe edildiği veya kapatıldığı düşünülür. Ayrıca, bölgeler kasılma için miyozin filamentlerinin başlarına tutunamaz. Kasılma olmadan önce troponin-tropomiyozin kompleksinin inhibitör etkisi engellenmelidir.

Bu durum, kalsiyum iyonlarının rolünü gündeme getirir. Büyük miktarda kalsiyum iyonlarının varlığında, troponin-tropomiyozin'in aktin filamentlerine inhibitör etkisi baskılanır. Bunun mekanizması bilinmemekle birlikte şöyle düşünülmektedir: Kalsiyum iyonları, her biri 4 kalsiyum iyonuna kuvvetle bağlanabilen troponin C molekülleri ile birleştiğinde, troponin kompleksi biçim değişikliğine uğrar ve tropomiyozin molekülüne uyguladığı kuvvetle onu iki aktin ipliği arasındaki oluğa çeker. Aktinin aktif bölgeleri "açığa çıkar" ve kasılma gerçekleşebilir. Bu hipotetik bir mekanizma olsa da, tropomiyozin-troponin kompleksi ile aktin arasındaki normal ilişkinin kalsiyum iyonları ile değiştiği ve bu durumun kasılmaya neden olduğu vurgulanmaktadır.

"Aktif" Aktin Filamenti İle Miyozin Çapraz Köprüleri Arasındaki Etkileşme-Kasılmanın "Boyunca Yürüme" Teorisi. Aktin filamenti kalsiyum iyonları ile aktive olur olmaz, miyozin filamentinin çapraz köprü başları aktin filamentinin aktif bölgelerine çekilir ve bu bir yolla kasılmaya neden olur. Hala kısmen teorik olsa da, çapraz köprülerle aktin arasındaki etkileşimin kasılmaya neden olduğu bu



ŞEKİL 6-7

Kas kasılmasında "boyunca yürüme" mekanizması.

işlemi destekleyen birçok kanıt vardır ve buna kasılmanın "boyunca yürüme" (veya *dişli çark*) teorisi denir.

Şekil 6-7 kasılma için varsayılan "boyunca yürüme" mekanizmasını göstermektedir. Bu şekil iki çapraz köprü başının aktin filamentinin aktif bölgeleri ile birleşmesi ve ayrılmasını göstermektedir. Başın bir aktif bölgeye tutunmasının, baş ile çapraz köprü kolu arasındaki intramoleküler güçlerde belirgin değişikliğe neden olduğu kabul edilmektedir. Kuvvetlerdeki bu yeni düzenlenme, başın kola doğru eğilmesine ve aktin filamentlerini beraberinde çekmesine neden olur. Başın eğilmesine *güç vurumu* denir. Eğilmeden hemen sonra, baş otomatik olarak aktif bölgeden uzaklaşır ve normal düşey doğrultusuna döner. Bu pozisyonda, aktin filamentinde daha ilerideki yeni bir aktif bölgeyle birleşir; yeni bir güç vurumu yapmak için yeniden eğilir ve aktin filamenti diğer adıma geçer. Dolayısıyla, çapraz köprü başlarının ileri geri eğilerek aktin filamenti boyunca adım adım yürümesi, aktin filamentlerinin uçlarını miyozin filamentinin ortasına doğru çeker.

Çapraz köprülerin her birinin bağımsız olarak davrandığına, tutunma ve çekmesinin devamlı fakat rastlantısal olduğuna inanılır. Dolayısıyla, herhangi bir zamanda aktin filamentine dokunmakta olan çapraz köprü sayısı ne kadar fazla ise, teorik olarak kasılma gücü de o kadar fazla olur.

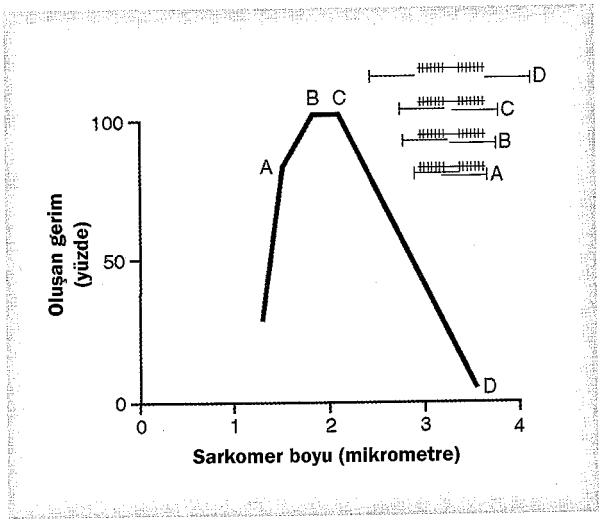
Kasılma İçin Enerji Kaynağı Olarak ATP-Miyozin Başının Hareketindeki Kimyasal Olaylar. Kas kasıldığında bir iş yapılır ve enerji gerekir. Kasılma işlemi sırasında büyük miktarda ATP, ADP'ye yıkılır. Kas tarafından yapılan iş ne kadar büyükse, yıkılan ATP miktarı da o kadar fazladır, buna *Fenn etkisi* denir. Bu olaylar dizisinin şu şekilde oluştuğu düşünülmektedir:

1. Kasılma başlamadan önce, çapraz köprü başları ATP ile bağlanır. Miyozin başının ATPaz aktivitesi ile ATP hemen yıkılır, fakat yıkım ürünleri olan ADP ve fosfat iyonları başa bağlı kalır. Bu durumda başın biçimi dikey olarak aktin filamentine doğru uzanmakla birlikte henüz aktine bağlanmamıştır.
2. Troponin-tropomiyozin kompleksine kalsiyum iyonu bağlanınca, aktin filamenti üzerindeki aktif bölgeler açılır ve miyozin başları Şekil 6-7'de görüldüğü gibi buralara bağlanır.
3. Çapraz köprü başının aktin filamentinin aktif bölgesine bağlanması, başın biçimsel değişikliğe uğrayarak çapraz köprünün koluna doğru eğilmesine neden olur. Bu, aktin filamentini çekmek için *güç vurumu* sağlar. Güç vurumunu aktive eden enerji "kurulmuş yay" gibi daha önce ATP molekülünün yıkılması sırasında depolanmıştır.
4. Çapraz köprünün başı eğildiği zaman, bağlı halde bulunan ADP ve Pi salınır ve buraya yeni bir ATP molekülü bağlanır. ATP molekülünün bağlanması başın aktinden ayrılmasına neden olur.
5. Baş aktinden ayrıldıktan sonra yeni bir ATP molekülü yıkılır. Açığa çıkan enerji başı dikey pozisyonunda yeni bir güç vurumu döngüsüne başlamak üzere "hazır" hale getirir.
6. Daha sonra, yıkılmış ATP'den sağladığı depo enerjisi ile hazırlanmış baş, yeni bir aktif aktin filamenti bölgesi ile bağlandığı zaman yeniden güç vurumu yapar.

Dolayısıyla, aktin filamenti Z membranını miyozin filamentinin uçlarına çekinceye kadar veya kastaki yük daha fazla çekimin mümkün olmayacağı duruma gelene kadar işlem tekrar tekrar gerçekleşir.

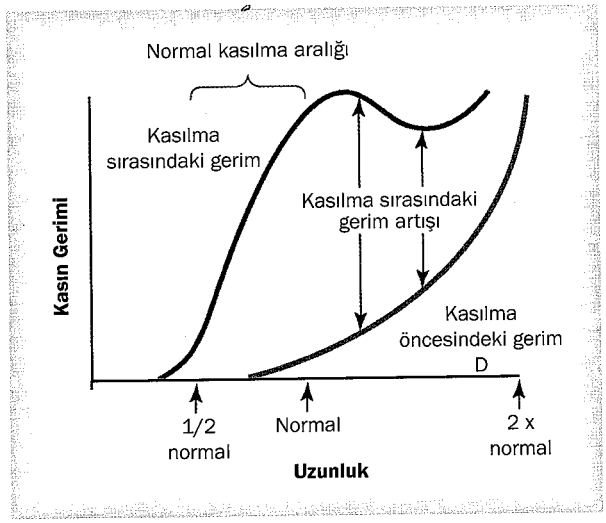
Aktin ve Miyozin Filamentinin Üstüste Binme Derecesinin Kasılan Kasta Gelişen Gerim Üzerine Etkisi

Şekil 6-8 sarkomer boyu ve miyozin-aktin filamentinin üstüste binme derecesinin, kasılan kas lifi tarafından oluşturulan aktif gerime etkisini göstermektedir. Sağda miyozin ve aktin filamentlerinin farklı sarkomer boylarındaki üstüste binme dereceleri siyah renkte görülmektedir. Şekildeki D noktasında aktin filamenti üstüste binmeden miyozin filamentinin uçlarına kadar çekilmiştir. Bu noktada aktif kas tarafından oluşturulan gerim sıfırdır. Daha sonra sarkomer kısaldıkça ve aktin filamenti miyozin filamentiyle üstüste bindikçe, sarkomer boyu yaklaşık 2,2 mikrometreye düşene kadar gerim giderek artar. Bu noktada, aktin filamenti miyozin filamentinin bütün çapraz köprüleriyle üstüste binmiştir fakat henüz miyozin filamentinin ortasına ulaşmamıştır. Daha ileriki kısalmalarda, sarkomer bo-



ŞEKİL 6-8

Boyu 2,0 - 2,2 mikrometre iken en üst derecede kasılma gücü gösteren bir sarkomer için boy-gerim şekli. Sağ üstte A noktasından D noktasına kadar değişik sarkomer uzunluklarında aktin ve miyozin filamentlerinin göreceli pozisyonları görülmektedir. (Gordon, Huxley ve Julian: The lenght-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibres. J. Physiol., 171: 28P, 1964'den modifiye edilmiştir.)



ŞEKİL 6-9

Kas kasılması öncesinde ve kasılma sırasında kas boyunun kasılma gücü ile ilişkisi.

yu 2, mikrometre olana kadar (B noktası), tam gerim devam eder. Bu noktada iki aktin filamentinin uçları birbirinin ve miyozin filamentlerinin üstüne binmeye başlar. Sarkomer boyu 2, mikrometreden 1,65 mikrometreye doğru düştükçe, A noktasında, kasılma gücü düşer. Bu noktada sarkomerin iki Z diski miyozin filamentlerinin uçlarına dayanır. Daha sonra, sarkomer boyunu kısaltan kasılma devam ettikçe, miyozin filamentlerinin uçları bükülür ve şekilde görüldüğü gibi kasılma gücü sıfıra yaklaşır, şimdi kas en kısa uzunluğunda kasılıdır.

Sağlam Bütün Kasta Kas Boyunun Kasılma Gücüne Etkisi. Şekil 6-9'daki üst eğri Şekil 6-8'dekine benzemektedir, fakat tek kas lifi yerine sağlam, bütün bir kası göstermektedir. Bütün halindeki kasın içinde çok miktarda bağ dokusu vardır; ayrıca kasın değişik kısımlarındaki sarkomerlerin birlikte kasılmaları gerekmez. Dolayısıyla, eğri, tek kas lifi için gösterilenden farklı boyutlara sahip olmakla birlikte biçimi *normal kasılma aralığındaki* eğri ile aynı genel şekli sergiler (Şekil 6-9).

Şekil 6-9'da kas istirahat boyunda iken yani sarkomer boyu yaklaşık 2 mikrometre iken, uyarıldığında en yüksek kasılma gücü ile kasılır. *Aktif gerim olarak* adlandırılan kasılma esnasında oluşan gerim artışı, kas normal boyunun üstünde gerildiği zaman - sarkomer boyu 2,2 mikrometreden büyük olduğunda-düşer. Bu durum, şekilde ok boyunda kısalma ile gösterilmiştir.

Kasılma Hızının Yükle İlişkisi

Kas yüke karşı olmadığı zaman oldukça hızlı kasılır, normal bir kas yaklaşık 0,1 saniyede tam kasılma durumuna geçer. Yük uygulandığında, Şekil 6-10'da görüldüğü gibi, yük arttıkça kasılma hızı azalır. Yük kasın oluşturabileceği maksimum kuvvete çıktığı zaman kasılma hızı sıfır olur ve kas lifi uyarılsa da hiç kasılma meydana gelmez.

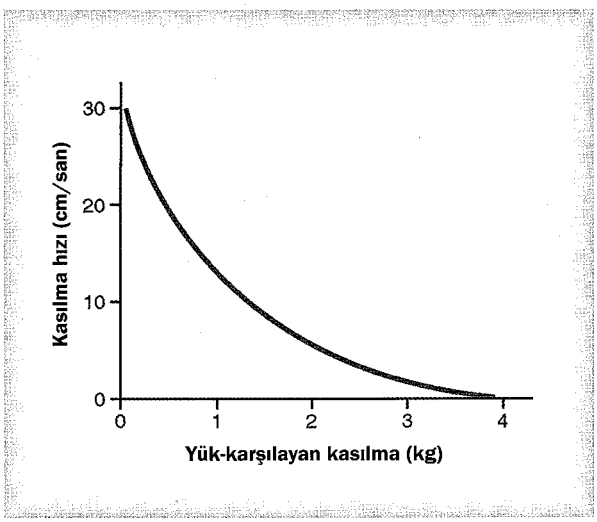
Yükle kasılma hızının azalmasının nedeni, kasılan kastaki yükün kas kasılması sırasında gelişen kasıcı güce zıt yönde etki yapmasıdır. Dolayısıyla kısalma hızını oluşturacak net kuvvet azalır.

Kas Kasılmasının Enerji Kullanım Özellikleri

Kas Kasılması Sırasında Yapılan İş

Kas bir yüke karşı kasıldığında *iş* yapar. Bu, *enerjinin* kastan, dış yüke transfer edildiği anlamına gelir, örneğin bir cismi daha yükseğe kaldırmak veya harekete karşı direnci yenmek gibi.

İş matematiksel olarak şu denklemle tanımlanır:



ŞEKİL 6-10

Sekiz santimetre boyunda ve 1 santimetre kare çapında bir iskelet kasında yükün kasılma hızı ile ilişkisi.

$$W = L \times D$$

Denklemde W yapılan iş, L yük ve D yüke karşı hareket mesafesidir. İşi gerçekleştirmek için gerekli enerji, bir sonraki bölümde tanımlandığı gibi, kasılma sırasında kas hücrelerinde meydana gelen kimyasal reaksiyonlardan elde edilir.

Kas Kasılması İçin Enerji Kaynakları

Kas kasılması ATP'den elde edilen enerjiye bağlıdır.Bu enerjinin çoğu çapraz köprülerin aktin filamentlerini çektiği, boyunca yürüme mekanizmasını gerçekleştirmek için gereklidir, fakat az miktarı (1) kasılmadan sonra kalsiyumu sarkoplazmadan sarkoplazmik retikuluma pompalamak ve (2) aksiyon potansiyelinin yayılması için uygun iyonik ortamı devam ettirmek üzere kas lifi membranında sodyum ve potasyum iyonlarını pompalamak için kullanılır.

Kas lifinde mevcut olan yaklaşık 4 milimolarlık ATP konsantrasyonu, tam kasılmayı ancak 1-2 saniye sürdürebilir. Bölüm 2'de anlatıldığı gibi, ATP ADP'ye ayrıldıktan sonra, kasın kasılmasının sürdürülmesi için, ADP saniyenin bölümleri içinde yeni ATP oluşturmak üzere refosforile edilir. Bu refosforilasyon için çok sayıda enerji kaynağı vardır.

ATP'yi yeniden oluşturmak için kullanılan ilk enerji kaynağı ATP'ye benzer bir yüksek enerjili fosfat bağı taşıyan *fosfokreatindir*. Fosfokreatinin yüksek enerjili fosfat bağı, Bölüm 67 ve 72'de daha ayrıntılı tartışıldığı gibi, ATP'dekinden biraz daha yüksek miktarda serbest enerjiye sahiptir. Fosfokreatinin yıkılması ile açığa çıkan enerji, bir fosfat iyonunun ADP'ye bağlanmasını ve yeni ATP oluşturulmasını sağlar. Bununla birlikte, total fosfokreatin miktarı da çok az olup, ATP miktarının ancak 5 katı kadardır. Dolayısıyla kasta depolanmış ATP ve fosfokreatinin toplam enerjisi, maksimal kas kasılmasını sadece 5-8 saniye sürdürebilir.

ATP ve fosfokreatini yeniden oluşturmak için kullanılan ikinci önemli enerji kaynağı, kas hücrelerinde depolanmış olan *glikojenin* glikolizidir. Glikojenin pirüvik asit ve laktik asite hızlı yıkımı sonucunda açığa çıkan enerji ADP'yi ATP'ye dönüştürür. ATP daha sonra direkt olarak kas kasılmasını enerjilendirmek veya fosfokreatin depolarını yeniden oluşturmak için kullanılır.

Bu "glikoliz" mekanizması iki açıdan önemlidir. Birincisi, glikolitik reaksiyonlar oksijen olmasa da meydana gelir, dolayısıyla oksijen sağlanamadığı zaman da kas kasılması kısa süre devam ettirilebilir. İkincisi, glikolitik işlemle, hücresel besinlerin oksijenle reaksiyona girmesinden yaklaşık ikibuçuk kat daha hızlı ATP oluşur. Ancak, kas hücresinde çok fazla glikoliz ürünü birikmesi nedeniyle, glikoliz tek başına maksimum kas kasılmasını ancak 1 dakika kadar sürdürebilir.

Üçüncü ve son enerji kaynağı *oksidatif metabolizmadır*. Bu, oksijenin glikoliz son ürünleri ve çeşitli hücresel besin maddeleri ile birleşerek ATP oluşturması demektir. Kas tarafından uzun süreli kasılmada kullanılan enerjinin yüzde 95'inden fazlası bu kaynaktan elde edilir. Kullanılan besin maddeleri karbonhidratlar, yağlar ve proteindir. Birçok saat süren çok uzun süreli maksimal kas aktivitesinde enerjinin büyük kısmı yağlardan elde edilir. Ancak, 2- 4 saat süren periyodlarda enerjinin en az yarısı depolanmış karbonhidratlardan gelir.

Bu enerji kullanım süreçlerinin detaylı mekanizmaları Bölüm 67-72'de tartışılmıştır. Ayrıca, enerji salan farklı mekanizmaların değişik spor dallarındaki önemi Bölüm 84'de spor fizyolojisinde anlatılmıştır.

Kas Kasılmasının Verimliliği. Bir makina veya motorun verimliliği enerji girdisinin ısı yerine işe çevrilen yüzdesi olarak hesaplanır. En iyi koşullarda bile kasta giriş enerjisinin (besinlerdeki kimyasal enerji) yüzde 25'den azı işe çevrilebilir, gerisi ısıya dönüşür. Bu düşük verimliliğin nedeni, besin maddelerindeki enerjinin yaklaşık yarısının ATP oluşumu sırasında kaybedilmesidir. Bu durumda bile, ATP'deki enerjinin sadece % 40-45'i daha sonra işe çevrilebilir.

Kas ancak orta hızda kasıldığı zaman maksimum verim elde edilebilir. Kas yavaşça veya herhangibir hareket olmaksızın kasılırsa, iş yapılmamasına veya az iş yapılmasına rağmen küçük miktarlarda ısı açığa çıkar. Bu suretle verimlilik sıfıra kadar iner. Diğer taraftan kasılma çok hızlı ise, enerjinin büyük kısmı kastaki visköz sürtünmeyi yenmek için kullanılır, bu da kasılmanın verimliliğini azaltır. Basitçe, maksimum verimlilik, kasılma hızı maksimumun yaklaşık %30'unda iken meydana gelir.

Tüm Kasın Kasılma Özellikleri

Kas kasılmasının birçok özelliği tek bir *kas sarsısı* incelenerek anlaşılabilir. Bunun için bir kasın siniri elektriksel olarak uyarılarak veya kasın kendisine kısa süreli elektriksel uyarı verilerek saniyenin bölümleri içinde sonlanan tek, ani bir kasılma oluşturulur.

İzotonik ve İzometrik Kasılma. Kasın kısalmadan kasılmasına *izometrik*, kastaki gerim sabit kalıp kısalarak kasılmasına *izotonik* kasılma denir. İki tip kas kasılmasını kaydeden sistemler Şekil 6-11'de gösterilmiştir.

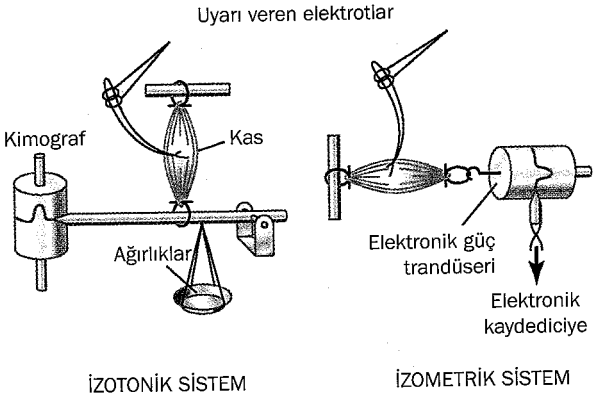
Şekil 6-11'in sağında görüldüğü gibi, izometrik sistemde kas bir kuvvet transdüserine karşı boyunu kısaltmadan kasılır. Aynı şeklin solunda bir kefede ağırlık taşıyan kas olarak gösterilen izotonik sistemde ise, kas sabit bir yüke karşı kısalır; izotonik kasılmanın özellikleri kasın karşısında çalıştığı yüke olduğu kadar yükün eylemsizliğine de bağlıdır. İzometrik sistem ise kasın kasılma kuvvetindeki değişiklikleri tam manasıyla kaydeder. Dolayısıyla, izometrik sistem çoğunukla değişik kas tiplerinin fonksiyonel özellikleri karşılaştırılırken kullanılır.

Farklı Kaslardan Kaydedilen İzometrik Sarsıların Özellikleri. Vücutta orta kulakta bulunan sadece birkaç milimetre uzunluk ve yaklaşık bir milimetre çapındaki çok küçük stapedius kasından, ondan yarım milyon kat büyüklükteki kuadriseps kasına kadar çok farklı boyutlarda iskelet kası vardır. Ayrıca, lif çapları 10 mikrometre kadar küçük, 80 mikrometre kadar büyük olabilir. Buna bağlı olarak, kas kasılmasının enerji kullanımı kastan kasa büyük değişiklikler gösterir. Kas kasılmasının özellikleri de kaslar arasında farklılık gösterir.

Şekil 6-12 üç tip iskelet kasının izometrik kasılmalarını göstermektedir: *izometrik* kasılma süresi 1/40 saniyeden az olan oküler kas; kasılma süresi yaklaşık 1/15 saniye olan gastroknemius kası; ve kasılma süresi 1/3 saniye kadar olan soleus kası. İlginçtir ki, bu kasılma süreleri kasların fonksiyonuna uygundur. Gözlerin belli bir objede fiksasyonunu devam ettirmek için oküler hareketler çok hızlı olmalıdır. Gastroknemius kası koşma ve zıplamada ekstremite hareketlerinde yeterli hızı sağlamak için orta derecede hızlı kasılmalıdır. Soleus kası ise vücudun yerçekimine karşı devamlı desteklenmesi için yavaş kasılır.

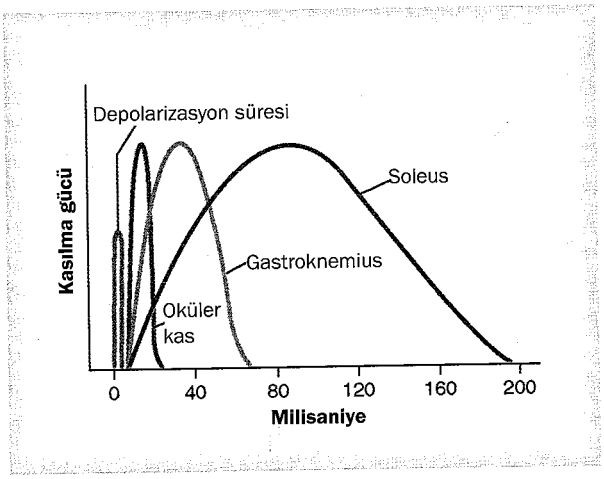
Hızlı ve Yavaş Lifler. Bölüm 84'de spor fizyolojisinde daha geniş tartışıldığı gibi, vücudun her kası *hızlı* ve *yavaş* liflerin bir karışımından oluşmuştur. Ayrıca bu iki uç arasında değişen lifler de vardır. Hızlı reaksiyon veren kaslar başlıca hızlı lifler ve çok az sayıda yavaş liflerden oluşmuştur. Tersine, yavaş fakat uzun süre kasılarak yanıt veren kaslar başlıca yavaş liflerden oluşmuştur. Bu iki lif tipi arasındaki farklar şunlardır:

Hızlı lifler. (1) Daha büyük kasılma gücü için daha büyük lifler. (2) Kasılmayı başlatmak üzere hızlı kalsiyum serbestlemesi için yaygın sarkoplazmik retikulum. (3) Glikolitik işlemle hızlı enerji sağlamak için çok miktarda glikolitik enzimler. (4) Oksidatif metabolizma ikinci derecede önemli olduğu için daha az kan akımı. (5) Yine oksidatif



ŞEKİL 6-11

İzotonik ve izometrik kayıt sistemleri.

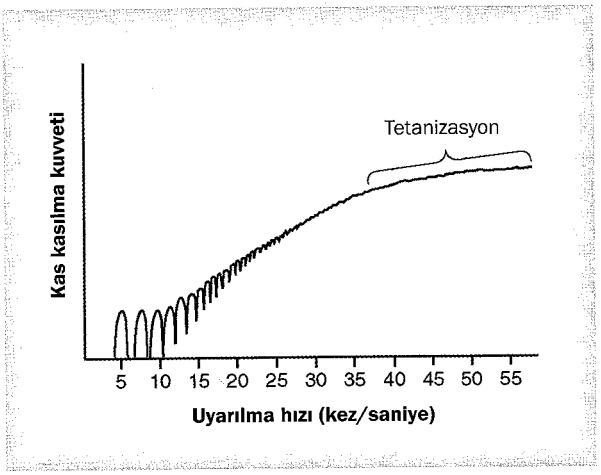


ŞEKİL 6-12

Çeşitli memeli kas tiplerinin izometrik kasılma süreleri, aksiyon potansiyeli (depolarizasyon) ile kas kasılması arasındaki latent dönemi göstermektedir.

metabolizma ikincil olduğundan daha az sayıda mitokondri.

Yavaş lifler. (1) Daha küçük lifler. (2) Daha küçük sinir lifleri ile inervasyon. (3) Daha fazla oksijen sağlamak için daha gelişkin kan damarı sistemi ve kapillerler. (4) Yüksek düzeydeki oksidatif metabolizmayı desteklemek için çok sayıda mitokondri. (5) Lifler bol miktarda, eritrositlerdeki hemoglobine benzer şekilde demir içeren bir protein olan miyoglobin içerir. Miyoglobin oksijenle birleşir, onu ihtiyaç oluncaya kadar depolar ve mitokondriye oksijen taşınmasını büyük miktarda hızlandırır. Miyoglobin nedeniyle yavaş kas kırmızımsı görünür ve *kırmızı kas* adı verilir. Hızlı kas, kırmızı miyoglobin eksikliği sebebiyle *beyaz kas* adını alır.



ŞEKİL 6-13

Frekans sumasyonu ve tetanizasyon.

İskelet Kasının Kasılma Mekanikleri

Motor Ünite. Medulla spinalisi terkeden her motor nöron, sayısı kasın tipine bağlı olmak üzere, birçok kas lifini inerve eder. Bir motor sinir lifi tarafından inerve edilen kas liflerinin tümüne *motor ünite* denir. Genelde, kontrolünün hassas yapılması gereken ve hızlı reaksiyon veren küçük kaslarda, herbir motor ünitede birkaç kas lifi (örneğin, bazı laringeal kaslarda herbir motor ünitede iki veya üç kas lifi) vardır. Diğer taraftan, soleus kası gibi çok ince kontrol gerektirmeyen büyük kaslarda, bir motor ünitede birkaç yüz kas lifi bulunabilir. Vücuttaki bütün kaslar için ortalama bir sayı söylemek güçse de, bir motor üniteye yaklaşık 80 ile 100 arası kas lifi düşmesi iyi bir tahmin olabilir.

Her motor ünitedeki kas lifleri bir kasta tamamen biraraya toplanmamıştır, onun yerine 3-15 liflik mikrodemetler halinde öbür motor ünitelerin üstüne binerler. Bu içiçe geçme motor ünitelerin tamamen ayrı segmentler halinde hareket etmesi yerine birbirini destekleyecek şekilde kasılmasını sağlar.

Değişik Güçte Kas Kasılmaları-Güç Sumasyonu. *Sumasyon*, tek tek sarsıların birleşerek kasın kasılma şiddetini artırması demektir. Sumasyon iki yolla meydana gelir: (1) eşzamanlı kasılan motor ünitelerin sayısını artırarak (multipl lif sumasyonu), (2) kasılma frekansını artırarak (*frekans sumasyonu*) ve bu da *tetanizasyona* neden olabilir.

Çok Sayıda Lif Sumasyonu. Merkezi sinir sistemi kas kasılması için zayıf bir sinyal gönderdiği zaman, önce küçük motor üniteler uyarılırlar. Sinyalin gücü arttıkça, giderek daha büyük motor üniteler uyarılmaya başlar. En büyük motor üniteler en küçüklere kıyasla 50 kat fazla kasılma gücüne sahiptir. *Boyut prensibi* denilen bu özellik önemlidir, çünkü kasılmaların basamak halinde oluşması, büyük güç gerektiğinde kas kuvvetinin dereceli olarak artmasını sağlar. Boyut prensibinin nedeni, daha küçük motor ünitelerin küçük motor sinir lifleri tarafından yönetilmesi ve medulla spinalisteki küçük motonöronların uyarılabilirliklerinin büyük olanlardan fazla olmasıdır, dolayısıyla doğal olarak ilk önce onlar uyarılır.

Çok sayıda lif sumasyonunun diğer bir önemli özelliği farklı motor ünitelerin medulla spinalis tarafından eşzamanlı olmayacak şekilde yönetilmesidir. Dolayısıyla, kasılma motor üniteler arasında birbirinin yerini alacak şekilde oluşur ve böylece düşük frekanstaki sinir sinyallerinde bile düzgün kasılmalar olur.

Frekans Sumasyonu ve Tetanizasyon. Şekil 6-13 frekans sumasyonu ve tetanizasyonun prensiplerini göstermektedir. Solda düşük frekanslı uyarılmada birbiri ardına oluşan tek sarsılar gösterilmiştir. Daha sonra frekans artarken her yeni kasılmanın bir öncekinin üstüne bindiği bir noktaya ulaşılır. Sonuçta ikinci kasılma kısmen birinciye eklenir, toplam kasılma gücü frekansla birlikte giderek artar. Frekans belli bir kritik değere ulaştığında, ardıl kasılmalar o kadar hızlıdır ki, gerçekten birbiriyle kaynaşır ve şekilde görüldüğü gibi kasılma tamamen düzgün ve devamlı olur. Buna *tetanizasyon* denir. Kasılma gücü maksimumuna ulaştıktan sonra frekansın daha fazla artması kasılma gücünü artırmaz. Aksiyon potansiyelleri arasında bile kas sarkoplazmasında yeterince kalsiyum iyonu bulunduğu için, kasılma hali aksiyon potansiyelleri arasında gevşemeye izin vermeden devam eder.

En Yüksek Kasılma Gücü. Normal uzunluktaki bir kasın en yüksek tetanik kasılma gücü, kasın santimetre karesine 3-4 kilogram, kadardır. Kuadriseps kasının alanı, 100 cm kadar olabildiğine göre, patella tendonuna 300-400 kg gerim uygulayabilir. Dolayısıyla, kasların bazen nasıl tendolarını kemikteki bağlantılarından koparabilecekleri anlaşılabilir.

Kasılmanın Başlangıcında Kas Gücündeki Değişiklikler-Merdiven Etkisi (Treppe). Bir kas uzun bir istirahat döneminden sonra kasılmaya başladığı zaman, başlangıçtaki kasılma

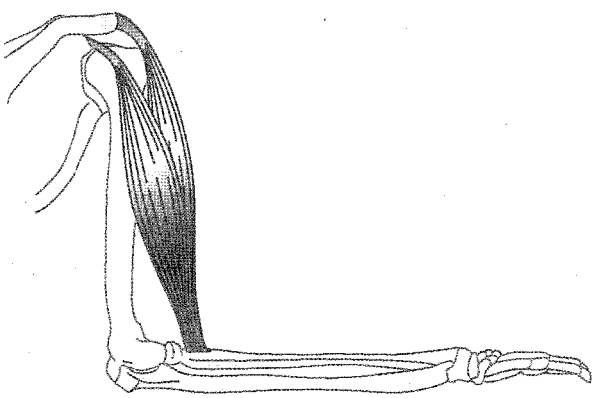
gücü 10-50 sarsı sonraki gücünün ancak yarısı kadar olabilir. Bu demektir ki, kasılma gücü bir platoya kadar giderek artar, bu fenomene *merdiven etkisi* veya *treppe* denir.

Merdiven etkisinin bütün olası nedenleri henüz bilinmese de, başlıca her aksiyon potansiyeli ile sarkoplazmik retikulumdan sitozole daha fazla kalsiyum iyonlarının salınması ve hemen geri alınamaması nedeniyle sitozoldeki kalsiyum iyonlarının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İskelet Kas Tonusu. Kaslar istirahatte iken bile, genellikle belli bir miktar gerimleri vardır. Buna *kas tonusu* denir. İskelet kas lifleri aksiyon potansiyeli ile uyarılmadığı zaman kasılmadığından, kas tonusu tamamen medulla spinalisten gelen düşük hızda sinir impulslarına bağlıdır. Bu, kısmen beyinden uygun ön boynuz motonöronlarına taşınan impulslarla, kısmen de kasın içinde yerleşik kas iğciklerinden kaynaklanan uyarılarla kontrol edilir. Bunlar Bölüm 54'de kas iğciği ve medulla spinalis fonksiyonu ilişkisinde tartışılmıştır.

Kas Yorgunluğu. Kasın uzun süre ve kuvvetli kasılmasının kas yorgunluğu durumuna neden olduğu bilinmektedir. Atletlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kas yorgunluğu doğrudan kas glikojeninin tükenme hızı ile orantılıdır. Dolayısıyla kas yorgunluğu, kas liflerinin kasılma ve metabolizma süreçlerinin aynı iş verimini sürdürememesinden kaynaklanabilir. Araştırmalar uzun süreli motor aktiviteden sonra sinir-kas kavşağından sinir sinyallerinin iletiminin (bkz. Bölüm 7) azaldığını, bunun da kas kasılmasını zayıflattığını göstermiştir. Kasılan kastan geçen kan akımının kesilmesi de, özellikle oksijensizlik ve besin sağlanamaması nedeniyle, 1-2 dakika içinde tam kas yorgunluğuna neden olur.

Vücudun Kaldıraç Sistemleri. Kaslar kemiğe bağlandıkları noktalara gerim uygulayarak iş görür ve buna bağlı olarak kemikler çeşitli tipte kaldıraç sistemleri oluşturur. Şekil 6-14 biseps kası tarafından önkolu kaldırmak üzere aktive edilen kaldıraç sistemini göstermektedir. Büyük biseps kasının yaklaşık 40 santimetre karelik alana sahip olduğunu düşünürsek, maksimum kasılma gücü yaklaşık 135 kg. olacaktır. Önkol üstkolla doğru açıda iken, biseps tendonunun bağlantısı dirsekte dayanma noktasının yaklaşık 5 cm önündedir ve önkol kaldıracının toplam uzunluğu 35 cm kadardır. Dolayısıyla, bisepsin eldeki kaldırma gücü 135 kg.'ın ancak yedide biri veya 20 kg. kadar olacaktır. Kol tamamen uzatıldığı zaman, bisepsin tutunma noktası dayanma noktasına 5 cm'den daha az yakındır ve bu durumda önkolun ileri doğru getirilebilme gücü 20 kg.'dan çok daha az olur.



ŞEKİL 6-14

Biseps kası ile aktive edilen kaldıraç sistemi.

Vücudun kaldıraç sistemlerinin analizi kısaca şu bilgilere bağlıdır; (1) kasın yapıştığı noktalar, (2) bunların kaldıracın dayanma noktasından uzaklıkları, (3) kaldıraç kolunun uzunluğu ve (4) kaldıracın pozisyonu. Vücutta çeşitli tipte hareketler yapılır, bunların bir kısmı büyük güç isterken bir kısmı için hareket genişliği önemlidir. Buna bağlı olarak kas tipleri de çeşitlidir; bazıları uzundur ve boylarını çok kısaltabilir, bazıları ise kısadır fakat geniş enine kesite sahiptir ve kısa mesafede oldukça şiddetli kasılmalar sağlarlar.Çeşitli kas tiplerinin, kaldıraç sistemlerinin ve hareketlerinin incelenmesine *kineziyoloji* denir ve insan fizyoanatomisinin önemli bir konusudur.

Bir Eklemin Karşı Tarafındaki Agonist ve Antagonist Kasların Kasılması ile Bir Vücut Parçasının "Pozisyonlandırılması"– Antagonist Kasların "Koaktivasyonu". Hemen hemen bütün vücut hareketleri eklemin zıt taraflarındaki agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kasılmalarıyla oluşturulur. Buna agonist ve antagonist kasların *koaktivasyonu* denir ve beyin ile medulla spinalisin motor kontrol merkezleri ile kontrol edilir.

Bacak veya kol gibi vücut parçalarının pozisyonu antagonist kas setlerinin göreceli kasılma dereceleri ile belirlenir. Örneğin, bir kol veya bacağın ortalama bir pozisyona yerleştirilebilmesi için agonist ve antagonist kaslar eşit olarak uyarılırlar. Uzatılmış kasın kısalmış kastan daha güçlü kasıldığını hatırlayalım. Şekil 6-9'da gösterildiği gibi, kas tam fonksiyonel kas boyunda maksimum kasılma gücünü gösterir, normal boyunun yarısında hemen hiç kasılma gücü yoktur. Dolayısıyla eklemin bir tarafındaki uzatılmış kas karşı taraftaki kısa olandan daha güçlü kasılır. Bir bacak veya kol orta hattına doğru hareket ettiği sırada, daha uzun olan kasın gücü azalırken, kısa olanın gücü ikisi eşitlenene kadar artar. Bu noktada, kol veya bacağın hareketi durur. Sinir sistemi agonist ve antagonist kasların aktivasyon derecesini değiştirerek kol veya bacağın pozisyonlanmasını yönlendirir.

Bölüm 54'de motor sinir sisteminin bu pozisyonlama işlemini yönetirken farklı kas yüklerini kompanse eden başka mekanizmalara da sahip olduğu görülmektedir.

Fonksiyona Uymak İçin Kasın Yeniden Biçimlenmesi

Vücudun bütün kasları fonksiyonlarını yerine getirirken devamlı olarak yeniden biçimlenir. Çapları, boyları,

güçleri, damarlanmaları ve hatta az da olsa kas lifi tipleri bile değiştirilir. Bu yeniden biçimlendirme işlemi genelde oldukça hızlıdır, birkaç hafta içinde olur. Gerçekten, hayvanlar üzerinde yapılan deneyler göstermiştir ki, bazı küçük ve daha aktif kaslardaki kasılabilir proteinleri 2 hafta kadar kısa bir sürede değiştirilebilmektedir.

Kas Hipertrofisi ve Kas Atrofisi. Kasın toplam kitlesinin büyümesine *kas hipertrofisi*, azalmasına ise *kas atrofisi* denir.

Hemen hemen bütün kas hipertrofileri kas liflerindeki aktin ve miyozin filamentlerinin sayısındaki artıştan kaynaklanır, buna bağlı olarak kas lifi genişler ki buna *lif hipertrofisi* denir. Kasılma işlemi sırasında kasın yüklenmesi büyük miktarda hipertrofi oluşturur. Maksimum hipertrofi olabilmesi için 6-10 hafta içinde her gün sadece birkaç tane güçlü kasılma yeterlidir.

Güçlü kasılmaların hangi yolla hipertrofiye neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, hipertrofi gelişirken kasın kasılabilir proteinlerinin sentez hızının fazla olduğu bilinmektedir. Böylece miyofibrillerde hem aktin hem miyozin filamentlerinin sayısı giderek artar, bu artış sıklıkla %50 kadar olabilir. Buna karşılık, miyofibrillerin kendilerinin de hipertrofiye kas içinde bölünerek yeni miyofibriller oluşturduğu gözlemlenmiştir. Fakat bunun olağan kas hipertrofisi açısıdan ne kadar önemli olduğu halen bilinmemektedir.

Miyofibrillerin sayısındaki artışla birlikte enerji sağlayan enzim sistemleri de artar. Artış, özellikle kısa süreli güçlü egzersiz sırasında hızlı enerji elde edilmesini sağlıyan glikoliz enzimleri için geçerlidir.

Kas uzun süre kullanılmadığı zaman kasılabilir proteinlerin yıkılma hızı, yenilenme hızından daha fazladır. Dolayısıyla kas atrofisi meydana gelir.

Kas Boyunun Uyumu. Kaslar normal boylarının üzerindeki bir uzunluğa gerildikleri zaman farklı bir hipertrofi tipi meydana gelir. Kasların tendonlara birleştiği yerlerde kas liflerinin uçlarına yeni sarkomerler eklenir. Bunun dakikalar içinde gerçekleşmesi, bu tip hipertrofinin ne denli hızlı olduğunu gösterir.

Tersine, kas sürekli olarak normal boyunun altındaki bir uzunlukta tutulursa, kas liflerinin ucundaki sarkomerler aynı hızla kaybolur. Kaslar bu yollarla düzgün kas kasılması için uygun boyda tutulmak üzere devamlı olarak yeniden şekillendirilirler.

Kas Liflerinin Hiperplazisi. Aşırı kas gücünün oluşturulduğu nadir durumlarda, hipertrofiye ilave olarak bazı noktalarda, kas liflerinin gerçek sayısının arttığı gözlenmiştir. Lif sayısının artışına *lif hiperplazisi* denir ve daha önce genişlemiş olan liflerin doğrusal olarak yarılması ile meydana gelir.

Kas Denervasyonunun Etkileri. Kas sinirini kaybettiği zaman normal kas boyutlarını devam ettirmesi için gerekli olan kasılma sinyallerini alamaz ve hemen atrofi başlar. İki ay kadar sonra, kas liflerinde dejeneratif değişiklikler de görülmeye başlar. Eğer kasa sinir kaynağı hızla geri dönerse, yaklaşık 3 aya kadar fonksiyonlar tamamen geri döner, fakat bu süreden sonra fonksiyonel yeterlilik giderek azalır, 1-2 yıldan sonra ise hiç dönmez.

Denervasyon atrofisinin son basamağında, kas liflerinin çoğu tahrip olur, fibröz doku ve yağ dokusuyla yer değiştirir. Geri kalan lifler bir hücre çekirdeğini çevreleyen uzun bir hücre zarından ibarettir, kasılabilme özellikleri yoktur ya da azdır. Sinir yeniden gelişse bile, artık miyofibrillerin rejenere olma kapasitesi yoktur ya da azdır.

Denervasyon atrofisi sırasında, kas fibrillerinin yerini alan fibröz dokunun kısalma eğilimi aylarca sürer, buna *kontraktür* denir. Dolayısıyla, fizik tedavinin en önemli amaçlarından biri atrofiye uğrayan kasları güçsüzleştiren ve şekilsizleştiren kontraktür gelişimini engellemektir. Bunun için her gün kaslar gerilir veya atrofi sırasında kasları gergin tutacak aletler kullanılır.

Poliomiyelitte Kas Kasılmasının Düzelmesi: Makromotor Ünitelerin Gelişimi. Poliomiyelitte sıklıkla görüldüğü gibi, kasa gelen bazı sinir lifleri haraplandığı zaman, diğer sinir lifleri paralize kas liflerini inerve etmek üzere birçok yeni akson verirler. Bu da *makromotor üniteler* denilen, medulla spinalisteki her bir motor nöronun içerdiği normal kas lifi sayısının beş katı kadar lif içeren büyük motor ünitelerin oluşmasına neden olur. Bu durum ince kas kontrolünü azaltsa da kasların yeniden güç kazanmasını sağlar.

Rigor Mortis

Ölümden birkaç saat sonra bütün vücut kasları "rigor mortis" (ölüm katılığı) denen bir *kontraktür* durumuna girer; bunda aksiyon potansiyeli olmadığı halde kas kasılır ve katılaşır. Bu katılık, gevşeme sırasında çapraz köprülerin aktin filamentlerinden ayrılması için gerekli olan ATP'nin tamamen kaybedilmesinden kaynaklanır. Kaslar kas proteinleri yıkılana kadar katı halde kalırlar. Yıkım 15-25 saat sonra muhtemelen lizozomlardan serbestleyen enzimlerin neden olduğu otolizle gerçekleşir. Yüksek sıcaklıklarda bütün bu işlemler hızlanır.

Kaynaklar

Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M: Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiol Rev 80: 1215, 2000.

Brooks SV: Current topics for teaching skeletal muscle physiology. Adv Physiol Educ 27: 171, 2003.

Clausen T: Na^+-K^+ pump regulation and skeletal muscle contractility. Physiol Rev 83: 1269, 2003.

Glass DJ: Molecular mechanisms modulating muscle mass. Trends Mol Med 8: 344, 2003.

Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nat Cell Biol 5: 87, 2003.

Gordon AM, Homsher E, Regnier M: Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 80: 853, 2000.

Gordon AM, Regnier M, Homsher E: Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls." News Physiol Sci 16: 49, 2001.

Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle. Nature (Lond) 193: 280, 1962.

Huxley HE: A personal view of muscle and motility mechanisms. Annu Rev Physiol 58: 1, 1996.

Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F: Skeletal muscle channelopathies. J Neurol 249: 1493, 2002.

Kjær M: Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. Physiol Rev 84: 649, 2004.

MacIntosh BR: Role of calcium sensitivity modulation in skeletal muscle performance. News Physiol Sci 18: 222, 2003.

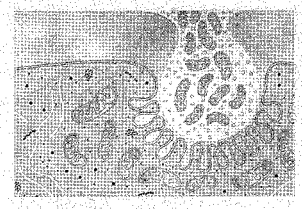
Matthews GG: Cellular Physiology of Nerve and Muscle. Malden, MA: Blackwell Science, 1998.

Sieck GC, Regnier M: Plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle. J Appl Physiol 90: 1158, 2001.

Stamler JS, Meissner G: Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. Physiol Rev 81: 209, 2001.

Szent-Gyorgyi AG: Regulation of contraction by calcium binding myosins. Biophys Chem 59 :357, 1996.

İskelet Kasının Uyarılması: Sinir-Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi



Sinir Uçlarından İskelet Kası Liflerine Uyarıların İletimi: Sinir-Kas Kavşağı

İskelet kası lifleri omuriliğin ön boynuzundaki büyük motor nöronlardan köken alan büyük miyelinli sinir lifleri tarafından inerve edilirler. Bölüm 6'da belirtildiği gibi, her sinir lifi kasın ortasına girdikten sonra dallanır ve üç ile birkaç yüz iskelet kası lifini uyarır. Her sinir ucu, kas lifinin ortasına yakın bir yerde kas lifiyle *sinir-kas kavşağı* denilen bir bağlantı yapar. Sinir sinyali tarafından kas lifinin ortasında başlatılan aksiyon potansiyeli, kas lifinin uçlarına doğru her iki yönde yayılır. Kas liflerinin yaklaşık yüzde ikisinin dışında, her kas lifinde yalnızca bir kavşak vardır.

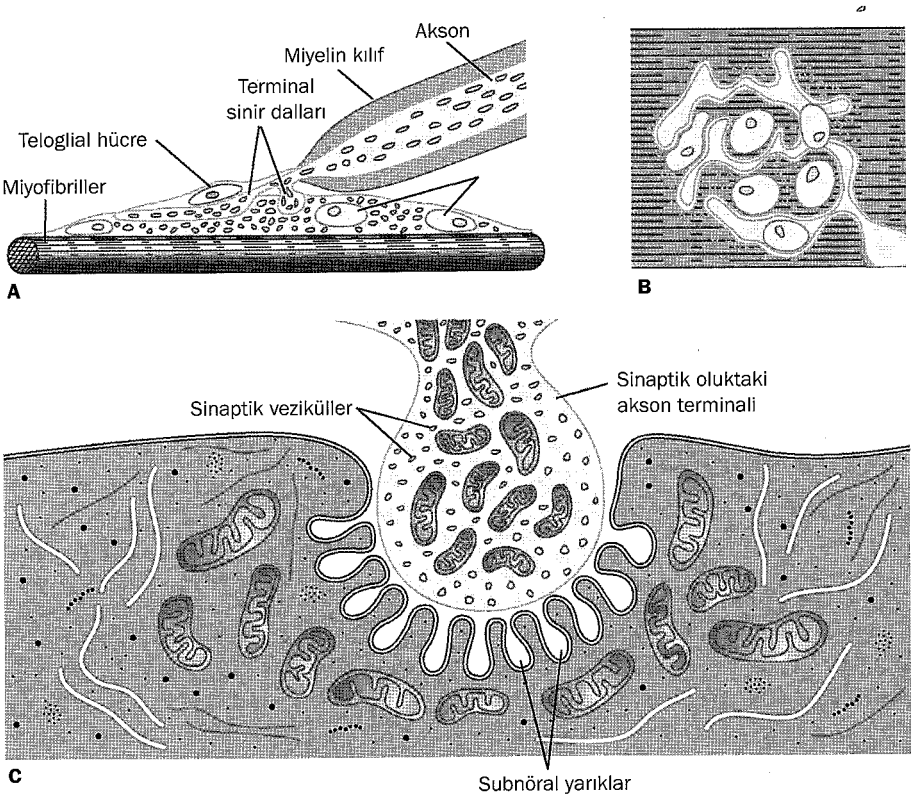
Sinir-Kas Kavşağının Fizyolojik Anatomisi-Motor Son Plak. Şekil 7-1*A* ve *B* büyük miyelinli sinir lifi ile iskelet kası lifi arasındaki sinir-kas kavşağını göstermektedir. Sinir lifi, kas lifinin yüzeyine doğru giren ama kas lifi hücre zarının dışında uzanan bir *dallanmış sinir uçları* kompleksi oluşturur. Bu yapının tamamına *motor son plak* denir. Bu yapı, kendisini çevresindeki sıvılardan yalıtan bir ya da daha çok Schwann hücresi ile kaplanmıştır.

Şekil 7-1*C* bir tek akson ucu ile kas lifi zarı arasındaki bağlantının elektron mikrografik çizimini göstermektedir. İçeriye doğru girinti yapmış zara *sinaptik oluk* ya da *sinaptik çukur*; sinir ucuyla lif zarı arasındaki boşluğa *sinaptik aralık* ya da *sinaptik yarık* denir. Bu aralık 20-30 nanometre genişliğindedir. Oluğun tabanında, sinaptik transmiterin etki edebileceği yüzey alanını büyük oranda artıran *subnöral yarıklar* denilen, kas hücresi zarının yaptığı çok sayıda küçük *kıvrımlar* vardır.

Akson ucunda, uyarıcı bir transmiter olan *asetilkolin*in sentezi için gerekli enerji kaynağı olan adenozin trifosfatı (ATP) sağlayan çok sayıda mitokondri bulunur. Asetilkolin kas lifi zarını uyarır. Asetilkolin sinir ucunun sitoplazmasında sentezlenir, fakat hızla birçok küçük *sinaptik vezikül*e absorbe edilir; bir son plağın sinir uçlarında normalde yaklaşık 300.000 adet vezikül vardır. Sinaptik aralıkta, sinaptik veziküllerden salıverildikten sonra asetilkolini birkaç milisaniye içinde parçalayan çok miktarda *asetilkolinesteraz* enzimi bulunur.

Sinir Uçlarından Asetilkolin Salgılanması

Bir sinir uyarısı sinir-kas kavşağına ulaştığında, yaklaşık 125 asetilkolin veziküllü sinir ucundan sinaptik aralığa boşaltılır. Bu mekanizmanın bazı ayrıntıları, üstte sinaptik aralık ile sinir zarı, altta kas zarı ve onun subnöral kıvrımlarının büyütülmüş görüntüsü Şekil 7-2'de görülebilir.



ŞEKİL 7-1

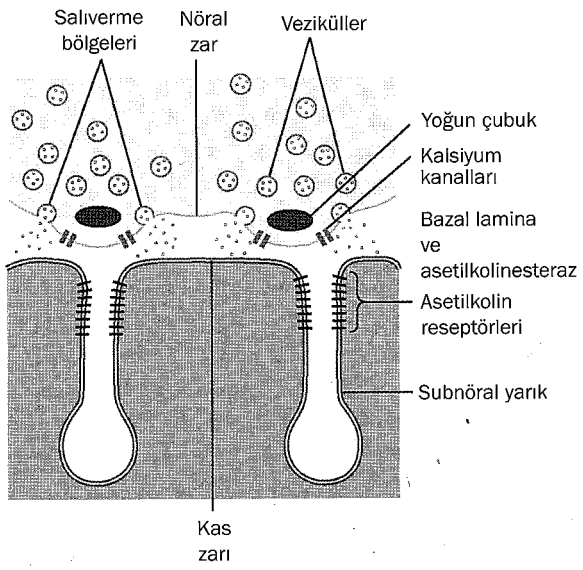
Motor son plağın çeşitli görüntüleri. *A*, Son plaktan boyuna kesit. *B*, Son plağın dış görünüşü. *C*, Bir akson terminali ile kas lifi zarı arasındaki birleşim noktasının elektron mikrografik görüntüsü. *A*'da dikdörtgen içinde belirtilen alanı göstermektedir. (Fawcett'dan R.Cautedox: Bloomand Fawcett: A Textbook of Histology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986.)

Sinir zarının iç yüzeyinde Şekil 7-2'deki enine kesitte gösterildiği gibi, doğrusal *yoğun çubuklar* vardır. Her yoğun çubuğun iki tarafında sinir zarının içine girmiş proteinler bulunur; bunlar *voltaj kapılı kalsiyum kanallarıdır*. Aksiyon potansiyeli sinir ucu boyunca yayıldığı zaman bu kanallar açılır ve çok miktarda kalsiyumun sinaptik aralıktan sinir ucu içine difüze olmasını sağlar. Kalsiyum iyonlarının asetilkolin veziküllerini etkileyerek, onları sinir zarında yoğun çubuklara komşu bölgelere çektiği düşünülmektedir. Daha sonra veziküller zarla birleşir ve içerdikleri asetilkolini ekzositozla sinaptik aralığa boşaltırlar.

Yukarıda değinilen ayrıntıların bazıları kuramsal olmakla birlikte, veziküllerden asetilkolin salıverilmesine neden olan uyarının kalsiyum iyonlarının girişi olduğu ve veziküllerdeki asetilkolinin yoğun çubuklara komşu sinir zarları boyunca boşaltıldığı bilinmektedir.

Asetilkolinin Postsinaptik Kas Lifi Zarında İyon Kanallarını Açıcı Etkisi. Şekil 7-2'de kas lifi zarındaki çok sayıda çok küçük *asetilkolin reseptörleri* de görülmektedir; bunlar *asetilkolin kapılı iyon kanallarıdır* ve asetilkolin veziküllerinin sinaptik aralığa boşaltıldığı yoğun çubuk alanlarının hemen altında uzanan subnöral kıvrımların ağızlarına yakın bölgede yerleşmişlerdir.

Her reseptör, toplam molekül ağırlığı 275.000 olan bir protein kompleksidir. Kompleks, iki *alfa* ve birer *be-*

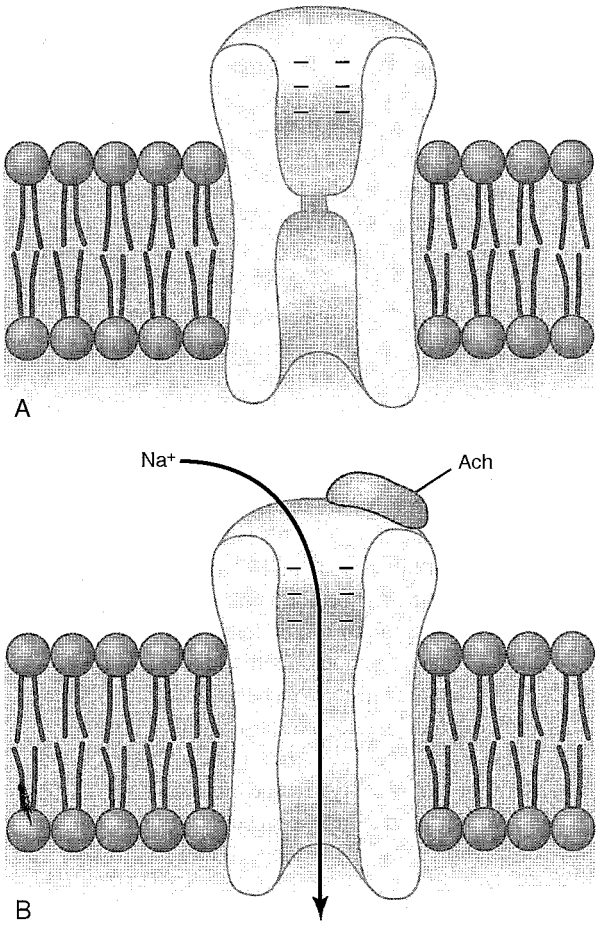


ŞEKİL 7-2

Sinir-kas kavşağının sinir zarındaki sinaptik veziküllerden asetilkolin salıverilmesi. Sinir zarındaki salıverilme bölgelerinin subnöral yarığın ağzındaki kas zarında bulunan asetilkolin reseptör bölgelerine yakınlığına dikkat ediniz.

ta, *delta*, *gama* olmak üzere beş protein altbiriminden oluşmaktadır. Bunlar zarda boylu boyunca yerleşirler, Şekil 7-3'de çizildiği gibi yan yana uzanarak tübüler kanal oluştururlar. Şeklin A bölümünde gösterildiği gibi kanal, iki alfa altbirim proteinine iki asetilkolin molekülü bağlanıncaya kadar kapalı kalır. Bağlanma, şeklin B bölümünde gösterildiği gibi, biçimsel bir değişikliğe neden olarak kanalı açar.

Açık asetilkolin kanalı yaklaşık 0,65 nanometre çapındadır; bu çap önemli pozitif iyonların -sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve kalsiyum (Ca^{++})- kanaldan kolaylıkla geçmesine izin verecek kadar büyüktür. Tam tersine, kanalın ağzındaki güçlü negatif yüklerin negatif iyonları itmesi nedeniyle, klor iyonları gibi negatif iyonlar kanaldan geçemezler.



ŞEKİL 7-3

Asetikolin kanalı. *A*, Kapalı durumda. *B*, Asetilkolin (Ach) bağlandıktan ve biçimsel değişiklikle kanal açıldıktan sonra. Kanalın açılması çok miktarda sodyumun kas lifine girmesini ve kasılmayı uyarmasını sağlar. Klor iyonu gibi negatif yüklü iyonların girişini engelleyen kanal ağzındaki negatif yüklere dikkat ediniz.

Gerçekte, asetilkolin kanallarından iki nedenle diğer iyonlardan daha çok sodyum iyonları geçer. Birincisi, yeterince büyük konsantrasyonda yalnızca iki pozitif iyon vardır; hücredışı sıvıda sodyum iyonları ve hücreiçi sıvıda potasyum iyonları. İkincisi, kas zarının iç yüzündeki -80 ile -90 milivolt arasındaki güçlü negatif potansiyel, pozitif yüklü sodyum iyonlarını lifin iç tarafına çekerken, aynı zamanda dışarı doğru çıkmaya çalışan pozitif yüklü potasyum iyonlarını engeller.

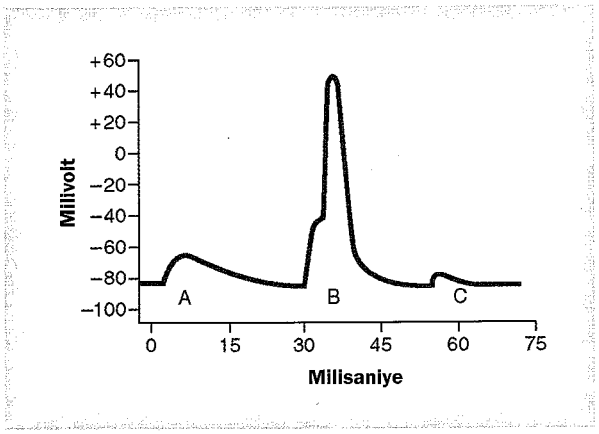
Şekil 7-3*B*'de gösterildiği gibi, asetilkolin kapılı kanalların açılmasının başlıca etkisi çok sayıda sodyum iyonlarının beraberinde çok sayıda pozitif yükü taşıyarak lifin içine hızla girmesidir. Bu, kas lifi zarında *son plak potansiyeli* denilen lokal bir potansiyel değişikliği oluşturur. Daha sonra, son plak potansiyeli kas zarı boyunca yayılan aksiyon potansiyelini başlatır ve böylece kas kasılmasına neden olur.

Salıverilen Asetilkolinin Asetilkolinesterazla Yıkılması. Asetilkolin sinaptik aralığa salıverildiğinde, aralıkta bulunduğu sürece asetilkolin reseptörlerini aktive etmeye devam eder. Bununla birlikte iki yolla hızla uzaklaştırılır: (1) Asetilkolinin çoğu, presinaptik sinir ucu ile postsinaptik kas zarı arasındaki sinaptik aralığı dolduran ince süngerimsi bağ dokusu tabakasına büyük ölçüde tutunmuş bulunan *asetilkolinesteraz* enzimi tarafından yıkılır. (2) Küçük bir miktar asetilkolin sinaptik aralığın dışına yayılır ve artık kas lifi zarını etkileyemez.

Asetilkolinin sinaptik aralıkta kaldığı kısa süre -en çok birkaç milisaniye- normalde kas lifini uyarmak için yeterlidir. Daha sonra asetilkolinin hızla uzaklaştırılması ilk aksiyon potansiyelinden sonra kas lifinin yeniden uyarılmasını engeller.

Son Plak Potansiyeli ve İskelet Kası Lifinin Uyarılması. Asetilkolin kanalları açıldığı zaman kas lifine birdenbire sodyum iyonlarının girmesi, *lokal son plak bölgesinde* zarın iç yüzünde potansiyelin pozitif yönde 50-75 milivolt kadar artmasına neden olarak *son plak potansiyeli* adı verilen bir *lokal potansiyel* yaratan elektriksel potansiyele neden olur. Bölüm 5'den anımsanacağı gibi, sinir zarı potansiyelinde 20-30 milivolttan fazla ani artış normalde giderek daha çok sodyum kanalının açılması, böylece kas lifi zarında bir aksiyon potansiyelinin başlaması için yeterlidir.

Şekil 7-4 aksiyon potansiyelini başlatan bir son plak potansiyeli ilkesini göstermektedir. Şekilde üç ayrı son plak potansiyeli görülmektedir. A ve C son plak potansiyelleri aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar zayıftır, fakat şekilde kaydedildiği gibi zayıf lokal son plak voltaj değişiklikleri oluştururlar. Tersine, B son plak potansiyeli çok güçlüdür ve yeterince sodyum kanallarının açılmasına neden olur; böylece giderek daha fazla sodyum iyonunun lifin içine girmesinin oluşturduğu kendini yenileyen etki aksiyon potansiyelini baş-



ŞEKİL 7-4

Son plak potansiyelleri (milivolt olarak). *A*, Kürarize bir kastan kaydedilen, aksiyon potansiyeli oluşturmayacak kadar zayıf son plak potansiyeli. *B*, Kas aksiyon potansiyeli oluşturan normal son plak potansiyeli. *C*, Son plakta asetikolin salıverilmesini azaltan botilismus toksininin neden olduğu zayıf son plak potansiyeli, bu da kas aksiyon potansiyeli oluşturmayacak kadar zayıftır.

latır. A'daki son plak potansiyelinin zayıflığı, asetilkolin reseptör bölgesinde asetilkolinle yarışarak, asetilkolinin kanallardaki açıcı etkisini bloke eden kürar ile kas lifinin zehirlenmesinden kaynaklanmaktadır. C'deki son plak potansiyelinin zayıflığı, bir bakteriyel toksin olan *botilismus toksininin* sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Sinir-Kas Kavşağındaki İletim İçin Güvenlik Faktörü; Kavşak Yorgunluğu. Genellikle sinir kas kavşağına ulaşan her uyarı kas lifini uyarmak için gereken son plak potansiyelinin yaklaşık üç kat fazlasına yol açar. Bu nedenle, normal sinir-kas kavşağının yüksek bir *güvenlik faktörüne* sahip olduğu söylenir. Bununla birlikte, sinir lifinin birkaç dakika süreyle, saniyede 100 kezden çok uyarılması, her uyarı ile salıverilen asetilkolin vezikülünün sayısını sıklıkla azaltır; bu nedenle uyarılar kas lifine geçmeyi başaramaz. Buna sinir-kas kavşağının *yorgunluğu* denir ve sinapslar aşırı uyarıldığı zaman ortaya çıkan merkezi sinir sistemindeki sinaps yorgunluğunun benzeridir. Kas aktivitesi çok bitkin düşürücü düzeylerde olsa bile, normal koşullarda sinir-kas kavşağında ölçülebilir yorgunluk seyrek olarak ortaya çıkar.

Asetilkolin Oluşumu ve Salıverilmesinin Moleküler Biyolojisi

Kolayca incelenebilecek kadar büyük olması nedeniyle sinir-kas kavşağı, kimyasal iletimin çoğu ayrıntılarının çalışıldığı birkaç sinir sistemi sinapsından biridir. Bu kavşakta asetilkolinin yapımı ve salıverilmesi aşağıdaki basamakları izleyerek ortaya çıkar.

1. Yaklaşık 40 nanometre çapındaki küçük vezikül ler, omurilikteki motor nöronların hücre gövdesin de Golgi aygıtı tarafından yapılır. Bu veziküller omurilikteki hücre gövdesinden periferik sinir lif lerinin uçlarındaki sinir kas kavşağına kadar aksonun merkezinde aksoplazma akımı ile taşınır. Bu küçük veziküllerin yaklaşık 300.000 tanesi bir iskelet kası son plağının sinir uçlarında toplanır.
2. Asetilkolin sinir liflerinin ucunda sitozolde sentez lenir, sonra veziküllerin zarından veziküllerin içine taşınır. Burada, her vezikülde yaklaşık 10.000 asetilkolin molekülü olmak üzere oldukça yoğun biçimde depolanır.
3. Bir aksiyon potansiyeli sinir ucuna ulaştığında, sinir ucu bol miktarda voltaj kapılı kalsiyum kanalına sahip olduğundan, sinir ucunun zarındaki çok sayıda kalsiyum kanalı açılır. Sonuç olarak sinir ucunun içinde kalsiyum konsantrasyonu 100 kat artar; bu da asetilkolin veziküllerinin sinir ucu zarıyla birleşme hızını 10.000 kat artırır. Bu birleşme birçok vezikülün yırtılmasına neden olarak sinaptik aralığa asetilkolin *ekzositozuna* olanak sağlar. Genellikle 125 kadar vezikül her aksiyon potansiyeli ile yırtılır. Daha sonra birkaç milisaniye içerisinde asetilkolin, asetilkolinesteraz ile asetat iyonu ve koline parçalanır; kolin yeniden asetilkolin oluşturulmasında kullanılmak üzere aktif olarak sinir ucuna geri alınır. Bu olaylar zinciri 5-10 milisaniye içinde gerçekleşir.
4. Sinir uçlarında bulunan veziküllerin sayısı ancak birkaç bin sinir uyarısının taşınmasına izin verme ye yeterlidir. Bu nedenle, sinir-kas kavşağının işlevinin sürebilmesi için, hızla yeni veziküllerin yapılmasına gerek duyulur. Her aksiyon potansiyeli bittikten sonra birkaç saniye içinde, sinir ucu zarında "örtülü çukurlar" belirir. Bunlar sitozolün kasılabilir proteinleri, özellikle orijinal vezikül alanlarında zarın altına tutunan *klatrin* tarafından oluşturulur. Yaklaşık 20 saniye içinde proteinler kasılarak çukurların zarın iç yüzüne doğru ayrılıp yeni vezikülleri oluşturmasını sağlar. Sonraki birkaç saniye içinde asetilkolin bu veziküllerin içine taşınır ve bu veziküller yeni bir asetilkolin salıverilme döngüsü için hazırdırlar.

Sinir-Kas Kavşağında İletimi Artıran ya da Engelleyen İlaçlar

Asetilkolin Benzeri Etkiyle Kas Lifini Uyaran İlaçlar. *Metakolin, karbakol* ve *nikotin* gibi birçok bileşik kas lifinde asetilkolinle aynı etkiye sahiptir. Bu ilaçlarla asetilkolin arasındaki farklılık, bu ilaçların kolinesteraz ile yıkıl-

mamaları ya da yavaşça yıkılarak etkilerinin birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürmesidir. Bu ilaçlar asetilkolin reseptörlerinin bulunduğu motor son plakta kas lifi zarında bölgesel depolarizasyon alanları yaratarak iş görürler. Daha sonra kas lifi kasılma öncesi duruma döndüğünde, bu depolarize alanlar sızdırdıkları iyonlar nedeniyle yeni bir aksiyon potansiyeli başlatarak kas spazmına neden olurlar.

Asetilkolinesterazı İnaktive Ederek Sinir-Kas Kavşağını Uyaran İlaçlar. Özellikle iyi bilinen üç ilaç -*neostigmin, fizostigmin* ve *diizopropil florofosfat*- sinapslardaki asetilkolinesterazı inaktive eder. Bunun sonucunda asetilkolin artık hidrolize edilemez. Bu nedenle her ardışık sinir uyarısıyla ek asetilkolin birikir ve art arda kas lifini uyarır. Kasa birkaç sinir uyarısı bile ulaşsa, bu durum *kas spazmına* neden olur. Ne yazık ki, larinks spazmı nedeniyle kişinin boğularak ölümüne bile yol açabilir.

Neostigmin ve fizostigmin asetilkolinesterazla birleşerek onu birkaç saatliğine inaktive eder, Bu ilaçlar asetilkolinesterazdan ayrıldıktan sonra, esteraz yeniden aktif hale geçer. Oysa ki güçlü bir "sinir" gazı zehiri olarak askeri potansiyele sahip olan diizopropil florofosfat asetilkolinesterazı haftalarca süreyle inaktive eder. Bu, onun özellikle ölümcül bir zehir olmasını sağlar.

Sinir-Kas Kavşağında İletimi Engelleyen İlaçlar. *Kürariform ilaçlar* olarak bilinen bir grup ilaç, uyarıların sinir ucundan kasa geçişini engelleyebilir. Örneğin D-tubokürarin bir aksiyon potansiyeli başlatmak için gerekli olan kas zarı kanalları geçirgenliğinde yeterli artışı önleyerek kas lifi asetilkolin reseptörlerinde asetilkolinin etkisini engeller.

Miyasteniya Gravis

Yaklaşık olarak 20.000 kişide bir görülen *miyasteniya gravis*, sinir-kas kavşağında, sinir lifinden kas lifine sinyal iletimindeki yetmezlik nedeniyle kas felcine neden olur. Patolojik olarak, asetilkolin kapılı kanalların sodyum iyonu taşıyıcı proteinlerine proteinlere saldıran antikorlar çoğu miyasteniya gravisli hastanın kanında gösterilmiştir. Bu nedenle miyasteniya gravis, hastaların asetilkolinle aktive edilen kendi iyon kanallarına karşı bağışıklık geliştirdiği otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir.

Neden ne olursa olsun, kas liflerinde ortaya çıkan son plak potansiyelleri çoğu kez kas lifini uyarmak için çok zayıftır. Hastalık yeterince şiddetli ise, hasta felçten, özellikle solunum kaslarının felcinden ölür. Hastalık sinaptik aralıkta normalde daha çok miktarlarda asetilkolin birikmesini sağlayan *neostigmin* ya da diğer bazı antikolinesteraz ilaçlar tarafından birkaç saat süreyle iyileştirilebilir. Birkaç dakika içinde bu felçli hastaların bazıları neredeyse normal işlev görmeye başlarlar. Birkaç saat sonra yeni bir doz neostigmin gereklidir.

Kas Aksiyon Potansiyeli

Sinir lifinde aksiyon potansiyelinin başlaması ve iletimine ilişkin Bölüm 5'te tartışılan hemen hemen her şey, niteliksel farklılıklar dışında aynen iskelet kası liflerine de uyarlanabilir. Kas potansiyellerinin bazı niteliksel özellikleri aşağıdadır:

1. Dinlenim zar potansiyeli: İskelet kası liflerinde yaklaşık -80 ile -90 milivolt arasında - büyük miyelinli sinir liflerindekiyle aynı.
2. Aksiyon potansiyelinin süresi: İskelet kasında 1-5 milisaniye - büyük miyelinli sinirlerdekinin yaklaşık beş katı.
3. İletim hızı: 3-5 m/sn - İskelet kasını uyaran büyük miyelinli sinir liflerindeki iletim hızının yaklaşık 1/13'ü.

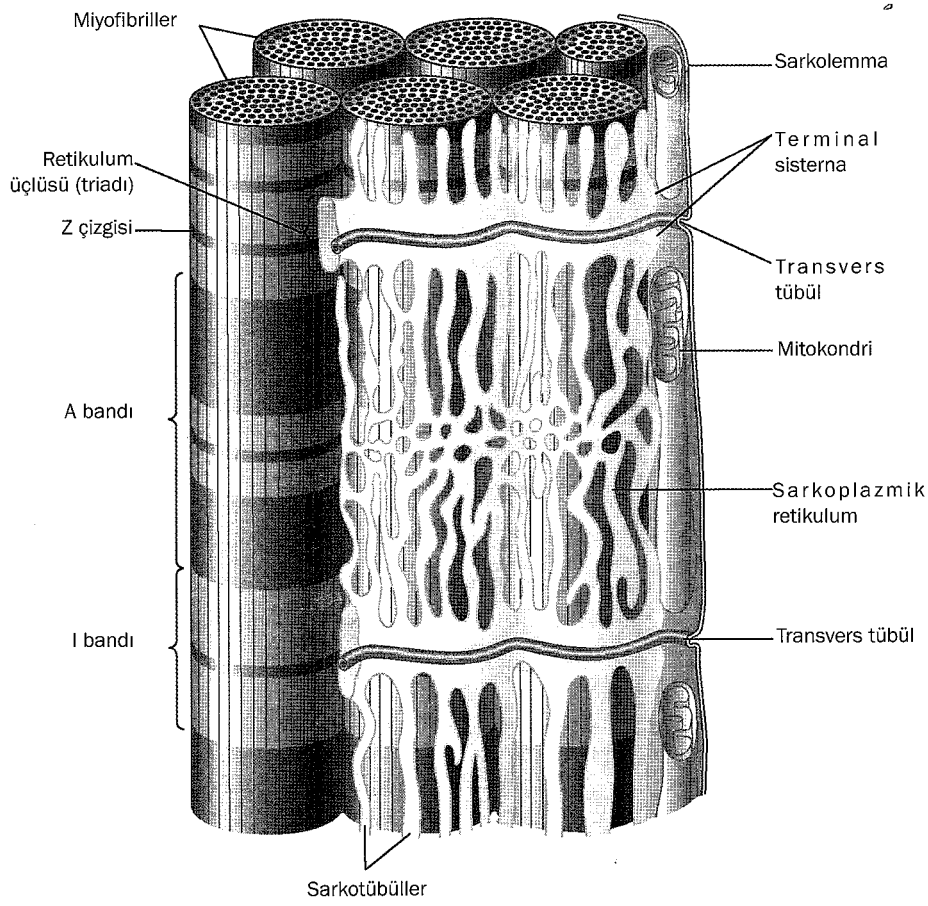
Aksiyon Potansiyelinin "Transvers Tübüller" Yoluyla Kas Lifinin İçine Yayılması

İskelet kası lifi o kadar büyüktür ki, onun yüzeyindeki zar boyunca yayılan aksiyon potansiyeli, lifin derin kısımlarında neredeyse hiç akım oluşturmaz. Ancak, maksimum kas kasılmasını sağlamak için akım, kas lifinin derinliklerine, miyofibrillerin çevresine yayılmalıdır. Bu, Şekil 7-5'te gösterildiği gibi kas lifinin bir ucundan diğer ucuna giren *transvers tübüller* (T tübülleri) boyunca aksiyon potansiyelinin iletimiyle sağlanır. T tübülü aksiyon potansiyeli kas lifinin içinde, miyofibrillerin hemen yakınında kalsiyum iyonlarının salıverilmesini sağlar, kalsiyum iyonları daha sonra kasılmayı sağlar. Tüm bu süreç *uyarılma-kasılma* eşleşmesi olarak adlandırılır.

Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi

Transvers Tübül-Sarkoplazmik Retikulum Sistemi

Şekil 7-5, T tübül-sarkoplazmik retikulum sistemi tarafından sarılmış miyofibrilleri göstermektedir. T tübülleri çok küçüktürler ve miyofibrilleri enlemesine geçerler.Hücre zarından başlarlar ve kas lifini bir ucundan diğer ucuna katederler. Şekilde gösterilmemiştir ama, bu tübüller kendi aralarında dallanarak tüm miyofibriller arasında eksiksiz T tübül ağları oluştururlar. Ayrıca, *T tübülleri hücre zarından köken aldıkları yerde kas lifinin dışına açılırlar.* Bu nedenle T tübülleri kas lifini saran hücredışı sıvıyla bağlantılıdırlar ve lümenlerinde hücredışı sıvı bulundururlar. Başka bir deyişle T tübülleri gerçekte hücre zarının içe doğru uzantılarıdırlar. Bu nedenle bir aksiyon potansiyeli kas lifi zarının üzerinde



ŞEKİL 7-5

Transvers (T) tübül-sarkoplazmik retikulum sistemi. T tübüllerinin hücre zarının dışı ve kas lifinin derinlikleriyle bağlantıda olduğuna dikkat ediniz. Her T tübülü kasılan miyofibrillerin her tarafını saran longitudinal sarkoplazmik retikulumun uçlarına birleşik olarak uzanır. Bu çizim her sarkomerde Z çizgisine yerleşmiş bir T tübülü bulunan kurbağa kasından yapılmıştır. Memeli kalp kasında da benzer bir düzen vardır, fakat memeli iskelet kasında her sarkomerde A-I bandı birleşim yerinde iki T tübülü bulunur. (Bloom W., Fawcett DW.: A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986'dan yeniden çizim. Peachey LD: J Cell Biol. 25:209, 1965'den değiştirilmiştir. Sylvia Colard Keene tarafından çizilmiştir.)

yayılırken, bir potansiyel değişikliği T tübülleri boyunca kas lifinin derinliklerine de yayılır. Bu T tübüllerini saran elektrik akımları daha sonra kas kasılmasını ortaya çıkarır.

Şekil 7-5, *sarkoplazmik retikulumu* sarı renkte göstermektedir. Sarkoplazmik retikulum iki ana bölümden oluşmaktadır: (1) *Terminal sisterna* adı verilen T tübüllerine komşu büyük bölmeler ve (2) kasılan miyofibrillerin tüm yüzeylerini saran uzun longitüdinal tübüller.

Sarkoplazmik Retikulumdan Kalsiyum İyonlarının Salıverilmesi

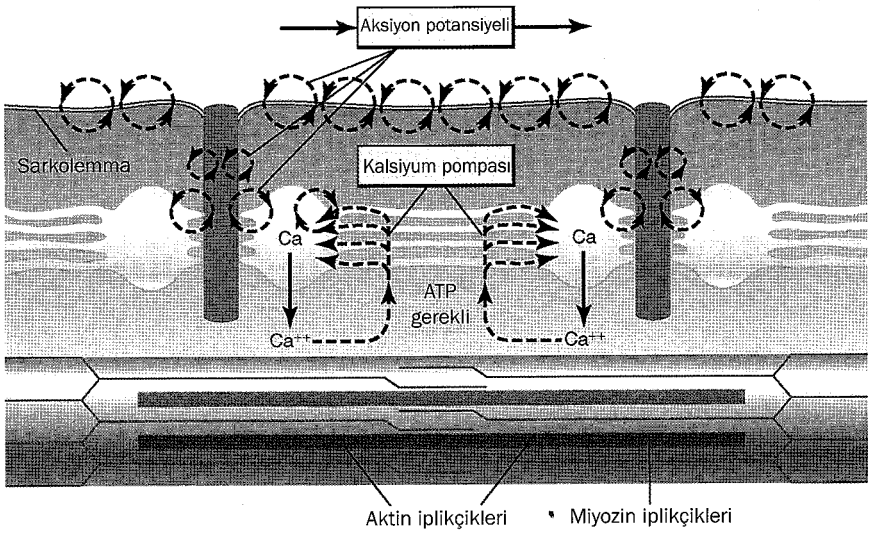
Sarkoplazmik retikulumun ayırıcı özelliklerinden biri veziküler tübüllerinin içinde yüksek konsantrasyonda kalsiyum iyonlarının bulunması ve komşu T tübülünde bir aksiyon potansiyeli ortaya çıktığında bu iyonların çoğunun her vezikülden salıverilmesidir.

Şekil 7-6, T tübülündeki aksiyon potansiyelinin, T tübülüne bitişik sarkoplazmik retiküler sisternaların içine akım akışına neden olduğunu göstermektedir. Bu daha sonra hem sisterna zarları hem de onların bağlandığı longitudinal tübüllerde çok sayıda kalsiyum kanalının hızla açılmasına neden olur. Bu kanallar birkaç milisaniye süreyle açık kalır; Bölüm 6'da anlatıldığı gibi bu süre içinde, kas kasılması için yeterince kalsiyum iyonları, miyofibrilleri saran sarkoplazmanın içine salıverilir.

Kasılma Gerçekleştikten Sonra Miyofibriller Sıvıdan Kalsiyum İyonlarını Uzaklaştıran Kalsiyum Pompaları. Kalsiyum iyonları bir kez sarkoplazmik tübüllerden salıverildiğinde ve miyofibriller boyunca yayıldığında, kalsiyum iyonları yüksek konsantrasyonda kaldığı sürece kas kasılması devam eder. Bununla birlikte, sarkoplazmik retikulumun duvarlarında yerleşmiş olan sürekli aktif bir kalsiyum pompası, kalsiyum iyonlarını miyofibrillerden sarkoplazmik tübüllere geri pompalar. Bu pompa, kalsiyum iyonlarını tübüllerin içinde yaklaşık 10.000 kat konsantre edebilir. Ayrıca, retikulumun içinde bulunan *kalsekestrin* adlı bir protein, 40 kat daha çok kalsiyumu bağlayabilir.

Kalsiyum İyonlarının Uyarıcı "Pompalanması". Normal dinlenim durumunda miyofibrilleri çevreleyen sitozoldeki kalsiyum iyon konsantrasyonu (10^{-7} molardan düşük) kasılma oluşturamayacak kadar azdır. Bu nedenle troponin-tropomiyozin kompleksi aktin filamentlerini inhibe durumda tutar ve kasın gevşek kalmasını sağlar.

Öte yandan T tübül ve sarkoplazmik retikulum sisteminin tam uyarılması, miyofibriler sıvıda 2 x 10^{-4} molar kadar yüksek (500 katlık bir artış) kalsiyum iyon konsantrasyonu sağlamaya yeterli kalsiyum iyonu salı-



ŞEKİL 7-6

Kasta uyarılma-kasılma eşleşmesi. (1) Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salıverilmesine neden olan bir aksiyon potansiyeli ve sonra (2) bir kalsiyum pompası ile kalsiyum iyonlarının geri alınmasının gösterilişi.

verilmesine neden olur. Bu düzey, maksimum kas kasılması için gerekli olan düzeyin yaklaşık 10 katıdır. Hemen sonra kalsiyum pompası, kalsiyum iyonlarını yeniden azaltır. Olağan *iskelet kası* lifinde bu kalsiyum "pompalanması"nın toplam süresi yaklaşık saniyenin 1/20'si kadar sürer, ancak bazı liflerde birkaç kat daha uzun, diğerlerinde birkaç kat daha kısa sürebilir. (Kardiyak aksiyon potansiyelinin uzun sürmesi nedeniyle kalp kasında kalsiyum miktarı saniyenin yaklaşık 1/3'ü kadar sürer.)

Bu kalsiyum pompalanması sırasında kas kasılması gerçekleşir. Eğer kasılma uzun aralıklarla kesilmeksizin sürecekse, Bölüm 6'da anlatıldığı gibi, bir dizi yineleyici aksiyon potansiyelleri tarfından kalsiyum pompalanma dizisi başlatılması gerekmektedir.

Kaynaklar

Allman BL, Rice CL: Neuromuscular fatigue and aging: central and peripheral factors.Muscle Nerve 25: 785, 2002.

Amonof MJ: Electromyography in Clinical Practice. New York: Churchill Livingstone, 1998.

Brown RH Jr: Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies.Annu Rev Med 48: 457, 1997.

Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders. Lancet 363: 978, 2004.

Engel AG, Ohno K, Shen XM, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: multiple molecular targets at the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci 998: 138, 2003.

Haouzi P, Chenuel B, Huszczuk A: Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control. J Appl Physiol 96: 407, 2004.

Hoch W: Molecular dissection of neuromuscular junction formation. Trends Neurosci 26:335, 2003.

Keesey JC: Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve 29:484, 2004.

Lee C: Conformation, action, and mechanism of action of neuromuscular blocking muscle relaxants. Pharmacol Ther 98: 143, 2003.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction. J Clin Invest 111: 436, 2003.

Payne AM, Delbono O: Neurogenesis of excitationcontraction uncoupling in aging skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev 32: 36, 2004.

Pette D: Historical perspectives: plasticity of mammalian skeletal muscle. J Appl Physiol 90: 1119, 2001.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80: 767, 2000.

Schiaffino S, Serrano A: Calcineurin signaling and neural control of skeletal muscle fiber type and size. Trends Pharmacol Sci 23: 569, 2002.

Tang W, Sencer S, Hamilton SL: Calmodulin modulation of proteins involved in excitation-contraction coupling.Front Biosci 7: 583, 2002.

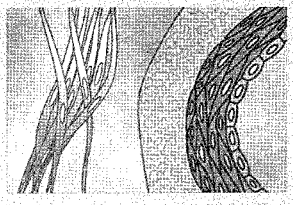
Toyoshima C, Nomura H, Sugita Y: Structural basis of ion pumping by Ca2+-ATPase of sarcoplasmic reticulum. FEBS Lett 555: 106, 2003.

Van der Kloot W, Molgo J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev 74: 899, 1994.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 10: 797, 2002.

Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al: Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. Ann N Y Acad Sci 998: 324, 2003.

Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması



Düz Kasın Kasılması

Bölüm 6 ve 7'nin konusu iskelet kası idi. Şimdi, genellikle 1-5 mikrometre çapında ve sadece 20-500 mikrometre boyunda, daha küçük liflerden oluşan düz kasa dönüyoruz. Tersine, iskelet kası liflerinin çapı 30 kat fazla ve boyu yüzlerce kat uzundur. Kasılmanın iskelet kasındaki birçok özelliği düz kasa da aynen uyarlanabilir. En önemlisi, düz kasta da iskelet kasında olduğu gibi miyozin ve aktin filamentleri arasındaki çekici güçler kasılmaya yol açar, fakat düz kas liflerinin iç fiziksel düzenlenmesi tamamen farklıdır.

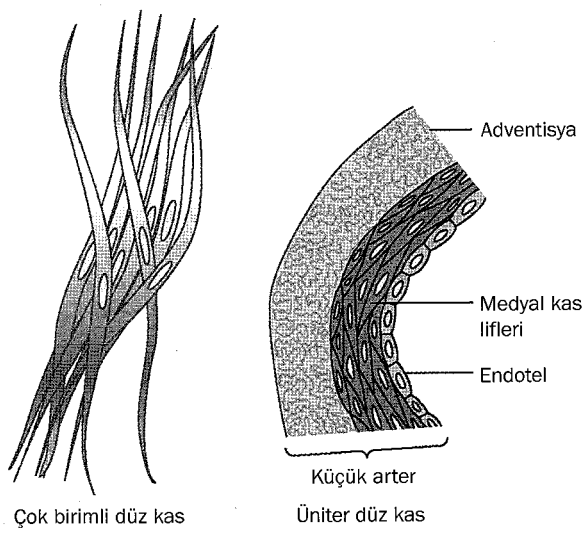
Düz Kas Tipleri

Her organın düz kası, diğer organlardan çeşitli bakımlardan ayırt edicidir: (1) fiziksel boyutları, (2) demet veya katlar halinde organizasyon, (3) farklı tiplerdeki uyaranlara verdiği yanıt, (4) inervasyon özellikleri ve (5) işlev. Ancak, kolaylık olması nedeniyle düz kas genel olarak Şekil 8-1'de de görüldüğü gibi iki temel tipe ayrılabilir: *çok birimli düz kas* ve *üniter (veya tek birimli) düz kas*.

Çok Birimli Düz Kas. Bu düz kas tipi, birbirinden ayrı düz kas liflerinden oluşmuştur. Her lif diğerinden bağımsız olarak iş görür ve iskelet kası liflerindeki gibi, genellikle tek sinir ucu ile inerve edilir. Ayrıca, bu liflerin dış yüzleri, iskelet kası liflerindeki gibi, lifleri birbirinden ayırmaya yardım eden ince kollajen ve glikoprotein fibrillerin karışımından oluşan ince bir bazal membran tabakası ile kaplanmıştır.

Çok birimli düz kas liflerinin en önemli özelliği, her lifin diğerlerinden bağımsız kasılabilmesi ve temel olarak sinir sinyalleri ile kontrol edilmeleridir. Bu durum, büyük oranda sinir-dışı uyaranlarla kontrol edilen viseral düz kaslarla zıttır. Gözün silyer kası, gözün iris kası ve sempatik sinir sistemi ile uyarıldıklarında tüylerin dikleşmesine neden olan piloerektör kaslar çok birimli düz kaslara bazı örneklerdir.

Üniter Düz Kaslar. "Üniter" terimi tek kas lifi anlamına gelmediğinden kafa karıştırıcıdır. Onun yerine, tek bir birim gibi birlikte kasılan yüzlerce veya binlerce düz kas lifi kütlesi anlamına gelir. Lifler genellikle demet veya katlar halinde düzenlenmiştir ve hücre membranları birçok noktada birbirine bitişiktir, bu sayede bir kas lifinde oluşturulan güç yanındakine aktarılabilir. Ayrıca, hücre membranları, aksiyon potansiyelinde iyonların bir kas hücresinden yanındaki hücreye serbestçe akabilmesini veya aksiyon potansiyeli dışındaki basit iyon akımlarının bir liften ötekine geçebilmesini ve böylelikle kas liflerinin birlikte kasılmasını sağlayan birçok *yarık bağlantı* ile birleştirilmiştir. Bu düz kas tipi,



ŞEKİL 8-1

Çok birimli (*A*) ve üniter (*B*) düz kas.

lifler arasındaki bağlantılar nedeniyle *sinsityal düz kas* olarak da bilinir. Ayrıca, vücutta barsak, safra kanalları, üreterler, uterus ve kan damarları gibi birçok iç organın duvarında bu tip kas bulunduğundan, bunlara *viseral düz kas* da denir.

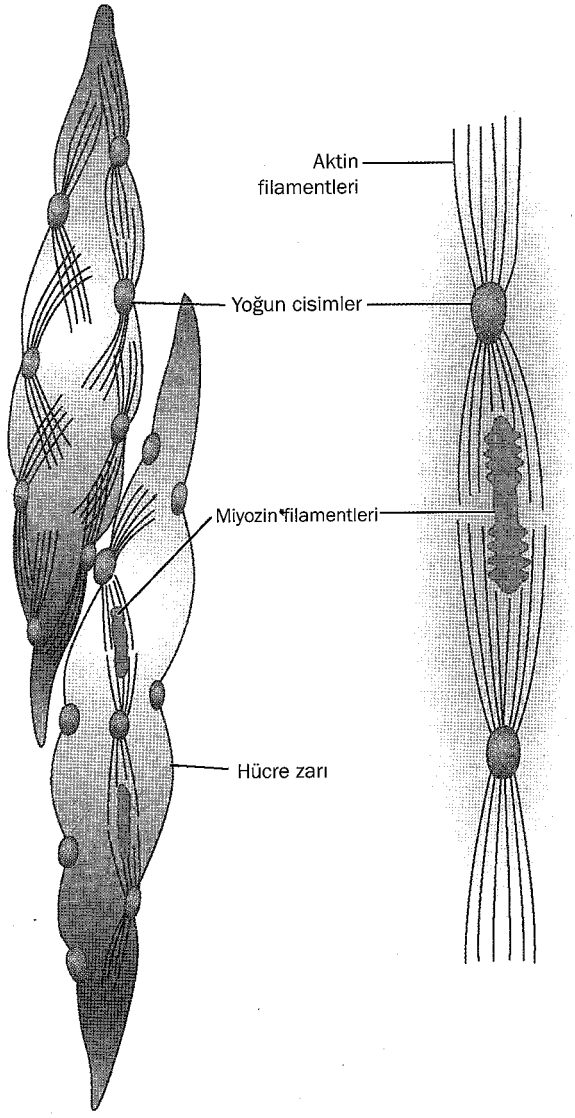
Düz Kasta Kasılmanın Mekanizması

Düz Kas Kasılmasının Kimyasal Temeli

Düz kas, kimyasal özellikleri iskelet kasındaki aktin ve miyozin filamentlerine benzeyen *aktin* ve *miyozin* filamentleri içerir. İskelet kasında kasılmanın kontrolü için gerekli olan, normal troponin kompleksini içermez, dolayısıyla kasılmanın kontrol mekanizması farklıdır. Bu durum konunun ileriki bölümlerinde detaylı olarak tartışılmıştır.

Kimyasal çalışmalar düz kastan elde edilen aktin ve miyozin filamentlerinin, iskelet kasındakine benzer bir yolla birbiriyle etkileştiğini göstermiştir. Ayrıca, kasılma süreci kalsiyum iyonları ile aktive edilir ve kasılmada gerekli olan enerji adenozin trifosfatın (ATP) adenozin difosfata (ADP) yıkılmasından sağlanır.

Diğer taraftan, düz kas ile iskelet kasının fiziksel organizasyonunda olduğu kadar, uyarılma-kasılma bağıntısı, kasılma işleminin kalsiyumla kontrolü, kasılma süresi ve kasılma işlemi için gerekli olan enerji miktarı arasında da büyük farklılıklar vardır.



ŞEKİL 8-2

Düz kasın fiziksel yapısı. Üst soldaki lif yoğun cisimden yayılan aktin filamentlerini göstermektedir. Alttaki lif sağdaki şekildeki gibi miyozin filamentleri ile aktin filamentleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Düz Kas Kasılmasının Fiziksel Temelleri

Düz kasta iskelet kasındaki aktin ve miyozin filamentlerinin çizgili yerleşimi yoktur. Elektron mikrografik teknikler Şekil 8-2'de gösterilen fiziksel organizasyonu düşündürmektedir. Şekilde, çok sayıda aktin filamentlerinin *yoğun cisimlere* tutunduğu görülmektedir. Bu cisimlerin bazıları hücre membranına tutunmuştur. Diğerleri hücre içinde dağılmıştır. Bazı membran yoğun cisimleri komşu hücreleri hücreler arası protein köprüler ile birbirine bağlamaktadır. Kasılmanın gücü başlıca bu bağlarla bir hücreden diğerine geçmektedir.

Kas lifinde dağınık serpilmiş birçok aktin filamenti arasında az sayıda miyozin filamenti vardır. Bunların çapı aktin filamentlerinin iki katından fazladır. Elektron mikrografik kesitlerde bakıldığı zaman, genellikle miyozin filamentlerinin 5-10 katı kadar aktin filamenti olduğu görülür.

Şekil 8-2'nin sağında düz kas hücrelerindeki bir kontraktil ünitenin kabul edilen yapısı görülmektedir. İki yoğun cisimden çok sayıda aktin filamenti uzanmıştır; bu filamentler yoğun cisimlerin arasında orta kısımda yerleşmiş olan tek bir miyozin filamentinin üstüne biner. Bu kasılabilir ünite, iskelet kasının kasılabilir birimine benzemekle birlikte iskelet kasındaki yapısal düzenlilik yoktur; onun yerine düz kasın yoğun cisimleri iskelet kasındaki Z diskleri ile aynı işe yarar. Bir başka fark daha vardır: Miyozin filametlerin çoğu "yan kutup" denen çapraz köprülere sahiptir, böylece bir yandaki köprüler döndüğünde o tarafa doğru bir kısalma sağlanırken diğer yandaki köprülerin dönmesi diğer yana doğru kısalma sağlar. Bu mekanizma miyozinin aktini bir uçta bir yana doğru çekerken aynı zamanda başka bir aktin flamentini başka bir bölümde diğer bir yana doğru çekmesini sağlar. Bu düzenlemenin önemi, iskelet kasında kasılmayla kasın boyunun %30'dan az oranda kısalmasına rağmen, düz kasta bu oranın %80'e çıkmasıdır.

Düz Kas Kasılması ile İskelet Kası Kasılmasının Karşılaştırılması

İskelet kaslarının çoğunun hızlı kasılıp gevşemesine karşın, çoğu düz kas kasılması bazen saatler veya günler süren uzamış tonik kasılmadır. Dolayısıyla, düz kasın hem fiziksel hem kimyasal özelliklerinin iskelet kası kasılmasından farklı olacağı açıktır. Bu farklılıklar şunlardır.

Miyozin Çapraz Köprülerinin Yavaş Döngüsü. Düz kasta aktine tutunma, sonra ondan ayrılma ve yeni bir döngü için tekrar bağlanma şeklinde olan miyozin çapraz köprü döngüsünün hızı, iskelet kasından daha yavaştır; sıklığı iskelet kasındakinin 1/10 - 1/300'ü kadardır. Kasılma gücünü belirleyen temel faktör olan çapraz köprülerin aktin filamentlerine *bağlı kalma süresinin*, düz kasta oldukça uzadığı düşünülür. Yavaş döngünün olası bir nedeni çapraz köprü başlarının iskelet kasındakinden çok daha az ATPaz aktivitesine sahip olmasıdır, dolayısıyla başların hareketi için enerji sağlayan ATP yıkımı büyük miktarda azalır ve döngünün hızını da yavaşlatır.

Düz Kas Kasılmasını Devam Ettirmek İçin Gerekli Enerji. Düz kasta aynı kasılma gerimini devam ettirmek için gerekli olan enerji, iskelet kasındakinin sadece 1/10 - 1/300'üdür. Bu durumun çapraz köprülerin bağlanma ve ayrılma döngüsünün yavaş olması ve süresinden bağımsız olarak her döngü için sadece bir ATP molekülüne ihtiyaç olunması ile sonuçlandığına inanılmaktadır.

Düz kasın enerji kullanımındaki bu tutumluluk bütün vücudun enerji ekonomisinde son derece önemlidir, çünkü barsaklar, mesane, safra kesesi ve diğer iç organlar gibi organlar hemen hemen belirsiz tonik kas kasılmasını devamlı sürdürmelidir.

Düz Kasta Kasılma ve Gevşeme Başlangıcının Yavaşlığı. Tipik bir düz kas dokusu uyarıldıktan 50-100 milisaniye kadar sonra kasılmaya başlar, yaklaşık 0,5 saniye sonra tam kasılmaya ulaşır ve sonraki 1-2 saniyede kasılma gücü düşer, toplam kasılma süresi 1-3 saniyedir. Bu, süre olarak iskelet kasının bir tek kasılmasının yaklaşık 30 katıdır. Düz kaslar çok çeşitlidir, dolayısıyla bazı tiplerin kasılması 0,2 saniye iken, bazılarınınki uzun olup 30 saniye kadardır.

Düz kasta kasılmanın yavaş başlaması kadar kasılmanın uzun sürmesi de çapraz köprülerin aktin filamentleri ile bağlanması ve ayrılmasındaki yavaşlıktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ileride tartışılacağı gibi, kalsiyum iyonlarına yanıt olarak kasılmanın başlaması iskelet kasındakinden çok daha yavaştır.

Kas Kasılmasının Gücü. Düz kasta miyozin filamentlerinin göreceli olarak az olmasına ve çapraz köprü döngü süresinin yavaş olmasına rağmen, düz kasın maksimum kasılma gücü sıklıkla iskelet kasınınkinden daha büyüktür —iskelet kasındaki 3-4 kg/cm^2'ye kıyasla düz kasta 4-6 kg/cm^2 kesit alanı kadardır. Düz kas kasılmasındaki bu büyük güç, miyozin çapraz köprülerinin aktin filamentlerine tutunma periyodunun uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

Düz Kasın Uzun Süre Dayanan Kasılmaları İçin "Mandal" Mekanizması. Düz kas bir kez tam kasıldığında, kasın aktivasyonunu sürdürme derecesi genellikle başlangıç seviyesinin çok altına düşebilir, ancak kas yine de tam kasılma gücünü sürdürebilir. Ayrıca, kasılmayı sürdürmek için tüketilen enerji genellikle çok azdır, bazen eşdeğer iskelet kas kasılmasının sürdürülmesi için gerekli olan enerjinin 1/300'ü kadardır. Buna "mandal" mekanizması denir.

Mandal mekanizmasının önemi, düz kasta az miktarda enerji kullanarak saatlerce tonik kasılmanın sürdürülebilmesini sağlamasıdır. Az miktarda sinirsel ya da hormonal uyarıya gereksinim vardır.

Düz Kasın Stres - Gevşemesi. Düz kasın diğer bir önemli özelliği, özellikle boşluklu organlarda viseral üniter tip düz kasların uzatılma veya kısaltılmalarından sonraki saniyeler içinde hemen hemen orijinal *kasılma* gücüne dönebilmeleridir. Örneğin, mesanedeki sıvı hacminin aniden artmasına bağlı olarak mesane duvarı düz kasının gerilmesi, kesede aniden basınç artışına neden olur. Bununla birlikte, sonraki 15 saniye ile bir dakika arasında mesane duvarında gerim devam etse de, basınç hemen hemen başlangıçtaki düzeyine döner. Da-

ha sonra, hacim başka bir basamakta arttığında, tekrar aynı etki oluşur.

Tersine, hacim aniden düştüğü zaman basınç başlangıçta çok fazla düşer, fakat birkaç saniye veya dakikada ilk orjinal düzeyine döner. Bu fenomene *stres-gevşemesi* ve *ters stres gevşemesi* denir. Bu, kısa zaman dilimleri dışında, içi boşluklu bir organın büyük hacim değişikliklerine rağmen, lümenindeki basıncı uzun süre sabit düzeyde sürdürmesine izin vermesi nedeniyle önemlidir.

Kasılmanın Kalsiyum İyonları ile Düzenlenmesi

İskelet kasında olduğu gibi, çoğu düz kasta da kasılma için gerekli öncü uyarı intraselüler kalsiyum iyonlarındaki artıştır. Bu artış farklı tiplerdeki düz kaslarda düz kas lifinin sinirsel ya da hormonal yolla uyarılması, lifin gerilmesi veya lifin kimyasal çevresindeki değişikliklerle meydana gelebilir.

Ancak düz kasta, iskelet kas kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonlarının aktive ettiği düzenleyici protein olan troponin bulunmaz. Onun yerine düz kas kasılması aşağıda anlatıldığı gibi çok farklı bir mekanizma ile uyarılır.

Kalsiyum İyonlarının Kalmodulinle Birleşmesi–Miyozin Kinaz Aktivasyonu ve Miyozin Başının Fosforilasyonu. Düz kas hücreleri, troponin yerine, çok miktarda, *kalmodulin* denen diğer bir düzenleyici protein içerirler. Bu protein troponine benzese de, kasılmayı başlatma biçimi yönünden farklıdır. Kalmodulin miyozin çapraz köprülerini aktive eder. Bu aktivasyon ve sonraki kasılma, aşağıdaki sırayla meydana gelir.

1. Kalsiyum iyonları kalmoduline bağlanır.
2. Kalmodulin-kalsiyum kombinasyonu, fosforile edici bir enzim olan *miyozin kinazla* birleşerek onu aktive eder.
3. Her miyozin başının *düzenleyici zincir* denen hafif zincirlerinden biri miyozin kinaza yanıt olarak fosforile olur. Bu zincir fosforile değilken, miyozin başının aktinle tutunma-ayrılma döngüsü oluşmaz. Fakat düzenleyici zincir fosforile olduğunda, iskelet kasında olduğu gibi, baş aktin filamenti ile bağlanma ve sonraki bütün döngüsel işlemlerden geçme, dolayısıyla kas kasılmasını sağlama kapasitesine sahiptir.

Kasılmanın Durması–Miyozin Fosfatazın Rolü. Kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik bir değerin altına düştüğünde, miyozin başının fosforilasyonu dışında daha önce sözedilen olaylar otomatik olarak tersine döner. Bu tersine dönüş, düz kas hücresi sıvısında bulunan, düzenleyici hafif zincirden fosfatı ayıran *miyozin fosfataz* adlı başka bir enzime ihtiyaç gösterir. Daha sonra döngü durur ve kasılma kesilir. Dolayısıyla, kasın gevşemesi için gerekli zaman, büyük ölçüde hücredeki aktif miyozin fosfataz miktarı ile belirlenir.

Mandal Fenomenin Düzenlenmesi İçin Olası Bir Mekanizma

Düz kasta mandal fenomeni önemli olduğundan ve birçok düz kas içeren organda çok fazla enerji harcanmadan tonusun uzun süre devam ettirilmesine izin verdiğinden, onu açıklamak için birçok girişim yapılmıştır. Öne sürülen birçok mekanizma arasında en basit olanı şudur.

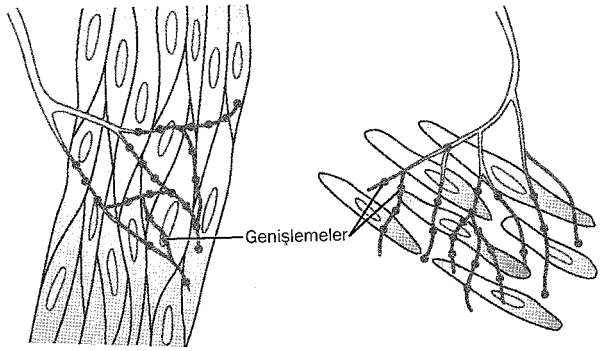
Miyozin kinaz ve miyozin fosfataz enzimlerinin ikisi de güçlü olarak aktive edildiğinde, miyozin başlarının döngü frekansı ve kasılma hızı büyük olur. O zaman enzimlerin aktivasyonu azalırken döngü frekansı da azalır, fakat aynı zamanda bu enzimlerin aktivitelerinin ortadan kalkması miyozin başlarının döngüsel sürecin daha uzun bir kısmında aktin filamentlerine tutulu kalmasına neden olur. Dolayısıyla, herhangi bir anda aktin filamentlerine tutulu baş sayısı çoktur. Aktine bağlı başların sayısı statik kasılma gücünü belirlediği için, gerilim sürdürülür veya "mandallanır"; yine kas tarafından az enerji kullanılır çünkü, bir başın ayrıldığı nadir durumlar dışında, ATP ADP'ye yıkılmaz.

Düz Kas Kasılmasının Sinirsel ve Hormonal Kontrolü

İskelet kas liflerinin sadece sinir sistemi ile aktive edilmesine rağmen, düz kas pek çok sinyal tipiyle uyarılabilir: sinir sinyalleri ile, hormonal uyarı ile, kasın gerilmesi ve çeşitli diğer yollar. Farklılığın başlıca nedeni, düz kas membranının kasılma işlemini başlatabilecek birçok reseptör protein tipi içermesidir. İskelet kasından diğer bir farkı da, başka reseptör proteinlerin düz kas kasılmasını inhibe etmesidir. Dolayısıyla bu bölümde, önce düz kas kasılmasının sinirsel kontrolünü daha sonra hormonal ve diğer kontrollerini tartışacağız.

Düz Kasın Sinir-Kas Kavşağı

Düz Kas Sinir-Kas Kavşağının Fizyolojik Anatomisi. İskelet kası liflerinde bulunan çok düzenli sinir-kas kavşağı düz kasta yoktur. Onun yerine, düz kası inerve eden *otonom sinir lifleri* Şekil 8-3'de görüldüğü gibi, genellikle bir kas lifi tabakasının üstünde difüz olarak dallanır. Çoğu zaman bu lifler düz kas liflerinin hücre



ŞEKİL 8-3

Düz kasın inervasyonu.

zarı ile doğrudan temas etmezler, onun yerine yaygın kavşaklar transmiter maddeleri kas hücrelerinden birkaç nanometreden birkaç mikrometreye varan uzaklıktan düz kası çevreleyen matrikse salgılarlar; daha sonra transmiter hücreye difüze olur. Ayrıca, birçok kas hücresi tabakasının olduğu yerlerde, sinir lifleri genellikle sadece dış tabakayı inerve eder ve kas uyarımı daha sonra kas kitlesinde bu dış tabakadan iç katlara doğru aksiyon potansiyelinin iletimi veya transmiter maddenin difüzyonu ile yayılır.

Düz kas liflerini inerve eden aksonlar, iskelet kas liflerinin motor son plaktaki tipik dallanan ayak sonlanmasına da sahip değildir. Onun yerine ince terminal aksonlar pek çoğu eksenleri boyunca dağılan birçok genişlemelere (*varikozite*) sahiptir. Bu noktalarda *Schwann hücreleri* ile sarılan aksonlar kesintiye uğradığından, transmiter varikozitelerin duvarından salgılanabilir. Genişlemelerde iskelet kası son plağındaki gibi transmiter madde içeren veziküller vardır. Daima asetilkolin içeren iskelet kas kavşağındaki veziküllerin tersine, otonom sinir lifi sonlanmalarındaki veziküller bazı liflerde *asetilkolin*, bazılarında *norepinefrin* ve nadiren başka maddeler içerir.

Bazı durumlarda, özellikle çok birimli düz kaslarda, genişlemeler aralarında en az 20-30 nanometrelik mesafe kalacak şekilde kas hücresi zarı tarafından bölünmüştür - bu mesafe iskelet kas kavşağındaki sinaptik yarık genişliğiyle aynıdır. Bunlara *temas kavşakları* denir ve iskelet kasının sinir-kas kavşağındaki gibi fonksiyon görür; bu düz kas liflerinin kasılma hızı yaygın kavşakla uyarılan liflerinkinden oldukça hızlıdır.

Düz Kas Sinir-Kas Kavşağından Salgılanan Eksitatör ve İnhibitör Transmiter Maddeler. Düz kası inerve eden otonomik sinirler tarafından salgılanan en önemli transmiter maddeler *asetilkolin* ve *norepinefrindir*, fakat hiçbir zaman ikisi aynı sinir lifinden salgılanmaz. Asetilkolin bazı organların düz kas lifleri için eksitatör, diğer organların düz kasları için ise inhibitördür. Bir kas lifini asetilkolin uyarıyorsa, kural olarak norepinefrin inhibe eder. Tersine, asetilkolin lifi inhibe ediyorsa, norepinefrin genellikle uyarır.

Fakat bu farklı yanıtların nedeni nedir? Bunun yanıtı, düz kası hem asetilkolin hem de norepinefrinin, kas hücre membranı yüzeyinde bulunan bir *reseptör protein* ile bağlanarak inhibe veya eksite etmesidir. Bazı reseptör proteinler *eksitatör reseptörler* iken diğerleri *inhibitör reseptörlerdir*. Dolayısıyla, reseptör tipi asetilkolinin mi yoksa norepinefrinin mi etkili olacağını ve buna bağlı olarak düz kasın inhibe mi yoksa eksite mi edileceğini belirler. Bu reseptörler Bölüm 60'da daha detaylı biçimde otonom sinir sisteminin fonksiyonları ile ilintili olarak tartışılmıştır.

Düz Kasta Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri

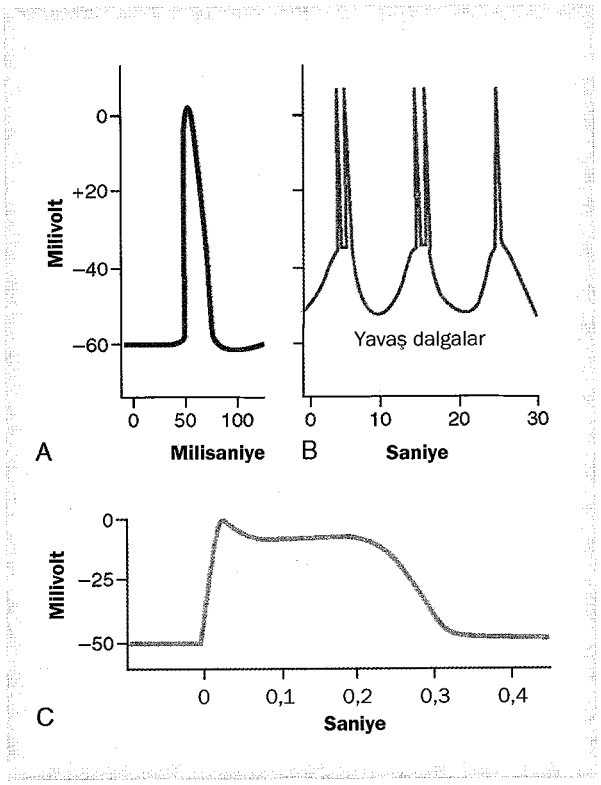
Düz Kasta Zar Potansiyelleri. Düz kasta zar potansiyellerinin nicel değeri kasın o andaki durumuna bağlıdır. Normal istirahat halinde hücreiçi potansiyeli genellikle -50 ila -60 milivolt kadar olup, iskelet kasından yaklaşık 30 milivolt daha az negatiftir.

Üniter Düz Kasta Aksiyon Potansiyelleri. Üniter düz kasta (örneğin viseral kas) aksiyon potansiyeli iskelet kasındakiyle aynı biçimde oluşur. Bir sonraki kısımda belirtildiği gibi, çok birimli düz kas liflerinin çoğunda ise genellikle meydana gelmez.

Viseral düz kasın aksiyon potansiyelleri iki biçimde meydana gelir: (1) sivri potansiyeller, (2) platolu aksiyon potansiyelleri.

Sivri (Dikensi) Potansiyeller. Çoğu üniter düz kas tipinde iskelet kasında görüldüğü gibi tipik sivri aksiyon potansiyeller meydana gelir. Bu tip aksiyon potansiyelinin süresi Şekil 8-4*A*' da görüldüğü gibi 10-50 milisaniyedir. Bu tip aksiyon potansiyelleri aşağıda tartışıldığı gibi, elektrik uyarısı, hormonların düz kasa etkisi, sinir liflerinin transmiter maddelerin etkisi, germe ile veya kas lifinin spontan üretimi sonucunda olduğu gibi birçok yol ile ortaya çıkarılabilir.

Platolu Aksiyon Potansiyelleri. Şekil 8-4*C*'de bir düz kasın bir platolu aksiyon potansiyeli görülmektedir. Bu aksiyon potansiyelinin başlangıcı tipik sivri potansiyel ile aynıdır. Ancak, kas lifi membranı hızlı repolarize olacak yerde, repolarizasyon birkaç yüzden-bin milisaniyeye (1 sn) kadar gecikir. Plato, üreter, bazı durumlar-



ŞEKİL 8-4

A, Bir dış uyaranla meydana getirilmiş tipik düz aksiyon potansiyeli (sivri veya dikensi potansiyel). *B*, İnce barsak duvarının düz kasında spontan olarak meydana gelen yavaş ritmik elektriksel dalgalar tarafından oluşturulan tekrarlanan sivri potansiyeller. *C*, Uterus düz kas lifinden kaydedilen platolu aksiyon potansiyeli.

da uterus ve bazı tipteki damar düz kasları gibi düz kas lifi tiplerinde meydana gelen uzun süreli kasılmadan sorumlu olabilmesi nedeniyle önemlidir. (Aynı zamanda bu aksiyon potansiyeli tipi Bölüm 9 ve 10'da değinildiği gibi, uzun kasılma süresi olan kalp kası liflerinde de görülür.)

Düz Kas Aksiyon Potansiyellerinin Oluşmasında Kalsiyum Kanallarının Önemi. Düz kas hücre zarı, iskelet kasından çok daha fazla voltaj kapılı kalsiyum kanallarına, fakat daha az voltaj kapılı sodyum kanallarına sahiptir. Dolayısıyla, çoğu düz kasta aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyumun katkısı azdır. Onun yerine, aksiyon potansiyelinden başlıca sorumlu olan, kalsiyum iyonlarının lifin içine akımıdır. Bu, sinir lifleri ve iskelet kas liflerindeki sodyum kanalları gibi kendini yeniden oluşturan bir şekilde oluşur. Ancak, kalsiyum kanalları sodyum kanallarından çok daha yavaş açılır ve üstelik onlardan daha uzun süre açık kalır. Bazı düz kas liflerinin uzamış platolu aksiyon potansiyellerinden büyük ölçüde bu olay sorumludur.

Aksiyon potansiyeli sırasında hücrelere kalsiyum girişinin diğer bir önemli özelliği de, hücre içine giren kalsiyumun düz kas kasılma mekanizmasına doğrudan etki ederek kasılmaya neden olmasıdır. Dolayısıyla kalsiyum bir defada iki iş görür.

Üniter Düz Kasta Yavaş Dalga Potansiyelleri ve Spontan Aksiyon Potansiyeli Oluşumu. Bazı düz kaslar kendi kendini uyarabilirler. Yani dışardan bir uyarı olmadan düz kas hücreleri içinde kendi kendine aksiyon potansiyelleri doğabilir. Bu, çoğu kez membran potansiyelinin basit *yavaş dalga ritmi* ile ilişkilidir. Barsağın bir viseral düz kasındaki tipik yavaş dalga tipi Şekil 8-4*B*'de gösterilmiştir. Yavaş dalganın kendisi bir aksiyon potansiyeli değildir. Yani, kas lifinin membranı boyunca yayılan kendini yenileyen bir işlem değildir. Onun yerine, kas kitlesini oluşturan düz kas liflerinin lokal bir özelliğidir.

Yavaş dalga ritminin nedeni bilinmemektedir. Bunun, yavaş dalgaların, pozitif iyonların (olasılıkla sodyum iyonlarının) kas lifi membranından dışarı doğru pompalanmasındaki giderek artma ve gittikçe azalmaya bağlı olduğu; yani eğer sodyum hızlı pompalanırsa membran potansiyelinin daha negatif hale gelmesi ve pompa daha az aktif olduğunda negatifliğinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İyon kanallarının geçirgenliğinin ritmik olarak artıp azaldığı şeklinde diğer bir düşünce de vardır.

Yavaş dalgaların önemi, yeterince güçlü olduklarında aksiyon potansiyellerini başlatabilmeleridir. Yavaş dalgaların kendisi kas kasılmasına neden olamaz, fakat hücre zarı içindeki negatif yavaş dalga potansiyeli pozitif yönde –60 dan yaklaşık -35 milivoltun üzerine (çoğu viseral düz kasta aksiyon potansiyeli oluşturabilecek yaklaşık eşik) çıktığı zaman aksiyon potansiyeli doğar ve kas kütlesinde yayılır. Sonra kasılma meydana gelir. Bu etki Şekil 8-4*B*' de her yavaş dalga tepesinde bir veya daha fazla aksiyon potansiyelinin meydana gelişini göstermektedir. Düz kas kütlesindeki bu tekrarlayan aksiyon potansiyelleri serisi ritmik kasılmalara yol açar. Dolayısıyla, yavaş dalgalara *pacemaker* (*önderodak*) *dalgalar* denir. Bölüm 62'de bu pacemaker aktivite tipinin barsağın ritmik kasılmalarını kontrol ettiğini görüyoruz.

Viseral Düz Kasın Gerilme İle Uyarılması. Viseral (üniter) düz kas yeterince gerildiğinde, genellikle spontan aksiyon potansiyelleri meydana gelir. Bunlar (1) normal yavaş dalga potansiyelleri ve (2) gerilmeye bağlı olarak membran potansiyelinin negatifliğinde meydana gelen azalmanın, birleşiminin sonucudur. Gerilmeye karşı oluşan bu yanıt, barsak duvarının aşırı gerilme durumunda otomatik ve ritmik olarak kasılması şeklindedir. Örneğin, barsak intestinal içerikle fazla dolduğu zaman lokal otomatik kasılmalar, çok dolu olan barsak içeriğini, sıklıkla anüs yönünde uzaklaştıracak peristaltik dalgaların başlamasını sağlar.

Çok Birimli Düz Kasın Aksiyon Potansiyelleri Olmadan Depolarizasyonu

Gözün iris kası veya her bir kılda bulunan piloerektör kas gibi çok birimli düz kas lifleri, normalde başlıca si-

nir uyarılarına yanıt olarak kasılır. Sinir sonlanmaları bazı çok birimli düz kaslarda asetilkolin, diğerlerinde norepinefrin salgılar. Her iki durumda da, transmiter maddeler düz kas membranında depolarizasyona neden olur ve bu da kasılma meydana getirir. Genellikle aksiyon potansiyelleri meydana gelmez; bunun nedeni liflerin aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar küçük olmalarıdır. (*Viseral üniter düz kasta* aksiyon potansiyeli doğduğunda, kendi kendine yayılan aksiyon potansiyeli ortaya çıkmadan önce 30-40 düz kas lifi aynı anda depolarize olmalıdır.) Ancak, küçük düz kas hücrelerinde, aksiyon potansiyeli olmadan bile, transmiter madde tarafından oluşturulan *kavşak potansiyeli* denen bir lokal depolarizasyon dalgası "elektrotonik" olarak bütün lifte yayılır ve kas kasılması için gerekli olan da budur.

Lokal Doku Faktörleri ve Hormonların Etkisi ile Aksiyon Potansiyeli Olmadan Oluşan Düz Kas Kasılması

Muhtemelen düz kas kasılmalarının yarısı, aksiyon potansiyelleri ile değil, düz kasın kasılabilir birimlerine doğrudan etki eden uyarıcı faktörlerle başlatılır. Sinirsel olmayan ve aksiyon potansiyeli doğurmayan uyarıcı faktörlerin iki tipi sıklıkla (1) lokal kimyasal doku faktörleri ve (2) çeşitli hormonları içerir.

Lokal Kimyasal Doku Faktörlerine Yanıt Olarak Düz Kas Kasılması. Bölüm 17'de arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin kasılmasının kontrolünü tartıştık. Bu damarlardan en küçük olanların siniri yoktur veya azdır. Ancak düz kas kasılmaya yatkındır, kendisini çevreleyen interstisyel sıvıdaki lokal kimyasal şartlardaki değişikliklere hızla yanıt verir.

Normal dinlenim durumunda bu küçük kan damarlarının pek çoğu kasılı haldedir. Fakat, dokuya fazladan kan akımı gerektiğinde pek çok faktör damar duvarını gevşetebilir, böylelikle akımda artış sağlanır. Bu yolla, güçlü bir lokal geribildirim kontrol sistemi doku alanına bölgesel kan akımını düzenler. Bazı özgül kontrol faktörleri şunlardır:

1. Dokuda lokal oksijen eksikliği düz kasta gevşemeye ve dolayısıyla vazodilatasyona neden olur.
2. Aşırı karbon dioksit vazodilatasyona sebep olur.
3. Hidrojen iyon konsantrasyonunun artması vazodilatasyonu artırır.

Adenozin, laktik asit, potasyum iyonlarının artması, kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalması ve vücut sıcaklığının artması da lokal vazodilatasyona neden olur.

Hormonların Düz Kas Kasılmasına Etkisi. Vücutta kanla dolaşan hormonların çoğu, düz kas kasılmasını bir dereceye kadar etkiler ve bazılarının etkileri belirgindir. En önemlileri arasında *norepinefrin*, *epinefrin*, *asetilkolin*, *anjiyotensin*, *vazopresin*, *oksitosin*, *serotonin* ve *histamin* bulunmaktadır.

Kas hücresi membranı bir hormon için *hormon kapılı uyarıcı reseptörler* içeriyorsa, o hormon düz kasta kasılmaya neden olur. Tersine, eğer membranda uyarıcı reseptörlerden çok *inhibitör reseptörler* varsa, hormon inhibisyona neden olur.

Hormonlar veya Lokal Doku Faktörleri ile Düz Kasın Uyarılma veya İnhibe Olma Mekanizması. Düz kas membranında bazı hormon reseptörleri sodyum veya kalsiyum iyon kanallarını açarlar ve sinirsel uyarımdan sonraki gibi membranı depolarize ederler. Bazen aksiyon potansiyelleri oluşur veya meydana gelmiş olan aksiyon potansiyelleri artırılır. Çoğunlukla aksiyon potansiyeli olmadan depolarizasyon meydana gelir ve bu depolarizasyon, kasılmayı meydana getiren kalsiyum iyonlarının hücre içine girişine olanak verir.

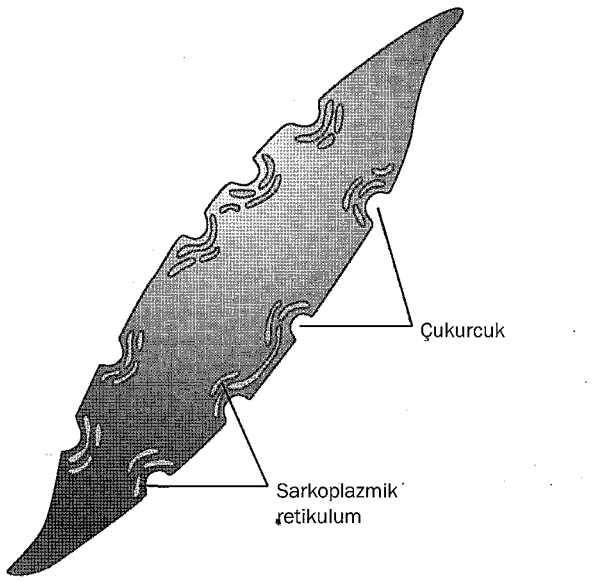
Eğer hormon (veya diğer doku faktörleri) *sodyum ve kalsiyum kanallarını kapatarak* bu pozitif iyonların girişini önlerse tersine inhibisyon oluşur. Normalde kapalı olan *potasyum kanallarının açılması* sonucunda pozitif potasyum iyonlarının hücre dışına difüzyonu da inhibisyona yol açar. Bu olayların her ikisi de kas kasılmasının güçlü bir şekilde inhibe olduğu, *hiperpolarizasyon* denen kas hücresi içindeki negatiflik derecesini artırır.

Bazen düz kas kasılması veya inhibisyonu membran potansiyelinde herhangi bir değişiklik olmadan hormonlarla başlatılabilir. Bu durumda hormon herhangi bir iyon kanalını açmadan fakat onun yerine kas lifinde sarkoplazmik retikulumda kalsiyum iyonlarının salınımı gibi internal bir değişikliğe neden olan bir membran reseptörünü aktive edebilir; kalsiyum da sonra kasılmayı başlatır. Hücre membranında adenilat siklaz veya guanilat siklazı uyararak kasılmayı inhibe eden başka reseptör mekanizmaları da bilinmektedir: reseptörlerin hücre içine uzanan parçaları bu enzimlere bağlanarak hücre içinde *ikinci haberciler* denen *siklik adenozin monofosfat* (*sAMP*) veya *siklik guanozin monofosfatı* (*sGMP*) oluştururlar. sAMP veya sGMP'nin dolaylı olarak kasılmayı inhibe eden çeşitli enzimlerin fosforilasyon derecesini değiştirmek gibi pek çok etkileri vardır. Kalsiyum iyonlarını sarkoplazmadan sarkoplazmik retikuluma pompalayan pompa kadar hücreden dışarı çıkaran hücre membran pompası da aktive edilir; bu etkiler sarkoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonunu düşürerek kasılmayı inhibe eder.

Düz kaslar farklı hormonlara, nörotransmiterlere ve diğer maddelere yanıt olarak kasılma veya gevşemenin başlatılması açısından önemli farklılıklar gösterir. Bazı örneklerde, aynı madde farklı lokalizasyonlardaki düz kasların kasılmasına veya gevşemesine neden olabilir. Örneğin, norepinefrin barsakta düz kas kasılmasını inhibe ederken kan damarlarındaki düz kasları uyararak kasılmasını sağlar.

Kasılmaya Neden Olan Kalsiyum İyonlarının Kaynakları: (1) Hücre Zarı ve (2) Sarkoplazmik Retikulum

Kasılma işlemi düz kasta da iskelet kasındaki gibi kalsiyum iyonları ile aktive olmasına rağmen, kalsiyum iyonlarının kaynağı farklıdır; iskelet kası kasılmasında hemen hemen bütün kalsiyum iyonlarının kaynağı olan sarkoplazmik retikulum, pek çok düz kasta çok az gelişmiştir. Onun yerine, kasılmaya neden olan kalsiyum iyonlarının hemen hepsi aksiyon potansiyeli veya diğer uyarılar sırasında ekstraselüler sıvıdan kas hücresi içine girer. Ekstraselüler sıvıda 10^{-3} molardan fazla olan kalsiyum iyon konsantrasyonu, düz kas hücresi içindeki 10^{-7} molara göre daha yüksektir; bu durum kalsiyum porlarının açılarak kalsiyum iyonlarının hücre dışı sıvıdan hücre içine hızla difüzyonuna neden olur. Difüzyonun olabilmesi için gereken zaman genellikle 200-300 milisaniyedir ve buna kasılma başlamadan önceki *latent dönem* denir. Bu latent dönem düz kasta, iskelet kası kasılmasından yaklaşık 50 kat daha uzundur.



ŞEKİL 8-5

Büyük bir düz kas lifinde sarkoplazmik tübüllerin çukurcuk denen hücre zarı girintileri ile ilişkisi.

Düz Kas Sarkoplazmik Retikulumunun Rolü. Şekil 8-5'de bazı büyük düz kas hücrelerindeki hücre membranına yakın uzanan az gelişmiş sarkoplazmik tübüller görülmektedir. Hücre zarının *çukurcuk* denen küçük girintileri bu tübüllerin yüzeyine bitişiktir. Çukurcukların iskelet kasındaki transvers tübül sisteminin gelişmemiş bir eşdeğeri olduğu düşünülmektedir. Çukurcuklarda bir aksiyon potansiyeli yayıldığı zaman, iskelet kasında transvers tübüllerin longitudinal sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun serbestlenmesine neden olması gibi, bunların da bitişik sarkoplazmik tübüllerden kalsiyum iyonlarının serbestlemesini uyardığına inanılmaktadır. Genelde, düz kas lifinde sarkoplazmik retikulum ne kadar gelişkinse kas o kadar hızlı kasılır.

Ekstraselüler Kalsiyum iyon Konsantrasyonundaki Değişikliklerin Düz Kas Kasılmasına Etkisi. Ekstraselüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu normalde iskelet kasının kasılma gücüne çok az etki etse de, bu çoğu düz kas için geçerli değildir. Ekstraselüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu normalin 1/3 ila 1/10' una düştüğü zaman düz kas kasılması genellikle durur. Dolayısıyla, düz kas kasılmasının gücü genellikle büyük oranda ekstraselüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonuna bağlıdır.

Düz Kas Gevşemesinde Bir Kalsiyum Pompası Gereklidir. Düz kasın kasıldıktan sonra gevşemesi için kalsiyum iyonlarının hücre içi sıvıdan uzaklaştırılması gerekir. Bunu, kalsiyum iyonlarını düz kas lifinden ekstraselüler sıvıya veya sarkoplazmik retikuluma pompalayan bir *kalsiyum pompası* ile yapar. Bu pompa iskelet kasındaki hızlı-etkili sarkoplazmik retikulum pompası ile karşılaştırıldığında yavaş-etkilidir. Bu nedenle tek bir düz kas kasılması sıklıkla iskelet kasındaki gibi saniyenin onda veya yüzde biri gibi değil, saniyeler boyunca sürer.

Kaynaklar

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol Rev 79:763, 1999.

Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. Physiol Rev 79: 387, 1999.

Harnett KM, Biancani P: Calcium-dependent and calciumindependent contractions in smooth muscles. Am J Med 115(Suppl 3A): 24S, 2003.

Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG: Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 76: 967, 1996.

Kamm KE, Stull JT: Regulation of smooth muscle contractile elements by second messengers. Annu Rev Physiol 51: 299, 1989.

Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R: Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. Physiol Rev 78: 811, 1998.

Lee CH, Poburko D, Kuo KH, et al: Ca2+ oscillations, gradients, and homeostasis in vascular smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282: H1571, 2002.

Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, Beavo JA: Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. Circ Res 93:280, 2003.

Somlyo AP, Somlyo AV: Ca2+ sensitivity of smooth muscleand nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev 83: 1325, 2003.

Stephens NL: Airway smooth muscle. Lung 179: 333, 2001.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle. Hypertension 23: 1106, 1994.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation. Adv Physiol Educ 27: 201, 2003.

Kalp

9. Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının Görevleri

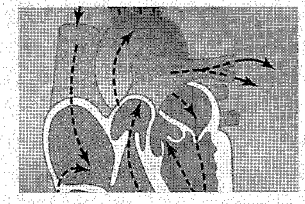
10. Kalbin Ritmik Uyarılması

11. Normal Elektrokardiyogram

12. Kalp Kası ve Koroner Kan Akımı Bozukluklarının Elektrokardiyografi Açısından Yorumu: Vektöryel Çözümleme

13. Kardiyak Aritmiler ve Elektrokardiyografi Açısından Yorumları

Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının Görevleri



Bu bölümde, kalp ve dolaşım sistemini tartışmaya başlıyoruz. Kalp, Şekil 9-1'de gösterildiği gibi, aslında iki ayrı pompadan oluşur: akciğerlere kan pompalayan *sağ kalp* ve çevre organlara kan pompalayan *sol kalp*. Bu kalplerin her biri, bir *atriyum* ve bir *ventrikülden* oluşan iki bölmeli bir atım pompasıdır. Atriyum, ventrikül için zayıf bir hazırlayıcı pompa (ön-pompa) işlevi görür, başlıca görevi kanın ventriküllere taşınmasına yardımcı olmaktır. Ventrikül ise, kanı pulmoner ya da periferik dolaşıma gönderen ana pompalama kuvvetini sağlar.

Kalpteki özel mekanizmalar, hareket potansiyellerini kalp kasının her yerine ileterek kalbin ritmik atımlarını, kalp kasılmalarının düzenli ve sürekli olarak tekrarlaması anlamına gelen kalbin ritmikliğini sağlarlar. Bu ritmik düzenleme sistemi Bölüm 10'da anlatılmıştır. Bu bölümde, kalp kasının özgün niteliklerinden başlayarak, kalbin bir pompa olarak nasıl çalıştığını anlatacağız.

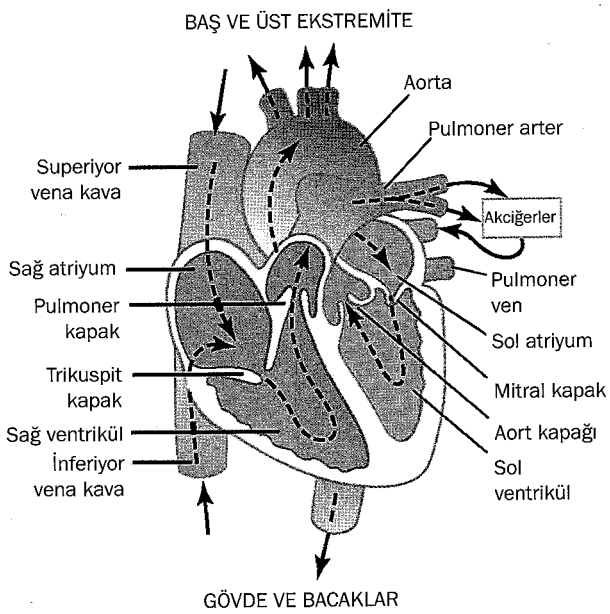
Kalp Kasının Fizyolojisi

Kalp başlıca üç tip kalp kasından meydana gelir. Bunlar, *atriyum kası, ventrikül kası,* özelleşmiş *uyarıcı ve iletici kas* lifleridir. Atriyum ve ventrikül kasları, kasılma süresinin daha uzun olması dışında, iskelet kasına oldukça benzer şekilde kasılırlar. Çok az miktarda kasılabilir fibril içeren özelleşmiş uyarı ve ileti lifleri ise, yalnızca belli belirsiz kasılırlar. Bunun yerine ya aksiyon potansiyeli biçiminde, otomatik ve ritmik elektrik ateşlemeler sergileyerek ya da aksiyon potansiyellerini kalbin her yerine ileterek kalbin ritmik olarak atmasını düzenleyen bir uyarı sistemi sağlarlar.

Kalp Kasının Fizyolojik Anatomisi

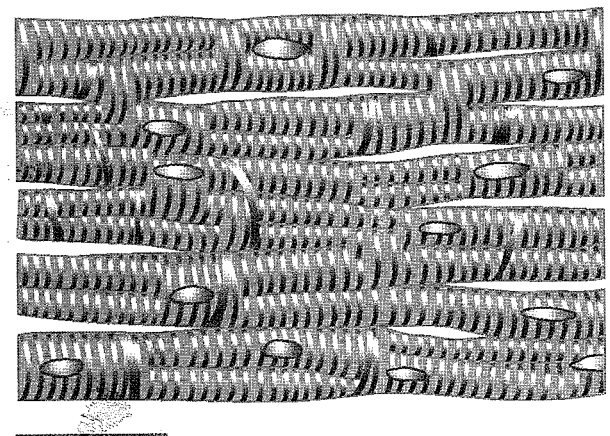
Kalp kasının tipik histolojik görünümü Şekil 9-2'de izlenmektedir. Bölünen, bir araya gelen ve tekrar ayrılan kalp kası liflerinin, dantel işine benzer şekilde düzenlendiği görülmektedir. Kalp kasının tipik bir iskelet kası gibi *çizgili* olduğu da bu görünümden hemen anlaşılmaktadır. Dahası, kalp kasının tipik miyofibrilleri, iskelet kasındakilerin hemen hemen aynı olan *aktin* ve *miyozin filamentleri* içerirler. Bu filamentler yan yana dizilmişlerdir ve kasılma sırasında, iskelet kasında olduğu gibi, birbirleri üzerinde kayarlar (Bkz. Bölüm 6). Ancak, göreceğimiz gibi kalp kası, başka bakımlardan iskelet kasından oldukça farklıdır.

Bir Sinsityum Olarak Kalp Kası. Şekil 9-2'de kalp kası liflerini enine kestiği görülen koyu alanlara *interkale disk* adı verilir. Bunlar aslında, kalp kası hücrelerini birbirinden ayıran hücre zarlarıdır. Öyle ki, kalp kası lifleri, birbirine seri ve paralel bağlanmış çok sayıda ayrı hücreden meydana gelirler.



ŞEKİL 9-1

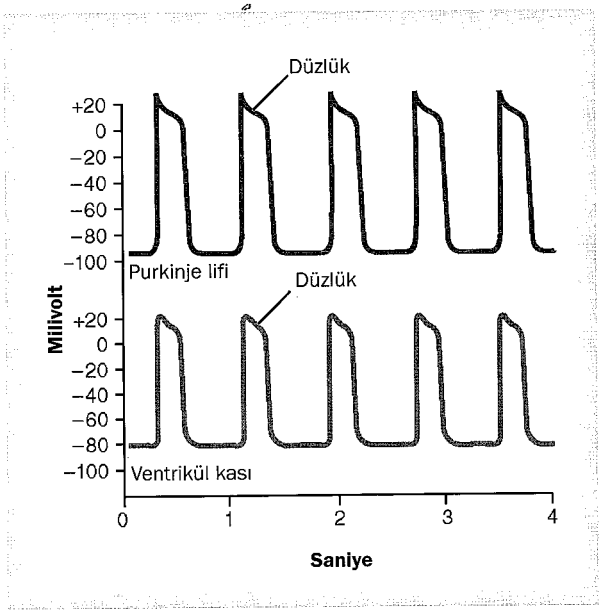
Kalbin yapısı ve kanın kalbin bölümleri ile kalp kapaklarından geçerken izlediği yol.



ŞEKİL 9-2

Kalp kası liflerinin birbirleriyle bağlantılı "sinsityal" yapısı.

Hücre zarları interkale disklerde birbirleriyle kaynaşarak geçirgen "haberleşen" bağlantıları (yarık bağlantı) oluştururlar, ki bu bağlantılar iyonların neredeyse tamamen serbestçe, difüze olmalarına izin verirler. Dolayısıyla, işlevsel bir bakış açısıyla, iyonlar kalp kası liflerinin uzun ekseni boyunca hücre içi sıvıda kolaylıkla hareket ederler, öyle ki aksiyon potansiyelleri interkale diskleri geçerek bir kalp kası hücresinden bir sonrakine kolaylıkla ilerlerler. Pek çok kalp kası hücresinden meydana gelen bir sinsityum olan kalp kasında, hücreler birbirlerine o şekilde bağlanmışlardır ki, hücrelerden biri uyarılınca, aksiyon potansiyeli hücreden hücreye geçerek tüm ara bağlantılar boyunca hücrelerin tümüne yayılır.



ŞEKİL 9-3

Bir Purkinje lifi ve bir ventrikül kası lifinden mikro elektrotlarla kaydedilmiş ritmik aksiyon potansiyelleri (milivolt olarak ifade edilmiştir).

Kalp aslında iki sinsityumdan meydana gelir: iki atriyumun duvarlarını oluşturan *atriyum sinsityumu* ve iki ventrikülün duvarlarını oluşturan *ventrikül sinsityumu*. Atriyumlar ve ventriküller arasındaki atriyoventriküler (A-V) kapak açıklıklarını çevreleyen fibröz doku, atriyumları ventriküllerden ayırır. Potansiyeller normalde, atriyum sinsityumundan ventrikül sinsityumuna bu fibröz dokunun içinden direk olarak iletilmezler. Bunun yerine yalnızca *A-V demeti adı* verilen özelleşmiş bir ileti sistemi aracılığıyla iletilirler. A-V demeti, çapları birkaç milimetre olan ve Bölüm 10'da ayrıntılarıyla tartışılan bir ileti lifleri demetidir.

Kalbin bu iki fonksiyonel sinsityuma ayrılmış olması sayesinde atriyumlar ventriküllerden kısa bir süre önce kasılırlar ve bu da kalbin pompa etkinliği için önemlidir.

Kalp Kasında Aksiyon Potansiyelleri

Şekil 9-3'deki alt kayıtta gösterilen aksiyon potansiyeli bir ventrikül kasından kaydedilmiş olup, yaklaşık 105 milivolttur. Yani hücre içi potansiyeli her atım sırasında, atımlar arasında yaklaşık –85 milivolt olan oldukça negatif değerinin üzerine çıkarak, düşük bir pozitif değer olan yaklaşık +20 milivolta ulaşır. Başlangıçtaki *dikenden (spike)* sonra zar, yaklaşık 0,2 saniye süreyle depolarize kalarak, şekilde de görüldüğü gibi, bir *düzlük (plato)* oluşturur. Platonun sonunda ani repolarizasyon olur. Aksiyon potansiyelinde bu platonun varlığı, ventrikül kasılmasının kalp kasında iskelet kasındakine kıyasla 15 kez daha uzun sürmesine neden olur.

Uzun Aksiyon Potansiyeli ve Platonun Nedeni. Bu noktada şu soruları sormamız gerekir: Neden kalp kasının aksiyon potansiyeli bu kadar uzun sürer ve neden iskelet kasında değil de kalp kasında bir plato vardır? Bu soruların temel biyofiziksel yanıtları Bölüm 5'de verilmiştir, fakat burada da özetlenmelerinde yarar vardır.

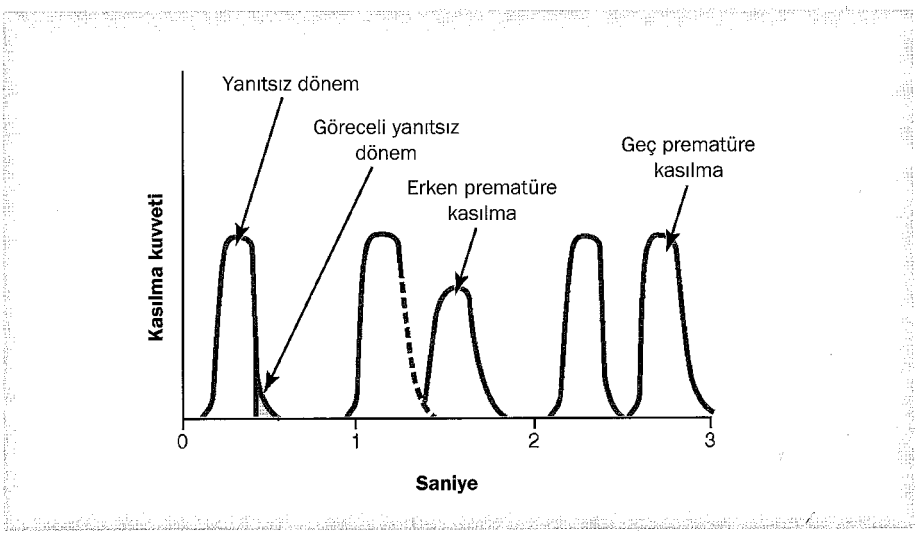
Kalp ve iskelet kası zarlarının özellikleri arasındaki en az iki temel farklılık, kalp kasında aksiyon potansiyelinin uzun sürmesinden ve platonun oluşmasından sorumludur. Birincisi, *iskelet kasındaki aksiyon potansiyeli* neredeyse tamamen, çok büyük miktarlarda sodyum iyonunun hücre dışı sıvıdan iskelet kası lifine girmesine izin veren çok sayıda *hızlı sodyum kanalının* aniden açılması ile meydana gelir. Bu kanallara "hızlı" kanallar denilir, çünkü yalnızca birkaç 1/1.000 saniye süresince açık kalır ve sonra aniden kapanırlar. Kanallar kapandıktan sonra repolarizasyon başlar ve bir başka 1/1.000 saniye veya daha uzun bir süre içerisinde aksiyon potansiyeli son bulur.

Kalp kasında, aksiyon potansiyeli iki tür kanalın açılması ile meydana gelir: (1) iskelet kasındakilerin aynısı olan *hızlı sodyum kanalları*, (2) tamamen ayrı bir grup kanal olan *yavaş kalsiyum kanalları*, ki bunlara *kalsiyum-sodyum kanalları* da denir. Bu ikinci gruptaki kanallar daha yavaş açıldıkları için, daha da önemlisi birkaç 1/10 saniye açık kaldıkları için hızlı sodyum kanallarından farklıdırlar. Bu süre içinde çok büyük miktarlarda kalsiyum ve sodyum iyonu, bu kanallardan geçerek kalp kası lifinin içine akarlar. Bu akış, uzun süreli bir depolarizasyon sağlayarak aksiyon potansiyelindeki platoyu oluşturur. Dahası, plato evresinde giren kalsiyum iyonları, kas kasılması sürecini başlatırlar. İskelet kasının kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonları ise hücre içindeki sarkoplazmik retikulumdan gelir.

Hem aksiyon potansiyelinin uzamasına hem de platonun oluşmasına neden olan, kalp kası ve iskelet kası arasındaki ikinci temel işlevsel farklılık şudur: aksiyon potansiyelinin başlamasından hemen sonra kalp kası zarının potasyum geçirgenliği yaklaşık beşte birine kadar azalır, ki bu iskelet kasında gözlenmeyen bir etkidir. Potasyum geçirgenliğindeki bu azalma, aşırı miktarda kalsiyumun yukarıda belirtilen kalsiyum kanallarından hücre içine akmasına bağlı olabilir. Nedeni ne olursa olsun, potasyum geçirgenliğinin azalması aksiyon potansiyelinin platosu sırasında, artı yüklü potasyum iyonlarının hücre dışına akışını önemli derecede azaltarak aksiyon potansiyeli voltajının erkenden dinlenmedeki düzeyine dönmesini engeller. Yavaş kalsiyum-sodyum kanalları 0,2-0,3 saniyenin sonunda kapanınca, kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücre içine akışı durur, zarın potasyum iyonlarına geçirgenliği de hızla artar. Lif hızla potasyum kaybedince, zar potansiyeli derhal dinlenme düzeyine döner, böylece aksiyon potansiyeli son bulur.

Kalp Kasında Sinyal İletiminin Hızı. Uyarıcı aksiyon potansiyeli sinyalinin hem atriyum hem de ventrikül kasının lifleri boyunca iletilme hızı, yaklaşık 0,3-0,5 m/sn ya da çok kalın sinir liflerindeki hızın yaklaşık 1/250'si ve iskelet kası liflerindeki hızın yaklaşık 1/10'udur. Kalbin özelleşmiş ileti sisteminin (*Purkinje liflerinin*) çoğu bölümünde ileti hızı sistemi 4 m/sn kadar büyük olabilir. Bu da Bölüm 10'da açıklandığı gibi, uyarıcı sinyallerin kalbin çeşitli bölümlerine uygun bir hızda iletilmesini sağlar.

Kalp Kasında Yanıtsız Dönem (Refrakter Dönem). Kalp kası, bütün uyarılabilir dokular gibi, aksiyon potansiyeli sırasında yeniden uyarılırsa cevap vermez. Dolayısıyla kalbin yanıtsız dönemi, Şekil 9-4'ün solunda da görüldüğü gibi, kalp kasının daha önce uyarılmış bir bölgesinin normal bir kalp uyarısı ile yeniden uyarılmasının mümkün olmadığı zaman aralığıdır. Ventrikülün normal cevapsız dönemi 0,25 ila 0,30 saniye olup, uzun platolu aksiyon potansiyelinin süresi kadardır. Buna ek olarak, yaklaşık 0,05 saniye



ŞEKİL 9-4

Kalbin ventrikül kasının kasılma kuvveti, aynı zamanda yanıtsız dönem ile göreceli yanıtsız dönemin süreleri ve prematüre kasılmanın etkisi gösterilmektedir. İskelet kasından farklı olarak, prematüre kasılmaların dalga sumasyonuna yol açmadığına dikkat ediniz.

süren bir *göreceli yanıtsız dönem* de vardır. Bu süre içerisinde kası uyarmak normalden daha zordur, fakat Şekil 9-4'ün ikinci örneğindeki erken "prematüre" kasılmada görüldüğü gibi, çok kuvvetli uyarıcı sinyaller ile yine de kas uyarılabilir. Atriyum kasının yanıtsız dönemi ventrikülünkinden çok daha kısadır (atriyumlarda yaklaşık 0,15 saniyeye karşılık ventriküllerde 0,25-0,30 sn).

Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi-*Transvers Tübüllerin* ve Kalsiyum İyonlarının Görevleri

"Uyarılma-kasılma eşleşmesi" terimi, aksiyon potansiyelinin kas miyofibrillerinin kasılmasını sağlamak için kullandığı mekanizmayı ifade eder. Bu konu iskelet kası için Bölüm 7'de tartışılmıştır. Kalp kasında bu mekanizmada da farklılıklar olup, bunların kalp kasının kasılma özellikleri üzerinde önemli etkileri vardır.

İskelet kası için de geçerli olduğu gibi, bir aksiyon potansiyeli kalp kasının zarı üzerine ilerlerken aynı zamanda transvers (T) tübüllerin zarları boyunca kalp kası lifinin iç kısımlarına da yayılır. T tübüllerindeki aksiyon potansiyelleri longitüdinel sarkoplazmik tübüllerin zarlarını etkileyerek, kalsiyum iyonlarının sarkoplazmik retikulumdan kasın sarkoplazmasına serbestlenmesini sağlarlar. Bu kalsiyum iyonları, serbestlenmelerini izleyen birkaç 1/1.000 saniye içerisinde miyofibrillerin içine doğru difüze olur; aktin ve miyozinin birbirleri üzerinde kaymalarını sağlayan kimyasal tepkimeleri katalizleyerek kas kasılmasına neden olurlar.

Buraya kadar uyarılma-kasılma eşleşmesinin mekanizması iskelet kasındaki ile aynıdır, fakat çok farklı ikinci bir etki daha vardır. Sarkoplazmik retikulumun sisternalarından sarkoplazmaya serbestlenen kalsiyum iyonlarına ek olarak, aksiyon potansiyeli sırasında T tübüllerinden de sarkoplazmaya büyük miktarda ek kalsiyum difüzyonu gerçekleşir. T tübüllerinden gelen bu ek kalsiyum olmasaydı kalp kasının kasılma kuvveti kesinlikle ve önemli ölçüde azalırdı. Çünkü kalp kasının sarkoplazmik retikulumu, iskelet kasınınkine kıyasla daha az gelişmiştir ve tam bir kasılma sağlayacak kadar kalsiyum içermez. Diğer yandan kalp kasındaki T tübüllerinin çapı iskelet kasındakinin 5 katıdır. Bu da, hacminin 25 kat büyük olduğu anlamına gelir. Ayrıca, T tübüllerinin içinde büyük miktarda mukopolisakkarit bulunur ve bunlar elektronegatif yüklüdür ve bol miktarda kalsiyum iyonu bağlayarak aksiyon potansiyeli T tübülüne ulaştığı zaman kalp kası lifinin içine difüze olmaya hazır şekilde saklarlar.

Kalp kasının kasılma kuvveti, büyük ölçüde, hücre dışı sıvılardaki kalsiyum iyonlarının yoğunluğuna bağlıdır. Çünkü, T tübüllerinin uçları hücre zarından geçerek kalp kasını çevreleyen hücre dışı alana açıldığı için, kalp kasının interstisyumundaki aynı hücre dışı sıvısı T tübüllerinde de dolaşır. Sonuç olarak, T tübül sisteminin içerdiği kalsiyum iyonlarının miktarı -kalp kası kasılmasını başlatmaya hazır kalsiyum iyonları- büyük ölçüde hücre dışı sıvının kalsiyum iyonu yoğunluğuna bağlıdır.

(Tersine, iskelet kasının kasılma kuvveti, hücre dışı sıvıdaki kalsiyum yoğunluğunun orta dereceli değişimlerinden hemen hemen hiç etkilenmez. Çünkü iskelet kası kasılmasına neredeyse tamamen iskelet kası lifinin kendi içindeki sarkoplazmik retikulumdan serbestlenen kalsiyum iyonları neden olur.)

Kalbin aksiyon potansiyelindeki platonun sonunda, kalsiyum iyonlarının kas lifinin içine akışı aniden son bulur ve sarkoplazmadaki kalsiyum iyonları hızla hem sarkoplazmik retikuluma hem de T tübüllerine-hücre dışı sıvıya geri pompalanır. Sonuç olarak yeni bir aksiyon potansiyeli oluşuncaya kadar kasılma durur.

Kasılmanın Süresi. Kalp kası, aksiyon potansiyeli başladıktan birkaç milisaniye sonra kasılmaya başlar, aksiyon potansiyelinin son bulmasından birkaç milisaniye sonraya dek kasılmaya devam eder. Dolayısıyla, kalp kasında kasılmanın süresini plato da dahil olmak üzere aksiyon potansiyelinin süresi belirler. Bu süre, atriyum kasında yaklaşık 0,2 saniye, ventrikül kasında ise yaklaşık 0,3 saniyedir.

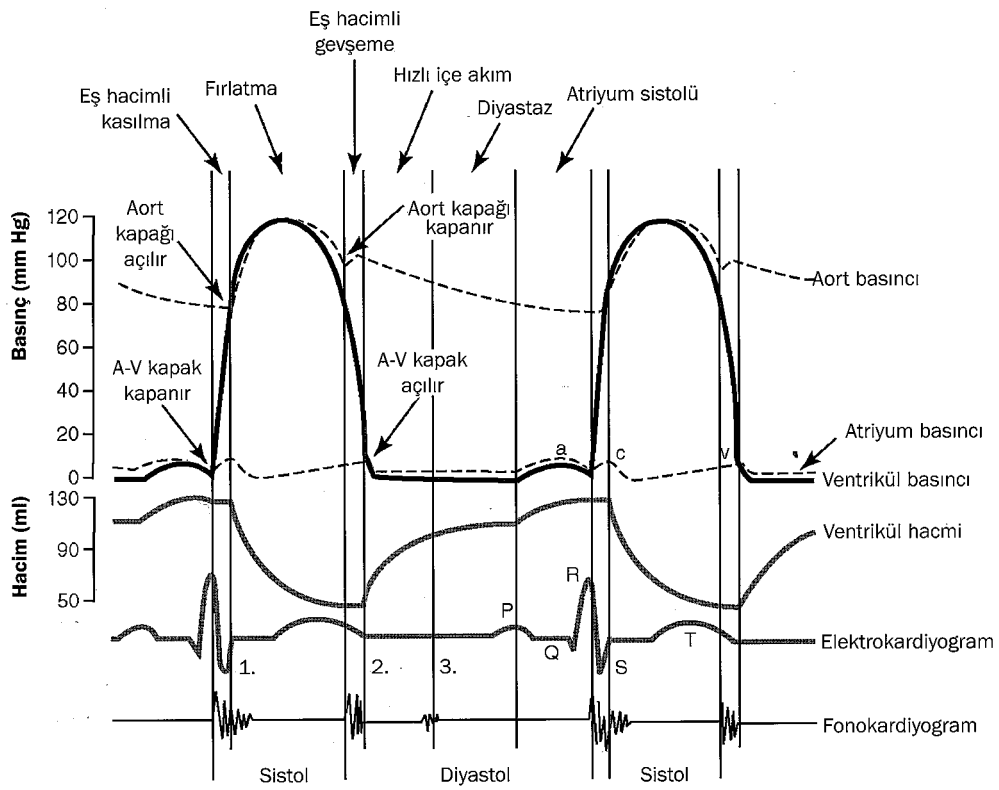
Kalp Döngüsü

Bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar gerçekleşen kalp olaylarına *kalp döngüsü* adı verilir. Her bir döngü, Bölüm 10'da da anlatıldığı gibi, sinüs düğümünde bir aksiyon potansiyelinin kendiliğinden oluşması ile başlar. Bu düğüm, sağ atriyumun superiyor lateral duvarında, superiyor vena kavanın ağzına yakın yerleşmiştir. Aksiyon potansiyeli hızla her iki atriyuma ve oradan da A-V demet ile ventriküllere yayılır. Atriyumlardan ventriküllere geçişi sağlayan ileti sisteminin bu özel düzeni sayesinde kalp uyarısı, atriyumlardan ventriküllere 1/10 saniyeden daha uzun süren bir gecikme ile geçer. Bu gecikme, atriyumların ventriküllerden önce kasılarak, kuvvetli ventrikül kasılmasından önce kanı ventriküllere pompalamasını sağlar. Bu şekilde, atriyumlar ventriküller için primer pompalar olarak görev yaparlar. Ventriküller ise kanı damar sisteminde iten ana güç kaynağını oluştururlar.

Sistol ve Diyastol

Kalp döngüsü, kalbin kan ile dolduğu, *diyastol* adı verilen bir gevşeme döneminden ve bunu izleyen, *sistol* adı verilen bir kasılma döneminden meydana gelir.

Kalp döngüsü sırasındaki çeşitli olaylar kalbin sol tarafı için Şekil 9-5'de görülmektedir. En üstteki üç eğri, sırasıyla aort, sol ventrikül ve sol atriyumdaki basınç değişikliklerini göstermektedir. Dördüncü eğri ventrikül hacmindeki değişiklikleri, beşinci eğri elektrokardiyogra-



ŞEKİL 9-5

Sol ventrikülün işlevi ile ilgili olarak kalp döngüsünde ortaya çıkan olaylar. Sol atriyum basıncı, sol ventrikül basıncı, aort basıncı, ventrikül hacmi, elektrokardiyogram ve fonokardiyogramdaki değişiklikler görülmektedir.

mı ve altıncı ise kalbin -özellikle kalp kapaklarının- pompalarken çıkardığı seslerin kaydı olan fonokardiyogramı temsil etmektedir. Okuyucunun bu şekli ayrıntılı olarak incelemesi ve gösterilen bütün olayların nedenlerini kavraması özellikle önemlidir.

Elektrokardiyogramın Kalp Döngüsü ile İlişkisi

Şekil 9-5'deki elektrokardiyogram, Bölüm 11, 12 ve 13'de tartışılan *P,Q,R,S* ve *T dalgalarını* göstermektedir. Bu dalgalar, kalpte oluşan ve vücut yüzeyinden elektrokardiyograf ile kaydedilen elektriksel voltajlardır.

P dalgası, depolarizasyonun atriyumlara yayılması ile oluşur. Bunu izleyen atriyum kasılması, elektrokardiyogramın P dalgasından hemen sonra, atriyum basıncı eğrisinde hafif bir yükselmeye neden olur.

P dalgasının başlangıcından yaklaşık 0,16 saniye sonra, ventriküllerin elektrik depolarizasyonuna bağlı olarak *QRS dalgaları* belirir. Ventriküllerin depolarizasyonu, şekilde de görüldüğü gibi, ventriküllerde kasılmayı başlatınca ventrikül basıncı da yükselmeye başlar. Dolayısıyla, QRS kompleksi ventrikül sistolünün başlangıcından çok kısa bir süre önce başlar.

Elektrokardiyogramda son olarak *ventriküllerin T dalgası* izlenir. Bu dalga, ventrikül kası liflerinin gevşemeye başladığı zamanı, yani ventriküllerin repolarizasyon evresini temsil eder. Dolayısıyla, T dalgası ventrikül kasılmasının son bulmasından kısa bir süre önce meydana gelir.

Atriyumların Primer Pompa Olarak Görevi

Kanın büyük venlerden atriyumlara akışı normalde süreklidir; kanın yaklaşık %80'i atriyumlar kasılmadan önce atriyumların içinden geçip doğrudan ventriküllere akar. Bunu izleyen atriyum kasılması, genellikle ventri-

küllerin dolmasının geri kalan %20'sinden sorumludur. Dolayısıyla, atriyumlar ventriküllerin pompa olarak etkinliğini %20 oranında artıran primer pompalar olarak görev yaparlar. Ancak, bu ek %20 etkinlik olmasa bile kalp, çoğu koşulda, yeterli düzeyde çalışmaya devam edebilir. Çünkü kalp normalde, dinlenme halindeki vücudun kan gereksiniminden %300-400 daha fazlasını pompalama gücüne sahiptir. Dolayısıyla, kişi egzersiz yapmadığı takdirde, atriyumlar görev yapmadığı zaman oluşan farkı fark etmek zordur. Egzersiz anında ise bazen nefes darlığı başta olmak üzere, kalp yetersizliğinin akut belirtileri gelişir.

Atriyumlardaki Basınç Değişiklikleri-a,c ve v Dalgaları. Şekil 9-5'deki atriyum basıncı eğrisinde üç ana basınç artışı: a, c ve v *atriyum basınç dalgaları* dikkati çeker.

Atriyum kasılması *a dalgasına* neden olur. Genellikle, atriyum kasılması sırasında *sağ* atriyum basıncı 4-6 mm Hg, *sol* atriyum basıncı ise yaklaşık 7-8 mm Hg yükselir.

Ventriküller kasılmaya başladığı zaman *c dalgası* belirir; kısmen ventrikül kasılmasının başlangıcında küçük bir miktarda kanın atriyumlara geri akmasına, fakat başlıca A-V kapakların, ventriküllerdeki basıncın artması nedeniyle, geriye atriyumlara doğru esnemesine bağlıdır.

Ventrikül kasılmasının sonuna doğru *v dalgası* belirir, ventrikül kasılması sırasında A-V kapaklar kapalı iken, kanın venlerden atriyumlara yavaşça akmasına bağlıdır. Ventrikül kasılması son bulup, A-V kapaklar açılınca bu kan hızla ventriküllere akar ve v dalgası kaybolur.

Ventriküllerin Pompa Olarak Görevi

Ventriküllerin Dolması. Ventrikül sistolü sırasında A-V kapaklar kapalı olduğu için atriyumlarda büyük miktarlarda kan birikir. Dolayısıyla, sistol sona erip ventrikül basınçları düşük diyastolik değerlerine geri iner inmez, ventrikül sistolü sırasında orta derecede artmış olan atriyum basınçları, hemen A-V kapaklarını iterek açar ve Şekil 9-5'de sol *ventrikül hacmi eğrisindeki* yükselme ile de gösterildiği gibi, kanın hızla ventriküllere akmasını sağlar. Buna *ventriküllerin hızlı dolma dönemi* adı verilir.

Hızlı dolma dönemi yaklaşık olarak diyastolün ilk üçte birini kapsar. Diyastolün ikinci üçte birinde normalde ventriküllere yalnızca çok küçük bir miktarda kan akımı olur. Bu kan, venlerden atriyumlara boşalmaya devam eden ve atriyumlardan da doğrudan ventriküllere geçen kandır.

Diyastolün son üçte birinde atriyumlar kasılır ve kanın ventriküllere akışı için ek bir itici güç oluştururlar. Bu da, her bir kalp döngüsü sırasında ventriküllerin dolmasının yaklaşık %20'sinden sorumludur.

Ventriküllerin Sistol Sırasında Boşalması

Eş hacimli (izovolemik, izometrik) Kasılma Dönemi. Şekil 9-5'de de görüldüğü gibi ventrikül kasılması başladıktan hemen sonra, ventrikül basıncı aniden yükselir ve A-V kapakların kapanmasına neden olur. Bu andan itibaren ventriküllerin, aort ve pulmoner arterdeki basınçlara rağmen semilunar (aort ve pulmoner) kapakları iterek açmalarına yetecek kadar basıncı oluşturmaları için 0,02-0,03 saniyeye daha gerek vardır. Dolayısıyla, bu süre içerisinde ventriküllerde kasılma olur, fakat hiç boşalma olmaz. Bu döneme, kasta gerimin arttığını fakat kas liflerinde hiç kısalma meydana gelmediğini ya da çok az kısalma olduğunu ifade etmek için *eşhacimli (izovolemik)* veya *eşuzunlukta (izometrik) kasılma* dönemi adı verilir.

Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi. Sol ventrikül basıncı 80 mm Hg'nin biraz üzerine (ve sağ ventrikül basıncı 8 mm Hg'nin biraz üzerine) çıktığı zaman, ventrikül basıncı semilunar kapakları iterek açar. Kan, hemen ventriküllerden dışarı akmaya başlar; kanın yaklaşık % 70'i fırlatma döneminin ilk üçte biri sırasında, geri kalan %30'u ise sonraki üçte ikisi sırasında boşalır. Dolayısıyla ilk üçte birlik döneme *hızlı fırlatma dönemi*, son üçte ikilik döneme de *yavaş fırlatma dönemi* adı verilir.

Eşhacimli (izovolemik, izometrik) Gevşeme Dönemi. Ventriküllerin, sistolün sonunda aniden gevşemeye başlaması, hem sağ hem de sol *ventrikül içi basınçların* hızla düşmesine izin verir. Ventrikül kasılması sayesinde henüz kanla dolmuş olan büyük arterlerde gerilme nedeni ile yükselen basınçların kanı hemen ventriküllere doğru geri itmesi ile aort kapağı ve pulmoner kapak bir çarpma sesi çıkararak kapanırlar. Bunu izleyen 0,03-0,06 saniye süresince ventrikül hacmi değişmediği halde, ventrikül kasının gevşemeye devam etmesi *eşhacimli (izovolemik)* veya *eşuzunlukta (izometrik) gevşeme* dönemini oluşturur. Ventrikül içi basınçlar, bu dönem sırasında hızla diyastoldeki düşük değerlerine geri dönerler. Bunu izleyerek ventrikülün yeni bir pompalama döngüsünü başlatmak üzere A-V kapaklar açılır.

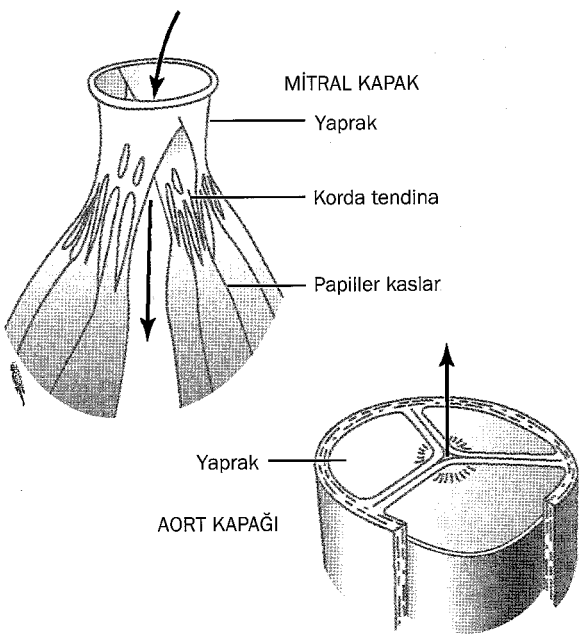
Diyastol-Sonu Hacmi, Sistol-Sonu Hacmi ve Atım Hacmi. Diyastol sırasında ventriküllerin normal doluşu her bir ventrikülün hacmini yaklaşık olarak 110-120 mililitreye yükseltir. Bu hacim *diyastol-sonu hacmi* olarak bilinir. Ventriküller bunu izleyen sistol sırasında boşalınca, herbirinin hacmi yaklaşık 70 mililitre azalır. Buna *atım hacmi* denilir. Her bir ventrikülde geride kalan hacim yaklaşık 40-50 mililitre olup, *sistol-sonu hacmi* adını alır. Diyastol-sonu hacminin fırlatılan oranına *ejeksiyon fraksiyonu* adı verilir – genellikle yaklaşık %60'a eşittir.

Sistol-sonu hacmi, kalp kuvvetli kasıldığı zaman 10-20 mililitre gibi küçük değerlere kadar düşebilir. Diğer yandan, diyastol sırasında ventriküllere çok büyük miktarlarda kan akımı olursa diyastol-sonu hacimler sağlıklı bir kalpte 150-180 mililitreye kadar artabilir. Hem diyastol sonu hacmini artırarak, hem de sistol-sonu hacmini azaltarak atım hacmi bazen normalin iki katından daha fazla artırılabilir.

Kapakların İşlevi

Atriyoventriküler Kapaklar. *A-V kapaklar (trikuspit* ve *mitral* kapaklar) sistol sırasında kanın ventriküllerden atriyumlara geri akmasını engellerler. *Semilunar kapaklar* ise *(aort* ve *pulmoner arter* kapağı) diyastol sırasında kanın aort ve pulmoner arterlerden ventrikül içine geri akmasını engellerler. Şekil 9-6'da sol ventrikülde gösterilen bu kapaklar, pasif olarak kapanır ve açılırlar. Yani geriye doğru bir basınç farkı kanı geriye doğru itince kapanır, ileriye doğru bir basınç farkı kanı ileriye doğru itince açılırlar. Anatomik nedenlerle, zar gibi ince olan A-V kapakların kapanması için geriye akıma hemen hemen hiç gerek yoktur, daha ağır olan semilunar kapakların kapanması ise birkaç milisaniye süren oldukça kuvvetli bir geriye akımı gerektirir.

Papiller Kasların Görevi. Şekil 9-6'da, *korda tendina* aracılığı ile A-V kapakların yapraklarına tutunan papiller kaslar da görülmektedir. Papiller kaslar, ventrikül duvarı kasıldığı zaman kasılırlar, fakat beklenenin tersine, kapakların kapanmasına yardım *etmezler*. Bunun yerine, kapakların yapraklarını ventriküllerin içine doğru çekip, ventrikül kasılması sırasında geriye, atriyumlara doğru çok fazla esnemelerini engellerler. Bir korda tendina yırtılırsa veya papiller kasların biri felç olursa, kapaklar ventrikül kasılması sırasında geriye doğru fazlaca esnerler. Bazen öyle çok esnerler ki şiddetli kaçak meydana gelir. Bu da, şiddetli ve hatta ölümcül kalp yetersizliğine neden olur.



ŞEKİL 9-6

Mitral ve aort kapakları (sol ventrikül kapakları).

Aort Kapağı ve Pulmoner Kapak. Aort ve pulmoner arter semilunar kapakların çalışması, A-V kapaklarınkinden oldukça farklıdır. Birincisi, sistol sonundaki yüksek arter basınçları, semilunar kapakların bir çarpma sesi çıkararak hızlı kapanmalarına neden olur, A-V kapaklar ise çok daha yumuşak kapanırlar. İkincisi, açıklıkları daha küçük olduğu için kanın aort ve pulmoner kapaklardan fırlatılma hızı, çok daha geniş olan A-V kapaklardaki hızdan oldukça büyüktür. Ayrıca, semilunar kapakların kenarları hızlı fırlatma ve hızlı kapanma nedeniyle A-V kapaklara kıyasla çok daha fazla mekanik aşınmayla karşı karşıyadır. Son olarak, semilunar kapaklarda A-V kapakları destekleyen korda tendinalar yoktur. Anatomik yapılarından açıkça anlaşıldığı gibi aort ve pulmoner kapaklar (Şekil 9-6'nın alt kısmında aort kapağı için görüldüğü gibi), aşırı fiziksel zorlanmalara dayanacak şekilde son derece kuvvetli ama esnek fibröz dokudan yapılmışlardır.

Aort Basıncı Eğrisi

Sol ventrikül kasıldığı zaman, ventrikül basıncı aort kapağı açılıncaya kadar hızla yükselir. Kapak açıldıktan sonra ise, Şekil 9-5'de de görüldüğü gibi ventrikül içindeki basınç çok daha yavaş yükselir. Çünkü kan hemen ventriküllerden aorta oradan da sistemik dağıtım arterlerine akar.

Kanın arterlere girmesi arter duvarlarının gerilmesine ve basıncın yaklaşık 120 mm Hg'ya yükselmesine neden olur.

Sistol sonunda sol ventrikül kan fırlatmayı durdurup, aort kapağı kapandığı zaman ise arterlerin esnek toparlanma özelliği sayesinde, diyastol sırasında bile arterlerdeki yüksek basınç korunur.

Aort kapağı kapandığı zaman aort basıncı eğrisinde bir *çentik* meydana gelir. Bunun nedeni, kapağın kapanmasından hemen önce kanın kısa bir süre için geriye doğru akması ve sonra geri akımın aniden durmasıdır. Aorttaki basınç aort kapağı kapandıktan sonra diyastol boyunca yavaş yavaş düşer, çünkü gerilen elastik arterlerde depolanmış olan kan sürekli olarak çevre damarlar yolu ile venlere geri akar. Ventrikül yeniden kasılmadan önce aort basıncı genellikle yaklaşık 80 mm Hg'ya (diyastol basıncı) düşer, ki bu ventrikül kasılması sırasında aortta meydana gelen en yüksek basınç olan 120 mm Hg'nin (sistol basıncı) üçte ikisidir.

Sağ ventrikül ve *pulmoner arterdeki* basınç eğrileri aorttakine benzer. Tek fark, Bölüm 14'de tartışıldığı gibi basınçların aorttakilerin sadece altıda biri kadar olmasıdır.

Kalp Seslerinin Kalbin Pompalama İşlevi ile İlişkisi

Kalbi bir stetoskop ile dinlerken kapakların açıldığını duymayız, çünkü nispeten yavaş gelişen bir olay olan

açılma, ses çıkarmaz. Fakat kapaklar kapanınca gelişen ani basınç farklarının kapakların yapraklarında ve çevredeki sıvılarda neden olduğu titreşimler, göğse tüm yönlerde yayılan sesler çıkarır.

Ventriküller kasıldıkları zaman, ilk olarak A-V kapakların kapanması ile oluşan bir ses duyarız. Frekansı düşük, süresi nispeten uzun olan bu titreşim, *birinci kalp sesi* olarak bilinir. Sistol sonunda aort ve pulmoner kapaklar kapanırken nispeten hızlı bir çarpma sesi duyarız, çünkü bu kapaklar hızlı kapanırlar ve çevredeki her şey kısa bir süre için titreşir. Bu ses *ikinci kalp sesi* olarak bilinir. Kalp seslerinin tam nedenleri Bölüm 23'de seslerin stetoskop aracılığı ile dinlenmesi ile bağlantılı olarak, ayrıntısıyla tartışılmıştır.

Kalbin Yaptığı İş

Kalbin *atım işi*, kalbin her bir kalp atımı sırasında arterlere kan pompalarken işe dönüştürdüğü enerjinin miktarıdır. *Dakika işi* ise, bir dakikada işe dönüştürülen enerjinin toplam miktarı olup, atım işi ile dakikadaki kalp atım hızının çarpımına eşittir.

Kalbin yaptığı iş iki şekildedir. İlk olarak oldukça büyük bir kısmı kanı düşük basınçlı venlerden yüksek basınçlı arterlere hareket ettirmek için kullanılır. Buna *hacim-basınç işi* veya *dış iş* adı verilir. İkinci olarak enerjinin küçük bir kısmı, kana aort ve pulmoner kapaklardan fırlatılma hızını kazandırmak için kullanılır. Yapılan işin bu kısmı, *kan akımının kinetik enerjisidir.*

Sağ ventrikülün yaptığı dış iş, normalde sol ventrikülün yaptığı işin yaklaşık altıda biridir. Çünkü bu iki ventrikül 6 misli farklı sistol basınçlarına karşı pompalama yaparlar. Her bir ventrikülün kan akımının kinetik enerjisini oluşturmak için yaptığı ek iş fırlatılan kanın kütlesi ile fırlatma hızının karesinin çarpımına eşittir.

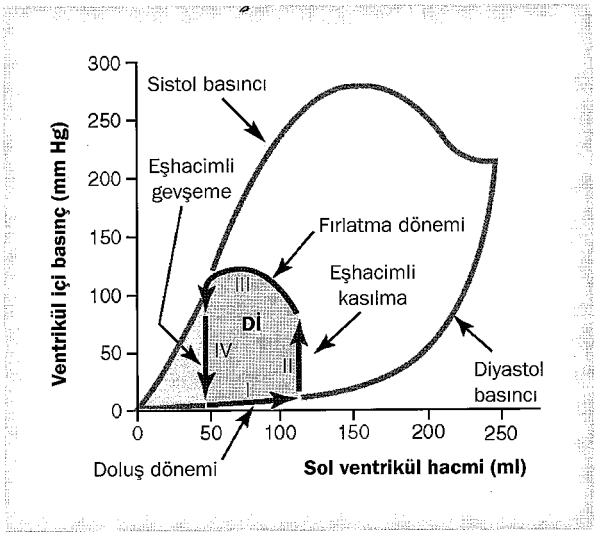
Sol ventrikülün kan akımının kinetik enerjisini oluşturmak için yapması gereken iş, genellikle ventrikülün yaptığı toplam işin yalnızca yaklaşık yüzde biridir, dolayısıyla toplam atım işi hesaplanırken ihmal edilir. Kanın daralmış kapaktan büyük bir hızla aktığı aort darlığı gibi belli bazı bozukluk durumlarında, kanın kinetik enerjisini sağlamak için, kalbin yaptığı iş toplam işin %50'sinden daha fazla olabilir.

Ventrikülün Pompalama İşlevinin Şekille İrdelenmesi

Şekil 9-7 *sol* ventrikülün pompalama mekaniğini açıklamakta çok faydalıdır. Şeklin en önemli parçaları, "diyastol basıncı" ve "sistol basıncı" olarak isimlendirilmiş iki eğridir. Bu eğriler hacim-basınç eğrileridir.

Diyastol basıncı eğrisi, kalbin giderek artan miktarlarda kan ile doldurulup, ventrikül kasılmadan hemen önce diyastol basıncı ölçülerek elde edilir; ki bu ventrikülün *diyastol-sonu basıncıdır.*

Sistol basıncı eğrisi, ventrikülün her bir dolum hacmi ile kasılması sırasında meydana gelen en yüksek sistol basıncı ölçülerek elde edilir.



ŞEKİL 9-7

Diyastol ve sistol sırasında sol ventrikül hacmi ve ventrikül içi basınç arasındaki ilişki. "Hacim-basınç eğrisini" gösteren kalın çizgiler normal kalp döngüsü sırasındaki ventrikül içi hacim ve basınç değişikliklerini göstermektedir. Di, net dış iş.

Kasılmamış ventrikülün hacmi yaklaşık 150 mililitrenin üzerine çıkıncaya kadar, "diyastol" basıncı pek fazla yükselmez. Dolayısıyla kan bu hacme kadar, atriyumlardan ventriküllere kolaylıkla akabilir. 150 mililitrenin üzerinde, kısmen kalbin fibröz dokusunun daha fazla gerilememesine, kısmen de kalbi saran perikardın son haddine kadar dolmuş olmasına bağlı olarak, ventrikülün diyastol basıncı hızla artar.

Düşük ventrikül hacimlerinde dahi ventrikül kasılırken "sistol" basıncı artar ve ventrikül hacmi 150-170 mililitre iken en yüksek değerine erişir. Hacim daha da artarsa, Şekil 9-7'deki "sistol" basıncı eğrisindeki düşüşün de gösterdiği gibi, bazı koşullar altında sistol basıncı düşer. Çünkü bu büyük hacimlerde kalp kasının aktin ve miyozin filamentleri, kalp lifinin kasılma kuvvetinin optimum düzeyin altına düşmesine neden olacak kadar birbirlerinden uzaklaşırlar.

Şekilde normal bir *sol* ventrikül için en yüksek sistol basıncının 250 ile 300 mm Hg arasında olduğuna özellikle dikkat ediniz. Ancak bu durum her bir kişinin kalp kuvvetine ve kalbin kalp sinirleri ile uyarılma derecesine göre geniş değişkenlik gösterir. Normal bir *sağ* ventrikül için en yüksek sistolik basınç 60 ile 80 mm Hg arasındadır.

Kalp Döngüsü Sırasındaki "Hacim-Basınç Eğrisi", Kalbin Yaptığı İş. Şekil 9-7'deki kırmızı eğriler, normal çalışan bir sol ventrikül için, kalp döngüsünün hacim-basınç eğrisi adı verilen halkasını meydana getirirler. Bu eğri dört evreye ayrılır.

Evre I: *Dolma Dönemi.* Hacim-basınç ilişkisinin bu evresi, ventrikül hacmi yaklaşık 45 mililitre, diyastol basıncı ise yaklaşık 0 mm Hg iken başlar.

Bir önceki kalp atımından sonra ventrikülde kalan kan miktarı 45 mL olup, *sistol-sonu hacmi* adını alır. Venöz kanın sol atriyumdan ventriküle akmasıyla ventrikül hacmi normalde 70 mililitre artarak, *diyastol-sonu hacmi* adı verilen, yaklaşık 115 mililitreye yükselir. Dolayısıyla, hacim-basınç şeklinin birinci evresi sırasında "I" ile işaretlenmiş çizgi boyunca ilerlerken, hacim 115 mililitreye, diyastol basıncı ise yaklaşık 5 mm Hg'ya çıkar.

Evre II: *Eşhacimli kasılma dönemi.* Eşhacimli kasılma sırasında ventrikülün hacmi değişmez, çünkü bütün kapaklar kapalıdır. Fakat, ventrikül içindeki basınç yükselerek aorttaki basınca, yani yaklaşık 80 mm Hg'ya eşitlenir. Bu olayı "II" ile işaretlenmiş çizginin oklu ucu temsil eder.

Evre III: *Fırlatma dönemi.* Fırlatma sırasında ventrikül daha fazla kasıldığı için sistol basıncı daha da yükselir. Aynı zamanda ventrikülün hacmi küçülür, çünkü aort kapağı açılır ve kan ventriküllerden aorta akar. Dolayısıyla, "III" ile işaretlenmiş olan eğri, bu fırlatma dönemi sırasında sistol basıncında ve hacimde meydana gelen değişiklikleri gösterir.

Evre IV: *Eşhacimli gevşeme dönemi.* Fırlatma döneminin sonunda aort kapağı kapanır ve ventrikül basıncı diyastoldeki düzeyine geri iner. "IV" ile işaretlenmiş çizgi, hiçbir hacim değişikliği ventrikül içi basıncında meydana gelen bu azalmayı gösterir. Böylece ventrikül başladığı noktaya döner, ventrikülde yaklaşık 45 mililitre kan kalmıştır ve atriyum basıncı genellikle 0 mm Hg'ya yakındır.

Fiziğin temel kurallarını iyi bilen okuyucular, bu işlevsel hacim-basınç eğrisinin sınırlarını belirlediği alanın (gölgeli alanın, Dİ ile işaretli kısmı), bir kasılma döngüsü sırasında ventrikülün yaptığı *net dış işi* temsil ettiğini fark edeceklerdir. Kalp kasılmasını inceleyen deneysel çalışmalarda bu eğri kalbin yaptığı işi hesaplamak için kullanılır.

Kalp büyük miktarlarda kan pompaladığı zaman, iş eğrisinin alanı daha geniş olur. Yani, ventrikül diyastol sırasında daha fazla kanla dolduğu için sağa doğru genişler, ventrikül daha büyük bir basınçla kasıldığı için daha yükseğe çıkar ve ventrikül kasıldığı zaman daha küçük hacimlere indiği için -özellikle de eğer sempatik sinir sistemi ventrikülü uyararak aktivitesini artırmış ise- genellikle sola doğru genişler.

Önyük (Preload) ve Artyük (Afterload) Kavramları. Kasın kasılma özelliklerini değerlendirirken, kasılmaya başladığında kas üzerindeki gerimin derecesinin yani *önyükün* ve kasın kasılma kuvvetini hangi yüke karşı kullandığının yani *artyükün* belirlenmesi önemlidir.

Genellikle, ventrikülün dolduğu andaki diyastol-sonu basıncı kalp kasılması için *önyük* kabul edilir.

Ventrikül için *artyük* ventrikülden çıkan arterdeki basınçtır. Bu, Şekil 9-7'de hacim-basınç şeklinin Evre III eğrisinin ifade ettiği sistol basıncına eşittir (Artyükün bazen basınç yerine kabaca dolaşımdaki direnç olduğu kabul edilir).

Önyük ve artyük kavramlarının önemi şudur: kalbin veya dolaşımın pek çok işlev bozukluğunda ventrikülün dolması sırasındaki basınç (önyük), ventrikül kasılmasının karşısındaki arter basıncı (artyük) veya her ikisi birden normalden büyük ölçüde uzaklaşırlar.

Kalp Kasılması için Gereken Kimyasal Enerji: Kalbin Oksijen Kullanımı

Kalp kası, iskelet kası gibi, kasılma işini yapmak için kimyasal enerji kullanır. Bu enerji başlıca yağ asitlerinin ve daha az miktarlarda da laktat ve glikoz başta olmak üzere diğer besinlerin oksidatif metabolizmasından elde edilir. Dolayısıyla, kalbin oksijen tüketim hızı, kalbin iş yaparken kullandığı kimyasal enerjinin mükemmel bir ölçütüdür. Bu enerjiyi açığa çıkaran çeşitli kimyasal tepkimeler, Bölüm 67 ve 68'de tartışılmıştır.

Kalp Kasılmasının Verimi. Kalp kası kasılırken kullanılan kimyasal enerjinin çoğu ısıya, çok küçük bir kısmı ise yapılan işe dönüştürülür. Yapılan işin, harcanan toplam kimyasal enerjiye oranına, *kalp kasılmasının verimi* veya sadece *kalbin verimi* denilir. Normal bir kalbin en yüksek verimi %20 ile 25 arasındadır. Kalp yetmezliğinde bu değer %5-10'a kadar düşebilir.

Kalbin Pompalama İşlevinin Düzenlenmesi

Dinlenme halindeki bir kişide, kalp dakikada yalnızca 4-6 litre kan pompalar. Ağır egzersiz sırasında kalbin bu miktarın dört ila yedi katını pompalaması gerekebilir. Kalbin pompaladığı hacmin düzenlenmesi başlıca iki yolla olur: (1) Kalbe dolan kanın hacmindeki değişikliklere cevap olarak kalbin pompalama işlevinin içkaynaklı (intrinsik) düzenlenmesi ve (2) Kalbin pompalama kuvvetinin ve hızının otonom sinir sistemi ile düzenlenmesi.

Kalbin Pompalama İşlevinin İntrinsik Düzenlenmesi-Frank-Starling Mekanizması

Bölüm 20'de kalbin bir dakikada pompaladığı kanın miktarını çoğu zaman, venlerden kalbe dolan kanın miktarı olan venöz dönüşün belirlediğini öğreneceğiz. Yani, vücuttaki her çevre doku, kendi kan akımını denetler ve tüm bölgesel kan akımları toplanarak venler yoluyla sağ atriyuma döner. Kalp ise gelen bu kanı kendiliğinden sistemik arterlere pompalar, böylece kan tekrar dolaşıma katılır.

Kalbin gelen kanın hacminde meydana gelen değişikliklere karşı gösterdiği iç-kaynaklı uyum sağlama yeteneğine, yaklaşık yüzyıl önce yaşamış olan iki büyük fizyolog olan Frank ve Starling'in anısına, *kalbin*

Frank-Starling mekanizması adı verilir. Frank-Starling mekanizması temel olarak, kalp kası dolma sırasında ne kadar çok gerilirse, kasılma kuvvetinin ve aorta pompalanan kanın miktarının da o kadar büyük olacağı anlamına gelir. *Diğer bir deyişle, fizyolojik sınırlar içerisinde kalp, venler aracılığıyla kendisine dönen kanın tamamını pompalar.*

Frank-Starling Mekanizmasının Açıklaması Nedir? Ventriküllere daha fazla kan akışı olduğunda, kalp kası daha çok gerilir. Bu ise, kasın daha büyük bir kuvvetle kasılmasına neden olur; çünkü aktin ve miyozin filamentleri kuvvet oluşumu için gereken optimum örtüşmeye yaklaşırlar. Dolayısıyla pompalama kuvveti artan ventrikül, fazla kanı kendiliğinden arterlere pompalar.

Optimum boya kadar gerilen bir kasın, daha büyük bir iş yaparak kasılabilme yeteneği sadece kalp kasının değil Bölüm 6'da açıklandığı gibi tüm çizgili kasların özelliğidir.

Kalbin hacmi artırılınca, kalp kasının gerilmesi gibi önemli bir etkinin yanı sıra, kalbin pompalama gücünü artıran başka bir etki daha meydana gelir. Sağ atriyum duvarındaki gerilmenin kalp hızını doğrudan %10-20 oranında artırması da bir dakikada pompalanan kanın miktarının artmasına yardım eder, ancak bu etkinin katkısı Frank-Starling mekanizmasından çok daha azdır.

Ventrikül İşlev Eğrileri

Ventrikülün kan pompalamadaki işlevsel yeteneğini ifade etmenin en iyi yollarından biri Şekil 9-8 ve Şekil 9-9'da gösterilen *ventrikül işlev eğrileridir*. Şekil 9-8'de *atım işi eğrisi* adı verilen bir çeşit ventrikül işlev eğrisi görülmektedir. Atriyum basıncı arttıkça, atım işinin de, ventriküllerin pompalama yeteneğinin sınırına ulaşıncaya kadar, arttığına dikkat ediniz.

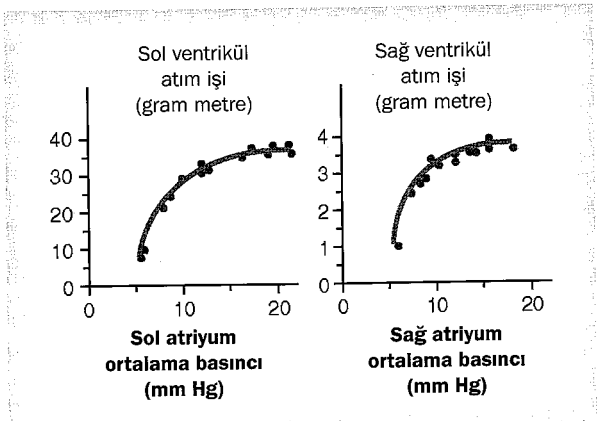
Şekil 9-9'da *ventrikülün hacim işi eğrisi* adı verilen başka bir çeşit ventrikül işlev eğrisi görülmektedir. Hayvanlardan uyarlanan değerlere dayanan bu iki eğri, insan kalbinin her iki ventrikülünün işlevlerini temsil etmektedir. Atriyumlardan birinin basıncı artınca, buna karşılık gelen ventrikülün bir dakikada pompaladığı hacim de artar.

Bu nedenle, *ventrikül işlev eğrileri* kalbin Frank-Starling mekanizmasını ifade etmenin başka bir yoludur. Yani ventriküller daha yüksek atriyum basınçları sayesinde dolunca, ventrikülün hacmi ve kalp kasılmasının kuvveti artar; bu da kalbin daha fazla miktarda kanı arterlere pompalamasına neden olur.

Kalbin Sempatik ve Parasempatik Sinirlerle Denetlenmesi

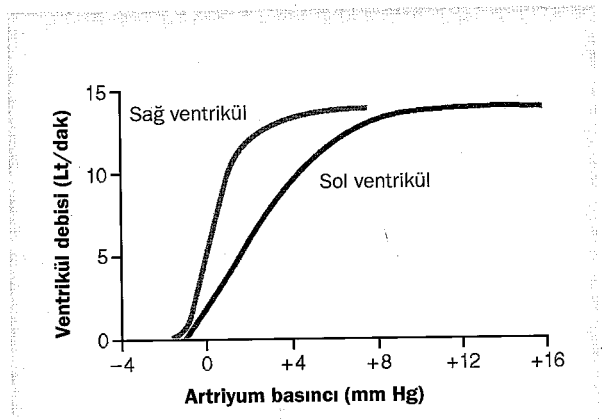
Kalbin pompalama etkinliği, Şekil 9-10'da gösterildiği gibi, kalbi besleyen çok sayıda *sempatik* ve *parasempatik (vagus)* sinirin denetimi altındadır. Belli bir atriyum basıncında, kalbin bir dakikada pompaladığı kanın miktarı *(kalp debisi)* sempatik uyarıyla çoğu zaman %100'den daha fazla artırabilir. Tersine, vagus (parasempatik) uyarıları kalp debisini sıfıra veya hemen hemen sıfıra düşürebilir.

Kalbin Sempatik Sinirlerle Uyarılma Mekanizması. Kuvvetli bir sempatik uyarı, genç erişkin insanlarda dakikada 70 atım olan normal kalp hızını, 180-200 hatta nadiren 250 atıma kadar artırabilir. Ayrıca sempatik uyarılar kalp kasılmasının kuvvetini normalin neredeyse 2 katına çıkararak, pompalanan kanın hacmini ve fırlatma basıncını da artırır-



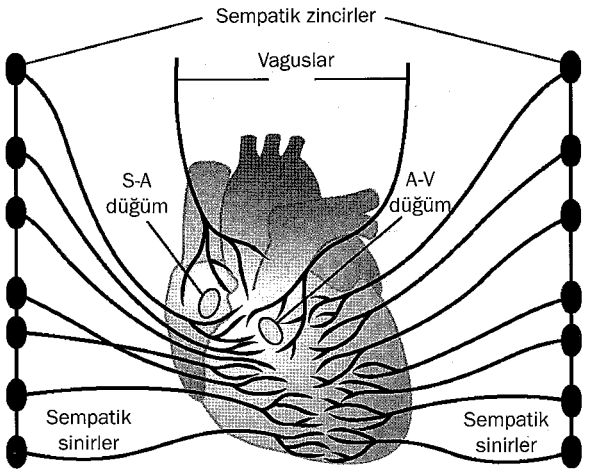
ŞEKİL 9-8

Köpeklerden kaydedilen sol ve sağ ventrikül işlev eğrileri, *ventrikül atım işinin* sol ve sağ atriyum orta basınçlarının fonksiyonu olduğunu gösteriyor. (Eğriler Sarnoff'un verileri kullanılarak yeniden çizilmiştir. Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev. 35: 107, 1955).



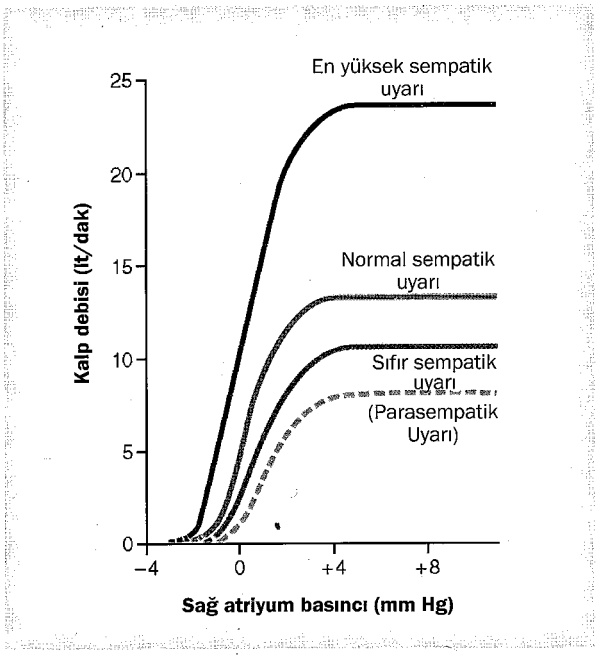
ŞEKİL 9-9

Köpeklerden ve insanlardan elde edilmiş verilerden dinlenme halindeki normal insan kalbine uyarlanan yaklaşık sağ ve sol *ventrikül hacim işi eğrileri.*



ŞEKİL 9-10

Kalbin sempatik ve parasempatik sinirleri. (Kalbe giden vaguslar parasempatik sinirlerdir.)



ŞEKİL 9-11

Farklı derecelerde sempatik ve parasempatik uyarıların, kalp debisi eğrisi üzerine etkisi.

lar. Bu nedenle sempatik uyarılar, daha önce tartışılan Frank-Starling mekanizmasının kalp debisinde neden olabileceği artışa ek olarak, maksimum kalp debisini çoğu zaman iki üç katı kadar daha artırabilirler.

Tersine kalbe giden sempatik sinirler *inhibe edilerek*, kalbin pompalama gücü şu yolla orta derecede azaltılabilir: Kalbi besleyen sempatik sinir lifleri normal koşullarda, pompalama gücünü hiçbir sempatik uyarı olmaksızın gerçekleşecek olanın yaklaşık %30 üzerinde tutacak şekilde, kalbe yavaş bir hızda ve sürekli uyarılar taşırlar. Dolayısıyla sempatik sinir sisteminin etkisi normalin altına inince, hem kalp hızı hem de ventrikülün kasılma kuvveti azalır ve kalbin pompalama gücü normalin %30 kadar altına düşer.

Kalbin Parasempatik (Vagus) Sinirlerle Uyarılması. Vagus sinirleri ile kalbe ulaşan parasempatik sinir liflerinin kuvvetli uyarıları, kalp atımlarını birkaç saniye süreyle durdurabilir, fakat daha sonra kalp genellikle "kaçar" ve parasempatik uyarılar devam ettiği sürece 20-40 atım/dakika hızında atar. Ek olarak, kuvvetli vagus uyarıları kalbin kasılma kuvvetini %20-30 oranında azaltabilirler.

Vagus lifleri kalbin güçlü kasılmasının meydana geldiği ventriküllerden çok, başlıca atriyumlara yayılırlar. Bu nedenle vagus uyarıları kalp kasılmasının kuvvetinde önemli bir azalma yapmazlar. Başlıca etkileri kalp hızını azaltmaktır. Yine de kalp hızındaki büyük düşüş kalbin kasılma kuvvetindeki hafif azalmayla bir araya gelince, ventriküllerin pompalama gücü %50 veya daha fazla azalabilir.

Sempatik ve Parasempatik Uyarıların Kalp İşlevi Eğrisine Etkileri. Şekil 9-11'de dört kalp işlevi eğrisi görülmektedir. Bunlar Şekil 9-9'daki ventrikül işlevi eğrilerine benzerdir. Fakat, tek bir ventrikülün değil de tüm kalbin işlevini temsil ederler; sağ kalbin girişindeki sağ atriyum basıncı ile sol ventrikülden aorta atılan kalp debisi arasındaki ilişkiyi gösterirler.

Şekil 9-11'deki eğriler, belli bir sağ atriyum basıncında iken, artan sempatik uyarıların kalp debisini artırdığını, artan parasempatik uyarıların ise azalttığını gösterirler. Sinir uyarılarının neden olduğu debi değişiklikleri, kalbin hem *hızında* hem de *kasılma kuvvetinde* meydana gelen değişikliklere bağlıdır, çünkü bunların her ikisi de sinir uyarılarından etkilenirler.

Potasyum ve Kalsiyum İyonlarının Kalp İşlevine Etkileri

Bölüm 5'de membran potansiyelleri tartışılırken, potasyum iyonlarının membran potansiyelleri üzerinde belirgin etkilerinin olduğuna ve Bölüm 6'da ise kalsiyum iyonlarının kas kasılmasının başlatılmasında özellikle önemli bir rol oynadıklarına işaret edilmiştir. Dolayısıyla, bu iki iyonun hücre dışı sıvılardaki yoğunluklarının kalbin pompalama gücü üzerinde de önemli etkileri olması beklenir.

Potasyum İyonlarının Etkisi. Hücre dışı sıvılardaki aşırı potasyum, kalbin fazlasıyla geniş (dilate) ve gevşek ha-

le gelmesine ve kalp hızının yavaşlamasına neden olur. Büyük miktarlar aynı zamanda kalp uyarısının A-V demeti yolu ile atriyumlardan ventriküllere iletilmesine de engel olabilir. Potasyum yoğunluğunun yalnızca 8-12 mEq/L'ye (normal değerin iki veya üç katı) yükselmesi, kalbi öylesine zayıf düşürebilir ve ritmini bozabilir ki, ölüme bile neden olabilir.

Bu etkiler, kısmen hücre dışı sıvılardaki yüksek potasyum yoğunluğunun Bölüm 5'de açıklandığı gibi kalp kası liflerinin dinlenme membran potansiyelini azaltmasına (daha az negatif olması) bağlıdır. Membran potansiyeli azalınca aksiyon potansiyelinin şiddeti de azalır, ki bu kalp kasılmasını giderek daha zayıf düşürür.

Kalsiyum İyonlarının Etkisi. Artan kalsiyum iyonları, potasyum iyonlarının tam tersi etkiler yaparak, kalbi spastik kasılmaya doğru götürürler. Bunun nedeni, kalsiyum iyonlarının bu bölümde daha önce açıklandığı gibi kas kasılmasının başlatılmasında doğrudan etkili olmasıdır.

Tam tersine, kalsiyum iyonlarının yetersiz olması, yüksek potasyumun etkisine benzer şekilde, kalbin gevşemesine neden olur. Neyse ki, kalsiyum iyonlarının kan düzeyi normalde çok dar sınırlar içerisinde tutulur. Dolayısıyla, normalin dışındaki kalsiyum yoğunluklarının kalbe etkileri nadiren klinik önem kazanır.

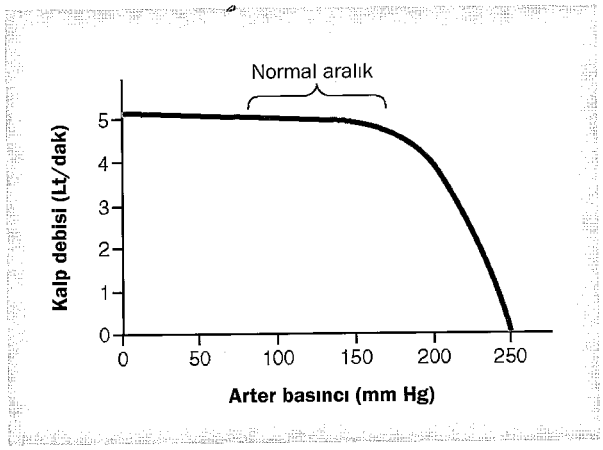
Sıcaklığın Kalp Üzerindeki Etkisi

Yüksek vücut sıcaklığı, örneğin kişinin ateşi yükseldiği zaman gözlenen sıcaklık artışı, kalp hızının büyük oranda artmasına neden olur, hatta bazen normalin iki katına çıkarır. Düşük sıcaklık kalp hızını büyük oranda azaltır, öyle ki bir kişi vücut sıcaklığı 15,5 - 21,1 °C arasında hipotermi nedeniyle ölüme yaklaştığı zaman, kalp hızı dakikada birkaç atıma kadar düşer. Bu etkiler olasılıkla, ısının kalp kası zarının kalp hızını belirleyen iyonlara geçirgenliğini artırarak, kendi kendine uyarılma sürecini hızlandırmasına bağlıdır.

Sıcaklığın orta derecede artması, kalbin *kasılma kuvvetini*, çoğu zaman (egzersizde olduğu gibi) geçici olarak artırır, fakat sıcaklığın uzun süre yüksek kalması, kalbin metabolik sistemlerini tüketerek zamanla güçsüzlüğe neden olur. Bu nedenle kalbin optimum işlev görmesi büyük ölçüde, vücut sıcaklığının Bölüm 73'de açıklanan sıcaklık kontrol mekanizmalarıyla uygun biçimde kontrolüne bağlıdır.

Arter Basıncı Yükünün (Belli Bir Sınıra Kadar) Artması Kalp Debisini Azaltmaz

Şekil 9-12'de, aorttaki arter basıncı arttığında, ortalama arter basıncı yaklaşık 160 mm Hg'nin üzerine çıkmadığı takdirde, kalp debisinin azalmadığı görülmektedir. Diğer bir deyişle, kalbin normal sistolik arter basınçlarındaki (80-140 mm Hg) normal işleyişi sırasında kalp debisi, neredeyse tamamen, kanın vücut dokularından ne kolaylıkla geçtiğine bağlıdır, ki bu da kanın kalbe venöz dönüşünü belirler. Bu Bölüm 20'nin ana konusudur.



ŞEKİL 9-12

Kalp debisi 160 mm Hg basınç düzeyine kadar değişmez. Yalnızca arter basıncı normal sınırların üstüne çıktığında, artan basınç yükü, kalp debisini belirgin derecede azaltır.

Kaynaklar

Bers DM: Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 415:198, 2002.

Brette F, Orchard C: T-tubule function in mammalian cardiac myocytes. Circ Res 92:1182, 2003.

Brutsaert DL: Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhyth-micity. Physiol Rev 83:59, 2003.

Clancy CE, Kass RS: Defective cardiac ion channels: from mutations to clinical syndromes. J Clin Invest 110:1075, 2002.

Fozzard HA: Cardiac sodium and calcium channels: a history of excitatory currents. Cardiovasc Res 55:1, 2002.

Fuchs F, Smith SH: Calcium, cross-bridges, and the Frank-Starling relationship. News Physiol Sci 16:5, 2001.

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 35:123, 1955.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Herring N, Danson EJ, Paterson DJ: Cholinergic control of heart rate by nitric oxide is site specific. News Physiol Sci 17:202, 2002.

Korzick DH: Regulation of cardiac excitation-contraction coupling:a cellular update. Adv Physiol Educ 27:192, 2003.

Olson EN: A decade of discoveries in cardiac biology. Nat Med 10:467, 2004.

Page E, Fozzard HA, Solaro JR: Handbook of Physiology, sec 2: The Cardiovascular System, vol 1: The Heart. New York: Oxford University Press, 2002.

Rudy Y: From genome to physiome: integrative models of cardiac excitation. Ann Biomed Eng 28:945, 2000.

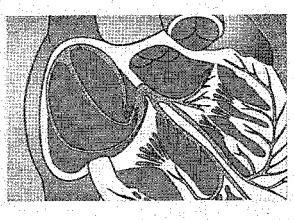
Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.

Starling EH: The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans Green, 1918.

Sussman MA, Anversa P: Myocardial aging and senescence: where have the stem cells gone? Annu Rev Physiol 66:29, 2004.

Zucker IH, Schultz HD, Li YF, et al: The origin of sympathetic outflow in heart failure: the roles of angiotensin II and nitric oxide. Prog Biophys Mol Biol 84:217, 2004.

Kalbin Ritmik Uyarılması



Kalp, (1) kalp kasının ritmik (düzenli aralıklarla) kasılmasını sağlamak için ritmik elektrik uyarıları doğuran ve (2) bu uyarıları hızla kalbin her yanına ileten, özel bir sistemle donatılmıştır. Bu sistem düzgün olarak çalıştığı zaman atriyumlar, ventriküllerden yaklaşık 1/6 saniye önce kasılırlar. Bu da ventriküllerin kanı akciğerlere ve çevre dolaşıma pompalamadan önce daha fazla dolmalarını sağlar. Sistemin bir başka önemli özelliği, ventriküllerin tüm bölgelerinin hemen hemen aynı anda kasılmasını sağlamasıdır ki bu da ventrikül boşluklarında yeterli basıncın oluşması için gereklidir.

Kalbin bu ritmik ve iletici sistemi, kalp hastalıkları ile, özellikle de yetersiz koroner kan akımına bağlı kalp dokusu iskemisi ile, kolaylıkla hasar görür. Sonuç, çoğu zaman kalp ritminin düzensizleşmesi veya kalp boşluklarının yanlış sıralamayla kasılmasıdır ve kalbin bir pompa olarak etkinliği çoğu zaman ciddi biçimde, hatta ölüme bile neden olabilecek kadar etkilenir.

Kalbin Özelleşmiş Uyarı ve İleti Sistemi

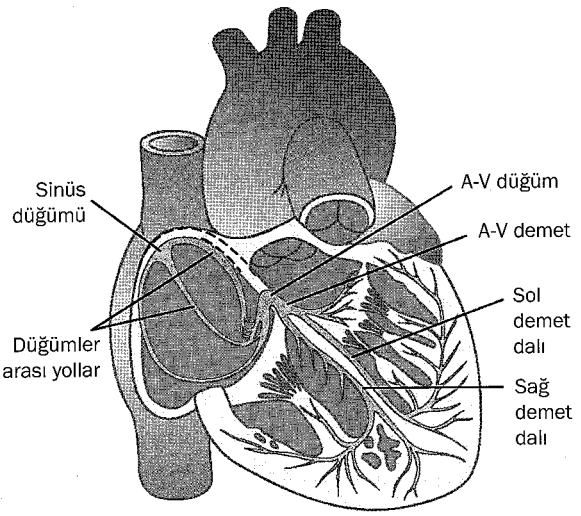
Kalbin kasılmalarını düzenleyen özelleşmiş uyarı ve ileti sistemi Şekil 10-1'de görülmektedir. Şekilde normal ritmik uyarıları doğuran *sinüs düğümü* (aynı zamanda *sinoatriyal* veya *S-A düğüm* olarak da adlandırılır); uyarıları sinüs düğümünden atriyoventriküler (A-V) düğüme ileten *düğümler arası* yollar; atriyumlardan gelen uyarıların ventriküllere geçişini geciktiren *A-V düğüm*; uyarıları atriyumlardan ventriküllere ileten *A-V demet;* kalp uyarılarını ventriküllerin bütün bölgelerine ileten *sol ve sağ Purkinje lifi demetleri* görülmektedir.

Sinüs Düğümü (Sinoatriyal Düğüm)

Sinüs düğümü, (*sinoatriyal düğüm* de denir) küçük, yassı, elips şeklinde, özelleşmiş bir kalp kası şerididir; yaklaşık 3 mm genişliğinde, 15 mm uzunluğunda ve 1 mm kalınlığındadır; sağ atriyumun superiyor posterolateral duvarında, superiyor vena kavanın ağzının hemen altında ve hafifçe lateralinde yerleşmiştir. Bu düğümün lifleri hemen hemen hiç kasılabilir kas filamenti içermezler; çevrelerindeki 10-15 mikrometre çaplı atriyum kası liflerinden farklı olarak, her birinin çapı 3-5 mikrometredir. Sinüs düğümü lifleri doğrudan doğruya atriyum liflerine bağlanırlar, öyle ki sinüs düğümünde başlayan her aksiyon potansiyeli derhal atriyum kasına yayılır.

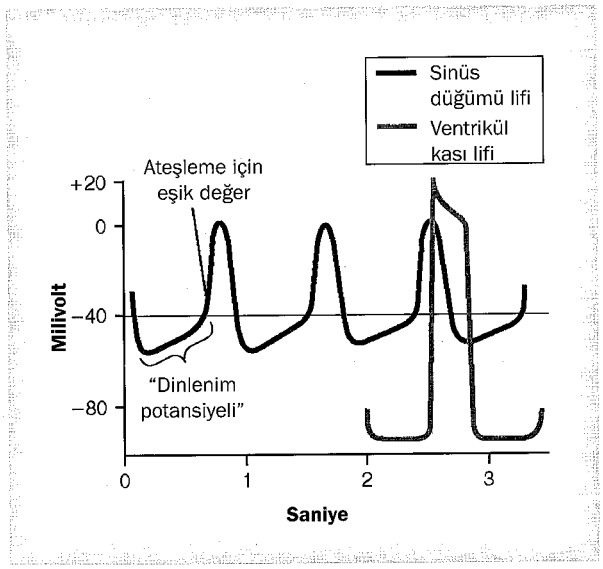
Sinüs Liflerinin Kendiliğinden Oluşan Elektriksel Ritmi

Bazı kalp liflerinin *öz-uyarılma* özelliği vardır, ki bu kendiliğinden ritmik ateşlemelere ve kasılmalara neden olabilen bir süreçtir. Bu durum özellikle kalbin



ŞEKİL 10-1

Kalbin sinüs düğümü ve Purkinje sistemi. Ayrıca A-V düğüm, atriyumun düğümlerarası yolları ve ventriküllerdeki demet dalları da gösterilmiştir.



ŞEKİL 10-2

Bir sinüs düğümü lifinin ritmik ateşlemeleri. Ayrıca sinüs düğümünün aksiyon potansiyeli, bir ventrikül kası lifininki ile karşılaştırılmıştır.

özelleşmiş ileti sisteminin lifleri (sinüs düğümü lifleri dahil) için geçerlidir. Bu nedenle, bu bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi, kalbin tamamının atım hızını normalde sinüs düğümü belirler. Öncelikle bu kendiliğinden oluşan ritmi açıklayalım.

Sinüs Düğümü Ritminin Mekanizması. Üç kalp atımı süresince bir sinüs düğümü lifinin *içinden* kaydedilen aksiyon potansiyelleri, Şekil 10-2'de tek bir ventrikül kas lifi *aksiyon* potansiyeli ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Sinüs düğümü lifinin "dinlenim zar potansiyelinin" ateşlemeler arasında, yalnızca –55 ila –60 milivolt negatif olduğuna, buna karşılık ventrikül kası lifindeki potansiyelin –85 ila –90 milivolt olduğuna dikkat ediniz. Bu değerin daha az negatif olmasının nedeni sinüs liflerinin hücre zarlarının doğal yapısının sodyum ve kalsiyum iyonlarını sızdırması, giren sodyum ve kalsiyum iyonlarının taşıdığı pozitif yüklerin de hücre içi negatifliğini büyük ölçüde nötralize etmesidir.

Sinüs düğümü liflerinin ritmini açıklamaya çalışmadan önce Bölüm 5 ve 9'daki tartışmalardan kalp kasında aksiyon potansiyelini oluşturan voltaj değişikliklerinin meydana gelmesinde üç tür zar iyon kanalının önemli görevleri olduğunu hatırlayınız. Bunlar *(1) hızlı sodyum kanalları (2) yavaş sodyum-kalsiyum kanalları ve (3) potasyum kanallarıdır*. Pozitif yüklü sodyum iyonlarının, birkaç 1/10.000 saniye süresince açık kalan hızlı sodyum kanallarından geçerek hızla lif içine akmaları, ventrikül kasındaki aksiyon potansiyelinin hızlı, diken benzeri yükselişinden sorumludur. Daha yavaş açılan ve yaklaşık 0,3 saniye açık kalan yavaş sodyum-kalsiyum kanalları ise, ventriküldeki aksiyon potansiyeli "platosunun" başlıca sorumlusudur. Son olarak, potasyum kanallarının açılması büyük miktarlarda potasyum iyonunun lif zarından geçerek dışarıya doğru difüze olmasını sağlar ve zar potansiyelini dinlenme düzeyine geri döndürür.

Fakat bu kanalların *sinüs düğümü liflerindeki* görevi farklıdır, çünkü "dinlenim" potansiyeli daha az negatiftir (ventrikül kası lifinde –90 mV iken düğüm liflerinde yalnızca –55 milivolt). –55 milivoltta hızlı sodyum kanalları "işlevlerini yitirirler" (inaktive olurlar), yani kapanırlar. Çünkü zar potansiyeli birkaç milisaniyeden daha uzun süreyle, yaklaşık –55 milivolttan daha az negatif bir değerde kalınca, hücre zarının iç kısmında bulunan ve hızlı sodyum kanallarını kapatan inaktivasyon kapıları kapanır ve o konumda kalırlar. Dolayısıyla yalnızca yavaş sodyum-kalsiyum kanalları açılabilir (yani "aktive olabilir") ve aksiyon potansiyeli oluşturabilirler. Sonuç olarak, düğümün aksiyon potansiyeli ventrikül kasındakine kıyasla daha yavaş gelişir. Ayrıca, aksiyon potansiyeli oluştuktan sonra, potansiyelin negatif değerine geri dönmesi de, ventrikül lifindeki gibi ani değil, yavaşça olur.

Sinüs Düğümü Liflerinin Öz-Uyarılması. Sinüs düğümü liflerinin *dışındaki pozitif sodyum* iyonları, hücre dışı sıvıdaki yüksek sodyum iyonu yoğunluğu nedeniyle, hala açık olan bazı sodyum kanallarından içeri sızma eğilimindedirler. Pozitif yüklü sodyum iyonlarının kalp atımları arasında içeri akması, dinlenim zar potansiyelini yavaşça yukarı, pozitif yönde kaydırır. Şekil 10-2'de görüldüğü gibi, "dinlenme" potansiyeli iki kalp

atımı arasında yavaş yavaş yükselir. Potansiyel yaklaşık –40 milivolt değerindeki *eşik voltaja* ulaştığı zaman, sodyum-kalsiyum kanalları açılarak aksiyon potansiyelini oluştururlar. Dolayısıyla, sinüs düğümü liflerinin doğasında var olan sodyum ve kalsiyum sızdırma özelliği, liflerde öz-uyarılmaya neden olur.

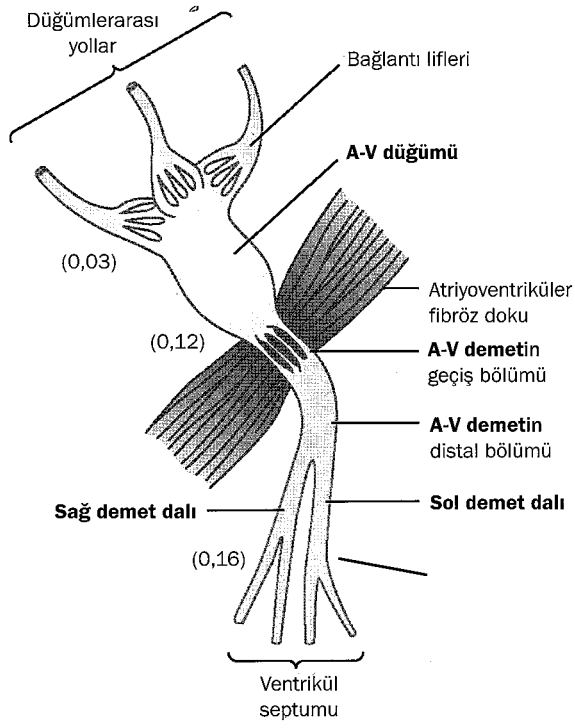
Sodyum ve kalsiyum iyonu sızıntısı neden sinüs düğümü liflerinin daima depolarize kalmasına yol açmaz? Yanıt şudur: Aksiyon potansiyeli sırasında meydana gelen iki olay bunu engeller. Birincisi, sodyum-kalsiyum kanalları, açıldıktan yaklaşık 100-150 milisaniye sonra inaktive olurlar (yani kapanırlar). İkincisi, hemen hemen aynı anda çok sayıda potasyum kanalı açılır. Dolayısıyla, pozitif kalsiyum ve sodyum iyonlarının sodyum-kalsiyum kanallarından içeri akışları dururken, aynı zamanda büyük miktarlarda pozitif potasyum iyonu da liften dışarı doğru difüze olur. Bu iki etki hücre içi potansiyelini dinlenmedeki negatif değerine indirir, aksiyon potansiyeli son bulur. Dahası potasyum kanalları birkaç 1/10 saniye daha açık kalır, pozitif yükler bir süre daha hücre dışına çıkmaya devam eder, lif içinde *negativite fazlalığına* neden olur ki, buna *hiperpolarizasyon* adı verilir. Hiperpolarizasyon, aksiyon potansiyelinin sonunda, "dinlenim" zar potansiyelini yaklaşık –50 ila –60 milivolta kadar indirir.

Son olarak, bu yeni hiperpolarizasyon durumunun neden sürekli korunmadığını açıklamak gerekir. Neden, aksiyon potansiyelinin sona ermesini izleyen birkaç 1/10 saniye sırasında, giderek daha çok potasyum kanalının kapanmasıdır. İçeriye sızan sodyum ve kalsiyum iyonları, bir kez daha potasyum iyonlarının dışa akışının üstesinden gelerek "dinlenim" potansiyelinin yukarı doğru kaymasına neden olurlar. Sonuçta, potansiyel yaklaşık –40 milivoltta ateşleme için gerekli olan eşik değere ulaşır. Bundan sonra bütün bu olaylar yeniden başlar: öz-uyarılma ile aksiyon potansiyeli oluşması, aksiyon potansiyelinin sonlanması, aksiyon potansiyelini izleyen hiperpolarizasyon, "dinlenim" potansiyelinin eşik değere doğru kayması, yeni bir döngüyü başlatacak olan yeniden-uyarılma. Bu süreç bir insanın hayatı boyunca durmaksızın devam eder.

Düğümlerarası Yollar ve Kalp Uyarısının Atriyumlara Yayılması

Sinüs düğümü liflerinin uçları, bunları çevreleyen atriyum kası lifleri ile kaynaşır. Dolayısıyla, sinüs düğümünde doğan aksiyon potansiyelleri atriyum kası liflerine doğru aksiyon ederler. Aksiyon potansiyelleri bu yolla atriyumun kas kütlesinin tümüne ve oradan da A-V düğümüne yayılırlar.

Pek çok atriyum kasında ileti hızı yaklaşık 0,3 m/sn'dir, ancak atriyum liflerinin birkaç küçük demetinde ileti daha hızlıdır, yaklaşık 1 m/sn. Bunlardan, ön *(anteriyor) atriyumlar arası şerit* adı verilen bir tanesi,



ŞEKİL 10-3

A-V düğümünün düzeni. Rakamlar, uyarının sinüs düğümünde doğuşundan itibaren geçen zaman aralığını ifade etmektedir. Değerler, insan için tahminen belirlenmiştir.

atriyumların ön duvarlarından geçerek sol atriyuma ulaşır. Ayrıca Şekil 10-1 ve 10-3'te gösterildiği gibi atriyumların anteriyor, lateral ve posteriyor duvarlarından kıvrılarak geçen ve A-V düğümde sonlanan üç küçük demet daha olup, bunlar sırasıyla, *ön, orta* ve *arka* düğümlerarası yollar olarak bilinirler. Bu şeritlerdeki özelleşmiş ileti lifleri iletimin daha hızlı olmasını sağlarlar. Bu lifler ventriküllerin daha da hızlı ileten Purkinje liflerine benzerler. "Purkinje lifleri" ileride tartışılacaktır.

A-V Düğümü ve Uyarının Atriyumlardan Ventriküllere Geciktirilerek İletilmesi

Atriyumların ileti sistemi, kalp uyarısının atriyumlardan ventriküllere doğru çok hızlı hareket edemeyeceği şekilde düzenlenmiştir; bu gecikme, atriyumlara, ventriküller kasılmaya başlamadan önce içlerindeki kanı ventriküllere boşaltmaları için zaman tanır. Ventriküllere geçişi geciktiren oluşumlar başlıca *A-V düğümü ve onunla bağlantılı ileti lifleridir.*

A-V düğümü Şekil 10-1'de gösterildiği gibi, sağ atriyumun arka duvarında, triküspit kapağın hemen arkasında yerleşmiştir. Bu düğümün çeşitli bölümleri, düğüme giren düğümlerarası atriyum yollarının lifleri ve düğümden çıkan A-V demeti ile yaptığı bağlantılar Şekil 10-3'de çizimlerle gösterilmiştir. Kalp uyartısı-

nın sinüs düğümünde doğması ile A-V düğüm sistemine ulaşması arasında geçen yaklaşık zaman aralıkları da şekil üzerinde bir saniyenin bölümleri ile ifade edilmiştir. Uyarının düğümlerarası yolda hareket ederek, sinüs düğümünde doğduktan yaklaşık 0,03 saniye sonra A-V düğüme ulaştığına dikkat ediniz. Uyarı, ventriküllere geçmek için *A-V demetin geçiş bölümüne* girmeden önce, A-V düğümün içinde 0,09 saniye daha geciktirilir. A-V demetin geçiş bölümünde 0,04 saniyelik son bir gecikme daha meydana gelir. Geçiş bölümü, atriyumları ventriküllerden ayıran fibröz dokunun içinden geçen çok sayıda küçük demetçikten meydana gelir.

Bu durumda A-V düğüm ve A-V demet sistemindeki toplam gecikme yaklaşık 0,13 saniye olup, sinüs düğümü ile A-V düğüm arasında meydana gelen 0,03 saniyelik ilk gecikme ile birlikte, uyarı sinyalinin ventrikül kasına ulaşmasına kadar geçen toplam süre 0,16 saniyedir.

Yavaş İletinin Nedeni. Bağlantı liflerinde, düğüm liflerinde ve A-V demetin geçiş liflerinde iletinin yavaş olmasının başlıca nedeni, ileti yolunda bulunan ardışık kas hücreleri arasındaki yarık bağlantıların sayısının azalmış olmasıdır. Öyle ki, uyarıcı iyonların bir ileti lifinden diğerine geçmesine karşı büyük bir direnç vardır. Dolayısıyla, bir sonraki hücrenin uyarılmasının neden geciktiği kolayca anlaşılabilir.

Ventriküllerin Purkinje Sisteminde Hızlı İleti

Özel *Purkinje lifleri*, A-V demet içinde, A-V düğümden ventriküllere uzanırlar. A-V fibröz doku engelinin içinden geçen başlangıç kısmı dışında, Purkinje liflerinin işlevsel özellikleri, A-V düğümdeki liflerin özelliklerinin tamamen tersidir. Bunlar çok büyük liflerdir, normal ventrikül kası liflerinden bile daha büyüktürler, aksiyon potansiyellerini 1,5-4,0 m/sn hızla iletirler. Bu hız, normal kalp kasındaki hızın yaklaşık 6 katı, bazı A-V düğüm liflerindeki hızın ise 150 katıdır. Bu sayede kalp uyarısının ventrikül kasının geri kalan tüm bölümlerine, neredeyse derhal iletilmesi mümkün olur.

Purkinje liflerini oluşturan ardışık hücreler arasındaki interkale disklerde yer alan yarık bağlantıların geçirgenliğinin yüksek düzeyde olmasının, Purkinje liflerinin aksiyon potansiyelini hızla iletmesini sağladığına inanılmaktadır. Böylece iyonlar bir hücreden diğerine kolaylıkla iletilir ve ileti hızı artar. Purkinje liflerinin, miyofibril içeriği ise çok azdır. Bu da uyarının iletimi sırasında hiç kasılmadıkları ya da belli belirsiz kasıldıkları anlamına gelir.

A-V Demette Tek Yönlü İleti. A-V demetin kendine has bir özelliği de, anormal durumlar dışında, *aksiyon potansiyellerini ventriküllerden atriyumlara doğru, geri iletememesidir.* Böylece kalp uyarılarının bu yolla ventriküllerden atriyumlara geri dönmesi (yeniden-girmesi) engellenir. İleti yalnızca atriyumlardan ventriküllere, ileriye doğru gerçekleşir.

Dahası, sürekli bir fibröz doku engeli, hatırlanacağı gibi A-V demetin dışında kalan her yerde atriyum kasını ventrikül kasından ayırır. Bir kısmı Şekil 10-3'de gösterilen bu doku, normalde kalp uyarısının atriyumlarla ventriküller arasında geçişini engelleyen bir yalıtkan gibi davranır. Uyarı yalnızca A-V demet ile ve ileriye doğru iletilebilir. (Nadiren fibröz engelin içinden, A-V demetten farklı bir yerde, anormal bir kas köprüsü geçer. Böyle durumlarda kalp uyarısı ventriküllerden atriyumlara yeniden-girebilir ve ciddi bir kalp aritmisine neden olabilir.)

Purkinje Liflerinin Ventriküller İçindeki Dağılımı- Sağ ve Sol Demet Dalları. A-V demetin distal bölümü, atriyum ve ventrikül kasları arasındaki fibröz dokunun içinden geçtikten sonra, ventrikül septumunun içinde, Şekil 10-1 ve Şekil 10-3'de görüldüğü gibi aşağıya kalbin apeksine doğru 5-15 milimetre ilerler. Demet burada, ventrikül septumunun her iki yanında endokardın altında seyreden *sol* ve *sağ demet* dallarına ayrılır. Demet dalları, aşağıya ventrikül apeksine doğru yayılırken giderek daha küçük dallara ayrılırlar. Bu küçük dallar ise yanlara doğru ilerleyerek her iki ventrikül boşluğunun çevresini dolanıp, arkaya, kalbin tabanına doğru giderler. Purkinje liflerinin uçları, kas kütlesinin içinde 1/3 derinliğe kadar ilerledikten sonra, sonunda kalp kası lifleri ile devamlılık kazanırlar.

Kalp uyarısının ventrikül septumundaki demet dallarına girdiği andan, Purkinje liflerinin uçlarına ulaştığı ana kadar geçen toplam süre ortalama olarak yalnızca 0,03 saniyedir. Dolayısıyla, kalp uyarısı bir kez ventriküllerin Purkinje sistemine girdi mi, ventrikülün bütün kas kütlesine neredeyse anında yayılır.

Kalp Uyarısının Ventrikül Kasında İletilmesi

Uyarı Purkinje liflerinin uçlarına ulaştıktan sonra, ventrikülün kas kütlesi boyunca bizzat ventrikül kası lifleri tarafından iletilir. Burada ileti hızı yalnızca 0,3-0,5 m/sn olup, Purkinje liflerindekinin *altıda biridir.*

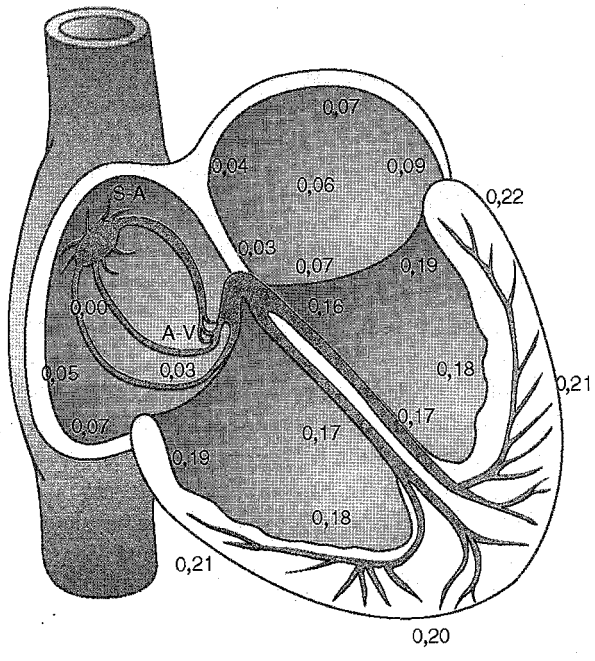
Kalp kası, aralarında fibröz septumlar bulunan iki kat sarmal tabaka halinde, kalbin çevresini sarar. Bu nedenle kalp uyarısı dosdoğru dışarıya, kalbin yüzeyine doğru hareket etmez. Bunun yerine yüzeye doğru sarmallar boyunca açı yaparak ilerler. Dolayısıyla ventrikülün endokardiyal yüzeyinden epikardiyal yüzeyine yayılması ek olarak 0,03 saniye daha gerektirir. Bu süre iletinin, Purkinje sisteminin ventriküllere ait kısmının tamamına yayılması için gerekli olan süreye hemen hemen eşittir. Böylece, kalp uyarısının ilk de-

met dallarından başlayıp ventrikül kasının son liflerine kadar yayılması normal bir kalpte yaklaşık 0,06 saniye sürer.

Kalp Uyarısının Kalbe Yayılmasının Özeti

Kalp uyarısının insan kalbinin tamamına yayılması Şekil 10-4'te özetlenmiştir. Şekildeki rakamlar, kalp uyarısının sinüs düğümünde doğuşundan kalbin değişik kısımlarına ulaşmasına dek geçen zaman aralıklarını bir saniyenin bölümleri ile ifade eder. Uyarının atriyumlar boyunca orta hızda yayıldığına, fakat ventrikül septumundaki A-V demete ulaşmadan önce A-V düğüm bölgesinde 0,1 saniyeden daha fazla geciktirildiğine dikkat ediniz. Uyarı, demete girdikten sonra Purkinje liflerinde hızla ilerleyerek ventriküllerin endokardiyal yüzeyinin tamamına, bundan sonra da ventrikül kasında biraz daha yavaş ilerleyerek epikardiyal yüzeye yayılır.

Okuyucunun, kalp uyarısının kalpte izlediği *yolu* ve uyarının kalbin değişik kısımlarına ulaşması için gereken *süreleri* ayrıntılı olarak öğrenmesi son derece önemlidir. Çünkü, bu sürecin eksiksiz ve sayısal olarak bilinmesi Bölüm 11-13'de tartışılan elektrokardiyografinin anlaşılması için gereklidir.



ŞEKİL 10-4

Kalp uyarısının kalbe yayılması, uyarının sinüs düğümünde doğduktan sonra kalbin çeşitli bölümlerinde belirme zamanı (saniyenin bölümleri ile ifade edilmiştir) ile gösterilmiştir.

Kalpte Uyarılma ve İletinin Kontrolü

Kalbin Uyarı Odağı Olarak Sinüs Düğümü

Kalp uyarısının doğması ve kalbe yayılması ile ilgili tartışmanın buraya kadar olan kısmında uyarının normalde sinüs düğümünden doğduğu dikkate alınmıştır. Bazı olağandışı koşullarda durum böyle değildir. Kalbin diğer bazı bölümleri de sinüs düğümü liflerine benzer şekilde intrinsik ritmik uyarılar sergileyebilirler. Bu durum, özellikle A-V düğüm lifleri ve Purkinje lifleri için geçerlidir.

Bir dış odak tarafından uyarılmadıkları zaman, AV düğüm lifleri kendi iç kaynaklı (intrinsik) ritimleri ile dakikada 40-60 kez, Purkinje lifleri ise dakikada 15-40 kez ateşleme yaparlar. Bu hızlar, sinüs düğümünün normal hızı olan dakikada 70-80 kereden farklıdır.

Dolayısıyla sormamız gereken soru şudur: Neden kalbin ritmini A-V düğüm veya Purkinje lifleri değil de sinüs düğümü denetler? Bunun yanıtı şu gerçekte yatar; sinüs düğümünün ateşleme hızı, AV düğüm veya Purkinje liflerinin iç-kaynaklı doğal ateşleme hızlarına kıyasla oldukça yüksektir. Sinüs düğümünün her ateşleyişinde, oluşan uyarılar hem A-V düğüme hem de Purkinje liflerine ulaşarak bunların uyarılabilir zarlarını ateşlerler. A-V düğüm ya da Purkinje lifleri kendi öz-uyarılma eşiklerine ulaşamadan önce sinüs düğümü tekrar uyarı gönderir. Sinüs düğümünden gelen yeni uyarı, hem A-V düğümü hem de Purkinje liflerini öz-uyarılma gerçekleşemeden önce yeniden ateşler.

Kalbin atımlarını sinüs düğümü denetler, çünkü ritmik ateşleme hızı kalbin tüm diğer bölümlerindekinden büyüktür. Dolayısıyla sinüs düğümü kalbin normal *uyarı odağıdır*.

Anormal Uyarı Odakları (Ektopik. Bazen kalbin farklı bir bölümü sinüs düğümündekinden daha yüksek bir ateşleme hızı kazanır. Örneğin, bu durum bazen A-V düğüm veya Purkinje lifleri anormal şekilde çalıştıkları zaman meydana gelir. Bu iki halde, kalbin uyarı odağı sinüs düğümünden A-V düğüme veya uyarılmış Purkinje liflerine kayar. Çok daha nadir durumlarda atriyum veya ventrikül kaslarının bir noktası aşırı derecede uyarılabilirlik kazanır ve uyarı odağı haline gelir.

Sinüs düğümü dışındaki uyarı odaklarına *ektopik uyarı odağı* adı verilir. Ektopik bir uyarı odağı, kalbin çeşitli bölümlerinin olağandışı bir sıralamayla kasılmalarına neden olarak kalp pompasını çok zayıflatabilir.

Sinüs düğümünden gelen uyarıların kalbin diğer bölümlerine iletilmesinin kesintiye uğraması da, uyarı odağının yer değiştirmesinin başka bir nedenidir. Yeni uyarı odağı çoğunlukla A-V düğümde veya AV deme-

tin ventriküllere doğru ilerleyen geçiş bölümünde ortaya çıkar.

A-V kesintisi (A-V blok) meydana geldiği zaman, yani kalp uyarısı A-V düğüm ve demet sistemi aracılığı ile atriyumlardan ventriküllere geçemediği zaman, atriyumlar sinüs düğümü ritminin normal hızı ile atmaya devam ederler; diğer yandan çoğunlukla ventriküllerin Purkinje sisteminde beliren yeni bir uyarı odağı ventrikül kasını dakikada 15 ile 40 atım arasındaki yeni bir hızda uyarmaya başlar. Purkinje sistemi, ani bir A-V kesintiden sonra 5-20 saniye geçmeden kendi iç-kaynaklı ritmik uyartılarını oluşturmaya başlamaz. Çünkü Purkinje lifleri kesintiden önce, hızlı sinüs uyartılarının etkisi altında "baskılanmış" bir haldedir. Bu 5-20 saniye süresince ventriküller kan pompalayamaz: ilk 4-5 saniyeden sonra beyin kan akımının yetersizliğine bağlı olarak kişi bayılır. Kalp atımının bu şekilde gecikmeli olarak yeniden başlamasına *Stokes-Adams sendromu* adı verilir. Gecikme döneminin çok uzun olması ölümle sonuçlanabilir.

Ventrikül Kasının Uyumlu Kasılmasında Purkinje Sisteminin Görevi

Kalp uyarısının, dar bir zaman aralığı içerisinde ventriküllerin hemen hemen bütün kısımlarına ulaştığı, ilk ventrikül kası lifini normalde son ventrikül kası lifinden yalnız *0,03-0,06* saniye önce uyardığı, Purkinje sistemi anlatılırken açıklanmıştı. Bu durum her iki ventriküldeki ventrikül kaslarının tüm bölümlerinin hemen hemen aynı anda kasılmaya başlamalarını ve yaklaşık 0,3 saniye boyunca kasılı kalmalarını sağlar.

Ventrikül boşluklarının etkin pompalama yapabilmeleri için bu şekilde eş zamanlı (senkronize) kasılmaları gerekir. Kalp uyarısı ventrikül kası boyunca yavaş ilerleseydi, ventrikül kitlesinin çoğu bölümleri geri kalanından önce kasılır ve bu durumda tüm pompanın etkinliği önemli ölçüde azalırdı. Gerçekten de bazı kalp yetmezliği türlerinde, (bunların birkaçı Bölüm 12 ve 13'de tartışılmıştır.) ileti yavaşlar ve ventriküllerin pompa olarak etkinliği %20-30 oranında azalır.

Kalp Ritminin ve Uyarı İletiminin Kalp Sinirleri Tarafından Kontrolü: Sempatik ve Parasempatik Sinirler

Bölüm 9'da, Şekil 9-11'de görüldüğü gibi, kalp hem sempatik hem de parasempatik sinirlerce beslenir. Parasempatik sinirler (vaguslar) başlıca sinüs ve A-V düğümlerinde, daha az oranda her iki atriyumun kasında, çok daha az oranda da ventrikül kasında dağılım gösterirler. Tersine sempatik sinirler, kalbin bütün bölümlerinde ve özellikle ventrikül kasında yoğun bir dağılım gösterirler.

Parasempatik (Vagus) Uyarılar Kalp Ritmini ve İletimini Yavaşlatabilir ve Hatta Kesebilirler–"Ventriküllerin Kaçışı". Kalbi besleyen parasempatik sinirlerin (vaguslar) uyarılması vagusun uçlarından *asetilkolin* hormonunun salınmasına neden olur. Bu hormonun kalp üzerinde iki temel etkisi vardır. Birincisi, sinüs düğümü ritminin hızını azaltır. İkincisi, A-V düğüm ile atriyum kası arasında yer alan A-V bağlantı liflerinin uyarılabilirliğini azaltarak kalp uyarısının ventriküllere geçişini yavaşlatır.

Zayıf veya orta kuvvetteki vagus uyarıları kalbin pompalama hızını çoğu zaman yarısına kadar yavaşlatır. Şiddetli vagus uyarıları ise sinüs düğümünün ritmik uyarılarını tamamen durdurabilir veya kalp uyarısının A-V düğüm aracılığı ile atriyumlardan ventriküllere geçişini tamamen kesebilir. Her iki durumda da ritmik uyarılar artık ventriküllere ulaşamaz. Ventriküllerin atımları genellikle 5-20 saniye için durur. Fakat daha sonra Purkinje liflerinin bir noktası, genellikle de A-V demetin ventrikül septumundaki bir noktası, kendi ritmini geliştirir ve ventriküllerin dakikada 15-40 atımlık bir hız ile kasılmalarına neden olur. Bu olaya *ventriküler kaçış* adı verilir.

Vagus Etkilerinin Mekanizması. Vagus sinirinin uçlarından salınan asetilkolin, lif zarının potasyum iyon geçirgenliğini önemli ölçüde artırır. Bu da potasyumun hızla ileti liflerinden dışarıya doğru sızmasına yol açar. Sızıntı, liflerin içindeki negatifliği artırır. Hiperpolarizasyon adı verilen bu etki, Bölüm 5'de açıklandığı gibi uyarılabilir dokuyu daha zor uyarılır hale getirir.

Hiperpolarizasyon durumu sinüs düğümünde, düğüm liflerinin "dinlenme" zar potansiyelini her zamankinden belirgin ölçüde daha negatif olan bir düzeye, -55 ila –60 milivoltluk normal düzeyden –65 ila –75 milivolta kadar indirir. Dolayısıyla, dinlenme zar potansiyelinde içeri doğru akan sodyum ve kalsiyum sızıntısının neden olduğu başlangıç artışının, uyarılma için gereken eşik potansiyele ulaşması daha uzun zaman alır. Bu da düğüm liflerinin ritmik hızını oldukça yavaşlatır. Eğer vagus uyarıları yeterince kuvvetli iseler bu düğümdeki ritmik öz-uyarılmayı tamamen durdurabilirler.

Vagus uyarısının neden olduğu hiperpolarizasyon durumu, A-V düğümde, düğüme giren küçük atriyum liflerinin düğüm liflerini uyarmaya yetecek elektrik hareketi oluşturmalarını güçleştirir. Dolayısıyla kalp uyarısının bağlantı liflerinden geçerek düğüm liflerine iletilmesi için gereken *güvenlik faktörü* küçülür. Orta derecede bir küçülme yalnızca uyarının iletilmesini geciktirir. Ancak büyük ölçüde bir azalma, iletiyi tamamen keser.

Sempatik Uyarıların Kalp Ritmine ve İletime Etkisi. Sempatik uyarıların kalp üzerindeki etkileri, esasen vagus uyarılarının neden olduğu etkilerin tersidir. Birincisi, sinüs düğümünün ateşleme hızını artırırlar. İkincisi, kalbin bütün bölümlerinde ileti hızını ve uyarılabilirlik düzeyi-

ni artırırlar. Üçüncüsü, Bölüm 9'da tartışıldığı gibi hem atriyum hem de ventrikül kasının kasılma kuvvetini büyük ölçüde artırırlar.

Kısacası, sempatik uyarılar kalbin bütün aktivitelerini artırırlar. Maksimum düzeydeki uyarılar, kalbin atım frekansını yaklaşık üç katına, kasılma kuvvetini ise yaklaşık iki katına çıkarabilirler.

Sempatik Etkinin Mekanizması. Sempatik sinirlerin uyarılması, sempatik sinir uçlarından norepinefrin salgılanmasına neden olur. Norepinefrinin kalp kası lifleri üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekte, lif zarının sodyum ve kalsiyum geçirgenliğini artırdığına inanılmaktadır. Sinüs düğümünde sodyum-kalsiyum geçirgenliğinin artması, daha pozitif bir dinlenme potansiyeline neden olur ve zar potansiyelinin diyastol sırasında yukarıya, öz-uyarılma için gerekli olan eşik değere doğru kayma hızını artırır. Her iki olay da öz-uyarılmanın başlamasını çabuklaştırarak kalp hızını artırırlar.

A-V düğümde ve A-V demetlerde sodyum geçirgenliğinin artması, aksiyon potansiyelinin ileti lifi demetlerinin bir sonraki bölümünü uyarmasını kolaylaştırarak, atriyumlardan ventriküllere geçiş süresini kısaltır.

Sempatik uyarıların etkisi altındaki kalp kasının kasılma kuvvetinde meydana gelen artıştan kısmen de olsa kalsiyum iyonu geçirgenliğinin artması sorumludur. Çünkü, miyofibrillerin kasılma sürecinin uyarılmasında kalsiyum iyonlarının önemli bir görevi vardır.

Kaynaklar

Blatter LA, Kockskamper J, Sheehan KA, et al: Local calcium gradients during excitation-contraction coupling and alternans in atrial myocytes. J Physiol 546:19, 2003.

Ferrier GR, Howlett SE: Cardiac excitation-contraction coupling: role of membrane potential in regulation of contraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280:H1928, 2001.

Gentlesk PJ, Markwood TT, Atwood JE: Chronotropic incompetence in a young adult: case report and literature review. Chest 125:297, 2004.

Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 345:1473, 2001.

Hume JR, Duan D, Collier ML, et al: Anion transport in heart. Physiol Rev 80:31, 2000.

James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I—structure. Prog Cardiovasc Dis 45:235, 2002.

James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part II—function. Prog Cardiovasc Dis 45:327, 2003.

Kaupp UB, Seifert R: Molecular diversity of pacemaker ion channels. Annu Rev Physiol 63:235, 2001.

Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Leclercq C, Hare JM: Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 109:296, 2004.

Mazgalev TN, Ho SY, Anderson RH: Anatomic-electrophysiological correlations concerning the pathways for atrioventricular conduction. Circulation 103:2660, 2001.

Page E, Fozzard HA, Solaro JR: Handbook of Physiology, sec 2: The Cardiovascular System, vol 1: The Heart. New York: Oxford University Press, 2002.

Petrashevskaya NN, Koch SE, Bodi I, Schwartz A: Calcium cycling, historic overview and perspectives: role for autonomic nervous system regulation. J Mol Cell Cardiol 34:885, 2002.

Priori SG: Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. Circ Res 94:140, 2004.

Roden DM, Balser JR, George AL Jr, Anderson ME: Cardiac ion channels. Annu Rev Physiol 64:431, 2002.

Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S: Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. Circ Res 90:939, 2002.

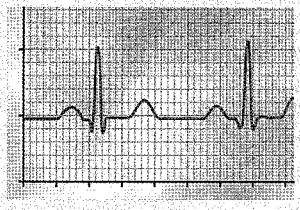
Surawicz B: Electrophysiologic Basis of ECG and Cardiac Arrhythmias. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

Waldo AL: Mechanisms of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 14(12 Suppl):S267, 2003.

Yasuma F, Hayano J: Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? Chest 125:683, 2004.

B Ö L Ü M 11

Normal Elektrokardiyogram



Kalp uyarımının kalpte ilerlemesi esnasında elektriksel akım kalbi çevreleyen komşu dokulara da yayılır. Bu akımın küçük bir kısmı kalbin yüzeyine kadar ulaşır. Kalbin karşılıklı taraflarında deri üzerine elektrotlar yerleştirilirse, akım tarafından oluşturulan elektriksel potansiyeller kaydedilebilir. Bu kayıt *elektrokardiyogram* olarak bilinir. Kalbin iki atımını kapsayan normal bir elektrokardiyogram Şekil 11-1'de gösterilmiştir.

Normal Elektrokardiyogramın Özellikleri

Normal elektrokardiyogram (Şekil 11-1), bir P dalgası, bir QRS kompleksi ve bir T dalgasından ibarettir. QRS kompleksi, her zaman değilse de çoğunlukla üç ayrı dalgadan oluşur: Bunlar, Q dalgası, R dalgası ve S dalgasıdır.

P dalgası, atriyumların kasılmaya başlamadan önce depolarize olmaları esnasında oluşturulan elektriksel potansiyeller tarafından meydana getirilir. QRS kompleksi, ventriküllerin kasılma öncesinde, yani depolarizasyon dalgasının ventriküller boyunca yayılması sırasında, depolarize olmalarını sağlayan potansiyeller tarafından oluşturulur. Bu sebeple, hem P dalgası hem de QRS kompleksinin bileşenleri *depolarizasyon dalgalarıdır*.

T dalgası, ventriküllerin depolarizasyon durumunun sona ermesi ile oluşan potansiyeller tarafından meydana getirilir. Bu olay, ventrikül kasında normal olarak depolarizasyondan 0,25-0,35 saniye sonra meydana gelir ve bu dalga *repolarizasyon dalgası* olarak bilinir.

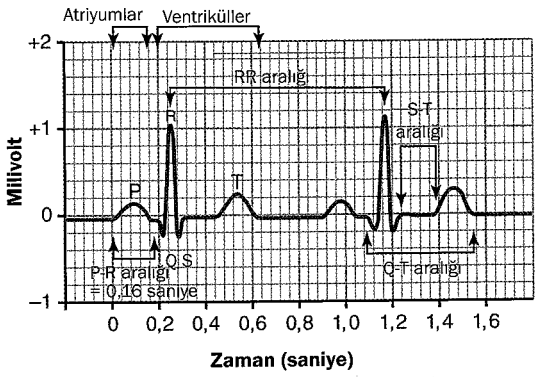
Böylece, elektrokardiyogram hem depolarizasyon hem de repolarizasyon dalgalarından meydana gelir. Depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının ilkeleri Bölüm 5'de tartışılmıştır. Elektrokardiyografideki öneminden dolayı, depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki farklılıkların daha geniş olarak açıklanmaları gerekir.

Depolarizasyon ve Repolarizasyon Dalgaları

Şekil 11-2, depolarizasyon ve repolarizasyonun dört evresinde bir kalp kası lifini göstermektedir. Depolarizasyon kırmızı ile belirtilmiştir. Depolarizasyon esnasında, lif içindeki normal negatif potansiyel tersine dönerek içeride hafifçe pozitif ve dışarıda negatif olur.

Şekil 11-2*A*'da, içeride kırmızı pozitif yükler ve dışarıda kırmızı negatif yükler ile gösterilen depolarizasyon soldan sağa doğru ilerlemektedir. Lifin ilk yarısı depolarize olmuş durumdayken, kalan yarısı hala polarize durumdadır. Bu sebeple, lif dışındaki sol elektrot negatif, sağ elektrot ise pozitif alandadır. Bu durum, voltmetrenin pozitif kayıt yapmasına sebep olur. Kas lifinin sağında, yüksek hızda kayıt yapan bir voltmetre ile iki elektrot arasında kaydedilen potansiyeldeki değişikliklerin bir kaydı görülmektedir. Depolarizasyon, Şekil 11-2*A*'da yarı yola ulaştığında, kaydın en yüksek pozitif değere ulaştığına dikkat ediniz.

Şekil 11-2*B*'de, depolarizasyon tüm kas lifi boyunca yayılmış bulunmakta ve her iki elektrotun şimdi eşit negatif alanlarda bulunması sebebiyle, sağdaki kayıt başlangıç çizgisine geri dönmüş bulunmaktadır. Tamamlanmış olan dalga, depolarizasyonun kas lifi zarı boyunca yayılmasından dolayı meydana geldiğinden, bir *depolarizasyon dalgasıdır*.



ŞEKİL 11-1

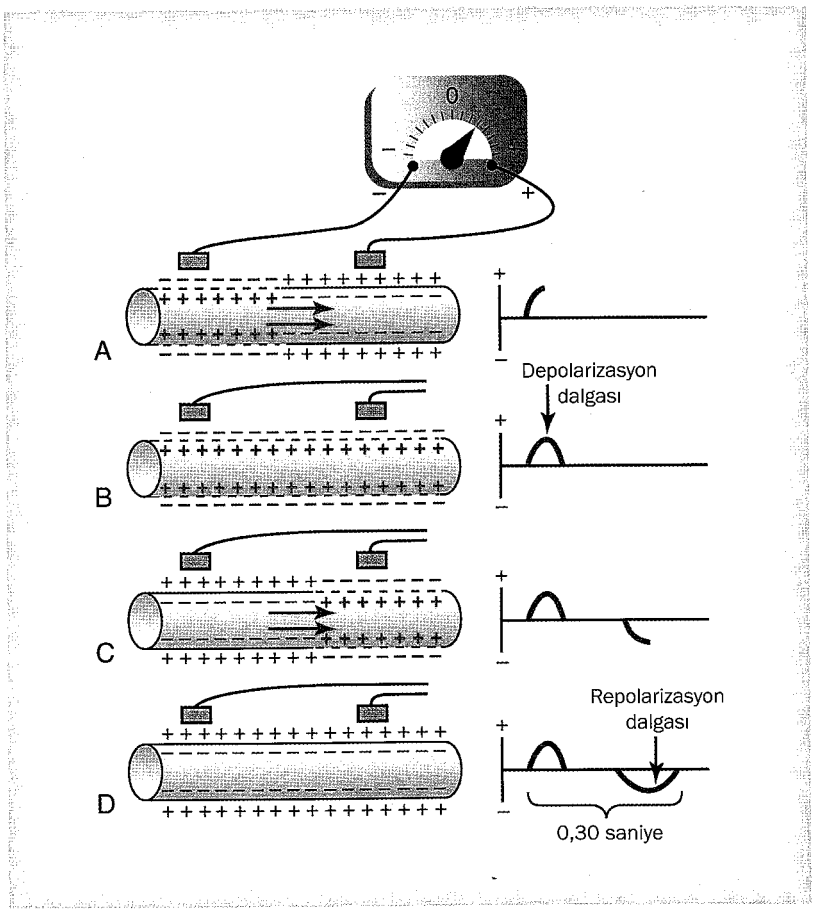
Normal elektrokardiyogram

Şekil 11-2*C*, aynı kas lifinin dış tarafının tekrar pozitif olduğu yarı repolarizasyonunu gösterir. Bu anda, sol elektrot pozitif, sağ elektrot ise negatif bir alan içindedir. Bu durum, Şekil 11-2*A*'daki polariteye zıttır. Bunun sonucu olarak, sağda gösterildiği gibi kayıt negatiftir.

Şekil 11-2*D*'de, kas lifi tümüyle repolarize olmuş durumdadır. Bu durumda, her iki elektrot pozitif alandadır ve aralarında potansiyel fark kaydedilmez. Böylece, sağdaki kayıtta potansiyel bir kez daha sıfır düzeyine geri döner. Tamamlanmış olan bu negatif dalga, repolarizasyonun kas lifi zarı boyunca yayılması sonucu oluştuğundan bir *repolarizasyon dalgasıdır*.

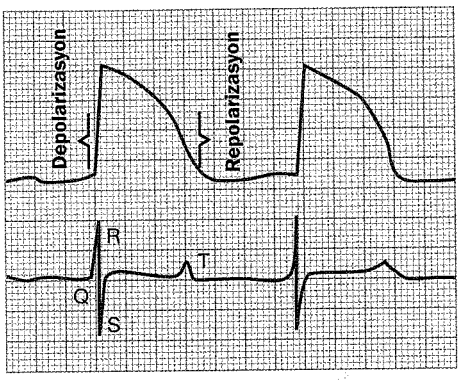
Ventrikül Kasının Tek Evreli (Monofazik) Aksiyon Potansiyelinin Standart Elektrokardiyogramdaki QRS ve T Dalgaları ile İlişkisi. Ventrikül kasının Bölüm 10'da tartışılan tek evreli aksiyon potansiyeli, normal olarak 0,25-0,35 saniye sürer. Şekil 11-3'ün üst kısmı, sadece bir ventrikül kas lifinin içine yerleştirilen bir mikroelektrottan kaydedilen tek evreli bir aksiyon potansiyelini göstermektedir. Bu aksiyon potansiyelinin yukarı çıkan kısmı *depolarizasyon* ve potansiyelin tekrar sıfır çizgisine dönüşü *repolarizasyon* sonucu oluşur.

Şeklin alt kısmında, aynı ventrikülden eş zamanlı olarak alınan bir elektrokardiyogram kaydına dikkat ediniz. Bu kayıt, QRS kompleksinin, tek evreli aksiyon



ŞEKİL 11-2

Bir kalp kası *depolarizasyon dalgasının* (*A* ve *B*) ve *repolarizasyon dalgasının* (*C* ve *D*) kaydedilmesi.



ŞEKİL 11-3

Üstte, bir ventrikül kası lifinden kaydedilmiş monofazik aksiyon potansiyeli, normal kalp işlevi sırasındaki hızlı depolarizasyonu, bunu izleyen ve plato evresi sırasında yavaş, sona doğru hızlı gelişen repolarizasyonu göstermektedir. Altta eşzamanlı kaydedilen elektrokardiyogram.

potansiyelinin başlangıcında ve T dalgasının sonda göründüğünü gösterir. *Ventrikül kası tümüyle polarize veya depolarize olduğu zaman, elektrokardiyogramda hiç bir potansiyel kaydedilmediğine* özellikle dikkat ediniz. Sadece, kas kısmen polarize ve kısmen depolarize olduğunda ventriküllerin bir bölgesinden diğer bir bölgesine ve ayrıca vücut yüzeyine akım meydana geldiğinden elektrokardiyogram oluşur.

Atriyum ve Ventrikül Kasılmasının Elektrokardiyogram Dalgaları ile İlişkisi

Kas kasılmaya başlamadan önce, depolarizasyonun kasılmanın kimyasal olaylarını başlatmak üzere kas boyunca yayılması gerekir. Tekrar Şekil 11-1'e bakınız; P dalgası, *atriyum kasılmasının başlangıcında*, ve QRS kompleksi *ventrikül kasılmasının başlangıcında* meydana gelir. Ventriküller, repolarizasyonun oluşmasından sonra, yani T dalgasının sonuna kadar kasılı kalırlar.

Atriyumlar, P dalgasının bitiminden yaklaşık 0,15-0,20 saniye sonra repolarize olurlar. Bu, ayrıca elektrokardiyogramda yaklaşık olarak QRS kompleksinin kaydedildiği zamandır. Bu sebeple, *atriyal T dalgası* olarak bilinen atriyal repolarizasyon dalgası genellikle çok daha büyük olan QRS kompleksi tarafından gizlenir. Bundan dolayı, elektrokardiyogramda atriyal T dalgası nadiren gözlenir.

Ventrikül repolarizasyon dalgası, normal elektrokardiyogramda T dalgasıdır. Normal olarak, ventrikül kası bazı liflerde depolarizasyon dalgasının (QRS kompleksi) başlamasından 0,20 saniye sonra repolarize olmaya başlar. Liflerin büyük bölümünde ise repolarizasyonun başlaması 0,35 saniye kadar uzun sürebilir. Böylece, ventrikül repolarizasyonu yaklaşık 0,15 saniye gibi uzun bir süreye yayılır. Bundan dolayı, normal elektrokardiyogramda T dalgası uzamış bir dalgadır, fakat T dalgasının voltajı QRS kompleksinin voltajından önemli derecede daha küçüktür. Bunun da sebebi, kısmen T dalgasının uzun sürmesidir.

Elektrokardiyogramın Voltaj ve Zaman Ayarı

Elektrokardiyogramın tüm kayıtları, üzerinde uygun kalibrasyon çizgileri bulunan kayıt kağıdı ile gerçekleştirilir. Bu kalibrasyon çizgileri ya kalemli kayıt cihazı kullanıldığında olduğu gibi kağıt üzerinde önceden mevcut olabilir ya da fotoğraflı elektrokardiyogramdaki gibi elektrokardiyogram ile aynı anda kaydedilir.

Şekil 11-1'de görüldüğü gibi, standart elektrokardiyogramda yatay kalibrasyon çizgileri yukarıya ve aşağıya doğru 10 küçük kare 1 milivolta karşılık gelecek şekilde düzenlenmiştir. Yukarı yöndeki voltajlar pozitif, aşağı yöndekiler ise negatiftir.

Elektrokardiyogramdaki dikey çizgiler zaman kalibrasyon çizgileridir. Yatay doğrultudaki her 25 mm'lik bölüm 1 saniyedir ve koyu dikey çizgiler ile genellikle beş kısma ayrılır; bu koyu çizgiler arasındaki aralıklar 0,20 saniyeyi temsil eder. Bunlar da ince çizgiler ile beş daha küçük aralığa bölünürler. Bunların her biri 0,04 saniyeye karşılık gelir.

Elektrokardiyogramda Normal Voltajlar. Normal elektrokardiyogramdaki dalgaların kaydedilmiş olan voltajları, elektrotların vücut yüzeyine yerleştiriliş biçimine ve elektrotların kalbe ne kadar yakın olduklarına bağlıdır. Bir elektrot doğrudan ventrikül üzerine ve ikinci bir elektrot vücudun kalpten uzak olan bir bölgesine yerleştirildiği zaman, QRS komplesinin voltajı 3-4 milivolt kadar büyük olabilir. Doğrudan kalp kası zarından kaydedilen 110 milivoltluk tek evreli aksiyon potansiyeli ile karşılaştırıldığında, bu voltaj bile küçüktür. Elektrokardiyogramlar, iki koldan veya bir kol ve bir bacaktan kaydedildiğinde, QRS kompleksinin voltajı R dalgasının tepesinden S dalgasının alt ucuna kadar genellikle 1,0-1,5 milivolttur; P dalgasının voltajı 0,1-0,3 milivolt; T dalgasınınki ise 0,2-0,3 milivolt arasındadır.

P-Q ve P-R Aralığı. P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasında geçen zaman, atriyumlarda elektriksel uyarımın başlaması ile ventriküllerde uyarımın başlaması arasındaki aralıktır. Bu döneme P-Q aralığı adı verilir. Normal P-Q aralığı, yaklaşık 0,16 saniye kadardır. (Q dalgası çoğunlukla bulunmadığından dolayı, bu aralığa sıklıkla P-R aralığı denir.)

Q-T Aralığı. Ventrikül kasılması, yaklaşık olarak Q dalgasının başlangıcından (Q dalgası yoksa R dalgasının başlangıcından) T dalgasının sonuna kadar sürer. Bu

aralığa Q-T aralığı denir ve genellikle 0,35 saniye kadar sürer.

Elektrokardiyogram Yardımıyla Kalp Hızının Belirlenmesi. Kalp hızı iki ardışık kalp atımı arasındaki zaman aralığının tersidir. Bu sebeple, kalbin atım hızı elektrokardiyogram ile kolaylıkla belirlenebilir. İki atım arasında zaman ayar çizgileri ile belirlenen aralık 1 saniye ise, kalp hızı dakikada 60 olur. Erişkinlerde, iki ardışık QRS kompleksi arasındaki aralık normal olarak yaklaşık 0,83 saniyedir. Bu durumda, dakikadaki kalp hızı 60/0,83 ve dolayısıyla 72 olur.

Elektrokardiyogram Kayıt Yöntemleri

Kalbin her atımı esnasında, kalp kası tarafından oluşturulan elektriksel akımlar, zaman zaman kalbin karşılık gelen taraflarında elektriksel potansiyelleri ve polariteleri 0,01 saniyeden daha az bir sürede değiştirir. Bundan dolayı, elektrokardiyogramları kaydetmek için kullanılan cihazların bu potansiyel değişikliklerine hızlı cevap verebilmeleri gerekir.

Kalemli Kayıt Cihazı

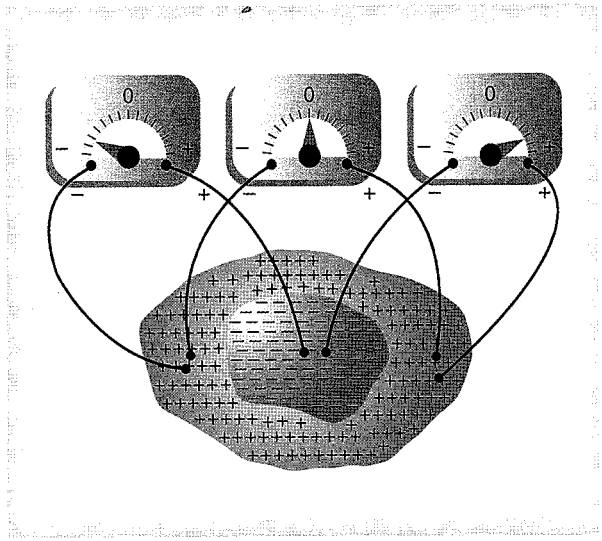
Klinik amaçlı kullanılan modern elektrokardiyografilerin büyük bölümü bilgisayara dayalı sistemler ve elektronik görüntü kullanırken, diğerleri hareket eden bir kağıda elektrokardiyogramı doğrudan bir kalemle yazan mürekkep kalem yazıcılı kaydedici kullanırlar. Kalem, bazen bir ucunda mürekkep deposuna ve diğer ucu, kalemi yüksek hızda ileri geri hareket ettirebilen güçlü bir elektromanyetik sisteme bağlı olan ince bir tüptür. Kağıt ileri doğru hareket ederken, kalem elektrokardiyogramı kaydeder. Kalemin hareketi, hasta üzerindeki elektrokardiyografik elektrotlara bağlanmış olan uygun elektronik yükselticiler ile kontrol edilir.

Diğer kalemli kayıt sistemleri, kayıt ucunda mürekkebe ihtiyaç duymayan özel kağıt kullanırlar. Bu kağıtların bir türü, ısıya maruz kaldığında siyahlaşır. Yazıcı ucun kendisi en uç kısmından geçen elektrik akımı ile oldukça ısınır. Diğer bir tip, elektrik akımı yazıcının uç kısmından kağıt üzerinde gerideki bir elektroda geçerken siyaha döner. Böylece, yazıcı ucun kağıt üzerinde değdiği yerde siyah bir iz kalır.

Kalp Döngüsü Esnasında Kalbin Çevresindeki İyon Akımı

Kısmen Depolarize Olmuş Sinsityal Bir Kalp Kası Kütlesinden Elektriksel Potansiyellerin Kaydı

Şekil 11-4'de, en merkez noktasından uyarılmış olan sinsityal bir kalp kütlesi gösterilmektedir. Uyarılmadan önce, tüm kas hücrelerinin dışı pozitif ve içleri negatiftir. Bölüm 5'de zar potansiyelleri tartışılırken belirtilen sebeplerden dolayı, kalp sinsityumunun bir alanı depolarize olur olmaz, negatif yükler depolarize olmuş olan kas liflerinin dışına sızarak burada yüzey kısmını elektriksel olarak negatif yaparlar. Bu durum, Şekil 11-4'de negatif işaretle gösterilmiştir. Kalbin polarize durumdaki diğer yüzeyi pozitif işaretle belirtilmiştir. Bundan dolayı, negatif ucu depolarizasyon alanına ve pozitif ucu hala polarize olan alana bağlı olan bir voltmetre şeklin *sağında* gösterildiği gibi pozitif bir kayıt yapar.



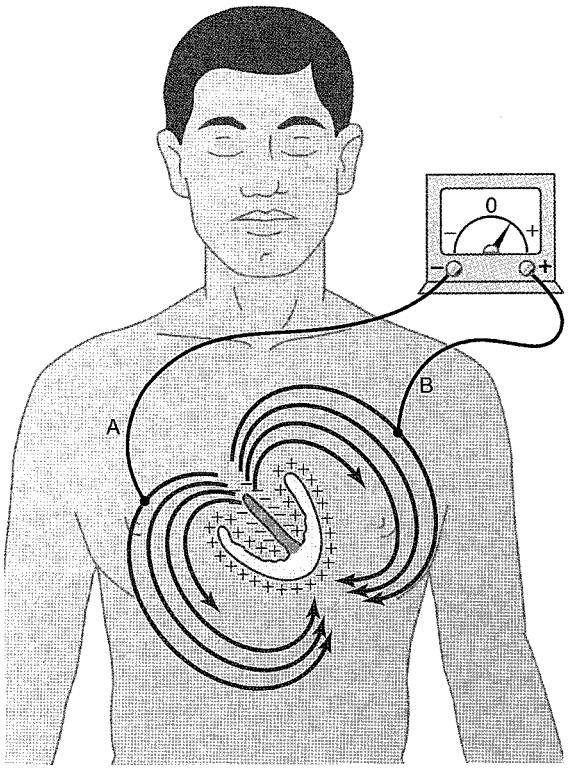
ŞEKİL 11-4

Merkezinde depolarize olmuş bir kalp kası kütlesinin yüzeyinde meydana gelen anlık potansiyeller.

Şekil 11-4'de, ayrıca, diğer iki elektrot yerleşim tekniği ve voltmetrede ölçümü gösterilmiştir. *Okuyucunun bunları dikkatlice incelemesi ve voltmetrede ölçülen değerlerin sebeplerini açıklayabilmesi çok önemlidir.* Kalpte depolarizasyon tüm yönlerde yayıldığı için, şekilde gösterilen potansiyel farklılıklar sadece birkaç milisaniye sürer. Gerçek voltaj ölçümleri ancak yüksek hızda kayıt yapan cihazlar kullanılarak gerçekleştirilebilir.

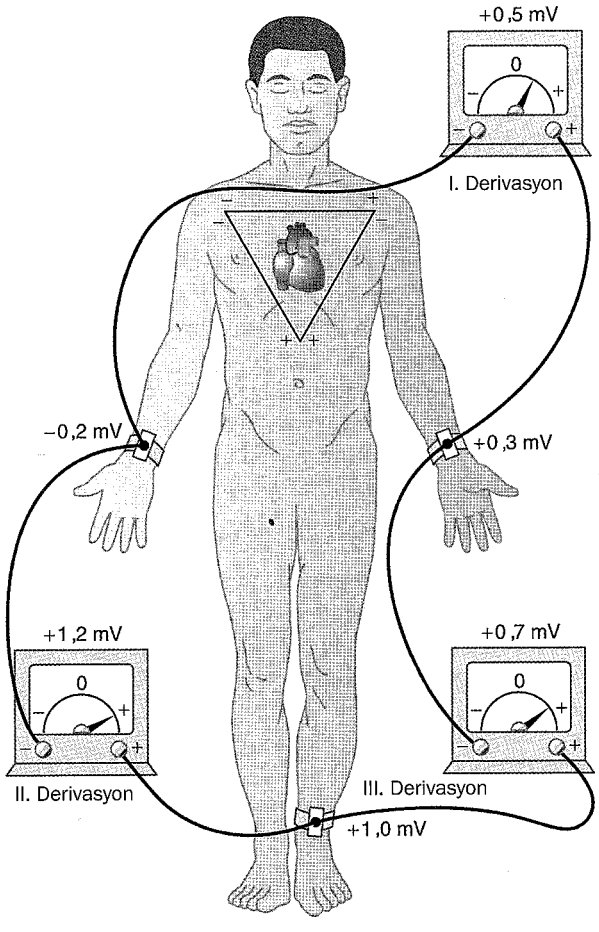
Göğüste Kalp Etrafındaki Elektrik Akımı

Şekil 11-5'de, ventrikül kasının göğüs içindeki yerleşimi görülmektedir. Akciğerlerin büyük bölümü hava ile dolu olmasına rağmen şaşırtıcı bir şekilde elektrik akımını iletirler. Kalbi çevreleyen diğer dokulardaki sıvılar ise elektriği çok daha kolay naklederler. Dolayısıyla, kalp iletken bir ortam içinde asılı vaziyette bulunur. Ventriküllerin bir kısmı depolarize durumda ve bu sebeple de kalan kısma göre negatif olduklarında, elektrik



ŞEKİL 11-5

Akımın göğüste, kısmen depolarize olmuş ventriküllerin etrafındaki hareketi.



ŞEKİL 11-6

Elektrotların, standart elekrokardiyografi derivasyonlarını kaybetmek için kurallara uygun olarak yerleştirilmesi. Einthoven üçgeni de göğüs üzerine çizilmiştir.

şekilde görüldüğü gibi büyük dairesel yollar çizerek, depolarize alandan polarize alana doğru akar.

Bölüm 10'da Purkinje sistemi ile ilgili tartışmalardan hatırlanacağı gibi, kalp uyarısı ventriküllere ilk olarak septumda ulaşır ve kısa bir süre sonra Şekil 11-5'de kırmızı alanlar ve negatif işaretler ile gösterildiği şekilde ventriküllerin kalan kısmının iç yüzeylerine yayılır. Bu durum, ventriküllerin içinde elektronegatiflik, dış duvarlarında ise elektropozitiflik sağlar. Elektrik akımları, ventrikülleri çevreleyen sıvılarda şekilde eğri oklar ile gösterildiği biçimde eliptik yollar boyunca hareket ederler. Tüm akım çizgileri (eliptik çizgiler) cebirsel olarak toplanırsa, ortalama akım yönünün, *kalbin tabanının negatif* ve *apeksinin pozitif olacak şekilde oluştuğu görülür.*

Depolarizasyon olayının geri kalan kısmının çoğunda, depolarizasyon endokardiyal yüzeyden ventrikülün kas kütlesi içinde dışa doğru yayılırken, akım da aynı yönde harekete devam eder. Daha sonra, depolarizasyon ventriküller boyunca ilerlemesini tamamlamadan hemen önce, akım hareketinin ortalama yönü 0,01 saniye süreyle tersine dönerek ventriküllerin apeksinden tabana doğru kayar. Bunun şebebi, kalbin depolarize olan en son kısmının ventriküllerin kalbin tabanına yakın olan dış duvarları olmasıdır.

Böylece, normal kalp ventriküllerinde akım hareketi, depolarizasyonun hemen hemen tüm döngüsü boyunca en son kısmı hariç kalbin tabanından apeksine doğrudur. Bir voltmetre, Şekil 11-5'de gösterildiği gibi vücut yüzeyindeki elektrotlara bağlanırsa, tabana daha yakın olan elektrot negatif, apekse daha yakın olan elektrot ise pozitif olacaktır. Böylece, voltmetre elektrokardiyogramda pozitif kayıt gösterecektir.

Elektrokardiyografik Derivasyonlar

Üç Bipolar Ekstremite Derivasyonları

Şekil 11-6'da, *standart bipolar ekstremite derivasyonları* olarak adlandırılan elektrokardiyogramları kaydetmek için hastanın ekstremiteleri ile elektrokardiyograf arasındaki elektriksel bağlantılar görülmektedir. Bipolar terimi, elektrokardiyogramın bu örnekte ekstremitelerde olmak üzere, kalbin farklı taraflarına yerleştirilen iki elektrottan kaydedildiğini belirtmek üzere kullanılır.

Böylece, bir "derivasyon" vücuda bağlanan tek bir tel olmayıp, iki tel ve bunların elektrotlarının birleşimi ile vücut ve elektrokardiyograf arasında tam bir devre oluşturulmasıdır. Gerçek bir elektrokardiyograf, hareket eden bir kağıt üzerinde yüksek hızda kayıt yapan bir voltmetre olmakla beraber, şekilde her örnekteki elektrokardiyograf bir voltmetre ile gösterilmiştir.

I. Derivasyon. Birinci ekstremite derivasyonu kaydedilirken, *elektrokardiyografın negatif ucu sağ kola* ve *pozitif ucu sol kola bağlanır*. Dolayısıyla, sağ kolun göğüs kafesine bağlandığı nokta, sol kolun bağlandığı noktaya göre elektronegatif olduğu zaman, elektrokardiyografi pozitif, yani elektrokardiyogramda sıfır voltaj çizgisinin üzerinde kayıt yapar. Bunun tersi durum söz konusu olduğunda, elektrokardiyograf çizginin altında kayıt yapar.

II. Derivasyon. İkinci ekstremite derivasyonu kaydedilirken, *elektrokardiyografın negatif ucu sağ kola* ve *pozitif ucu sol bacağa bağlanır*. Dolayısıyla, sağ kol sol bacağa göre negatif olduğunda, elektrokardiyograf pozitif kayıt yapar.

III. Derivasyon. Üçüncü ekstremite derivasyonu kaydedilirken, *elektrokardiyografın negatif ucu sol kola* ve *pozitif ucu sol bacağa bağlanır*. Bu durumda, sol kol sol bacağa göre negatif olduğunda, elektrokardiyograf pozitif kayıt yapar.

Einthoven Üçgeni. Şekil 11-6'da, kalbin etrafında *Einthoven üçgeni* adı verilen üçgen çizilmiştir. Şekilde, iki kol ve bacak, kalbi çevreleyen bir üçgenin köşelerini oluştururlar. Üçgenin üst kısmındaki iki köşe iki kolun, alt köşe ise sol bacağın, kalbin etrafındaki sıvılar ile elektriksel olarak bağlantılı oldukları noktaları temsil ederler.

Einthoven Kanunu. Einthoven kanununa göre; üç bipolar ekstremite elektrokardiyografik derivasyonlarından herhangi ikisinin herhangi bir andaki elektriksel potansiyelleri bilinirse, üçüncünün elektriksel potansiyeli, ilk ikisinin basit matematiksel toplamı ile belirlenebilir (Bu toplama yapılırken, farklı derivasyonların pozitif ve negatif işaretleri dikkate alınmalıdır).

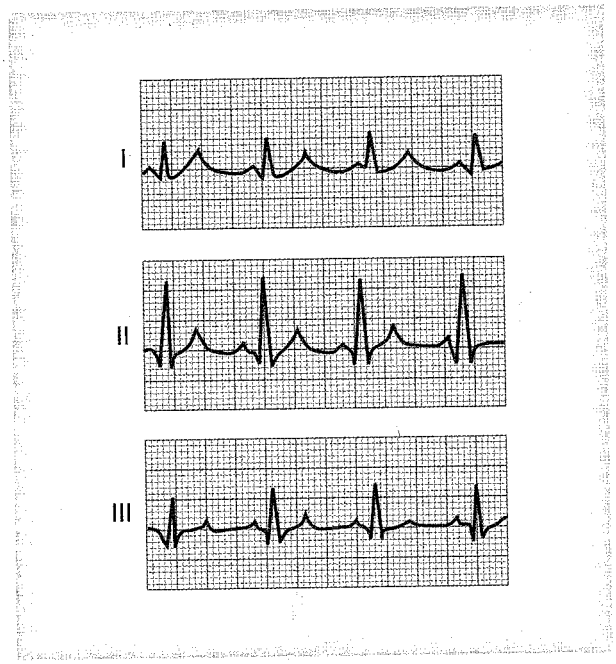
Örneğin, Şekil 11-6'da görüldüğü gibi, sağ kolun vücuttaki ortalama potansiyele göre -0,2 milivolt (*negatif*), sol kolun +0,3 milivolt (*pozitif*) ve sol bacağın +0,1 milivolt (pozitif) olduğunu varsayalım. Şekildeki voltmetreden, I. derivasyonun +0,5 milivoltluk pozitif bir kayıt yaptığı görülebilir. Çünkü, bu sağ koldaki -0,2 milivolt ve sol koldaki +0,3 milivolt arasındaki farktır. Benzer şekilde, III. derivasyon +0,7 milivoltluk pozitif bir potansiyel, ve II. derivasyon +1,2 milivoltluk pozitif bir potansiyel kaydeder. Bunun sebebi, ilgili ekstremite çiftleri arasındaki anlık potansiyel farklılıklardır.

Şimdi, *I. ve III. derivasyonlardaki voltajların toplamının II. derivasyondaki voltaja eşit olduğuna dikkat ediniz*; yani, 0,5 ve 0,7 toplandığında 1,2 olur. Bu kural, Einthoven kanunu olarak bilinir ve üç standart bipolar elektrokardiyogramların kaydedildiği herhangi bir anda matematiksel olarak doğudur.

Üç Standart Bipolar Ekstremite Derivasyonlarından Kaydedilen Normal Elektrokardiyogram. Şekil 11-7'de, I., II. ve III. derivasyonlara ait elektrokardiyogram kayıtları görülmektedir. Bu üç derivasyondaki elektrokardiyogramların birbirine benzerliği açıkça görülmektedir. Bunun sebebi, hepsinin pozitif P ve pozitif T dalgalarına sahip olmaları, ve QRS kompleksinin de her elektrokardiyogramda pozitif olmasıdır.

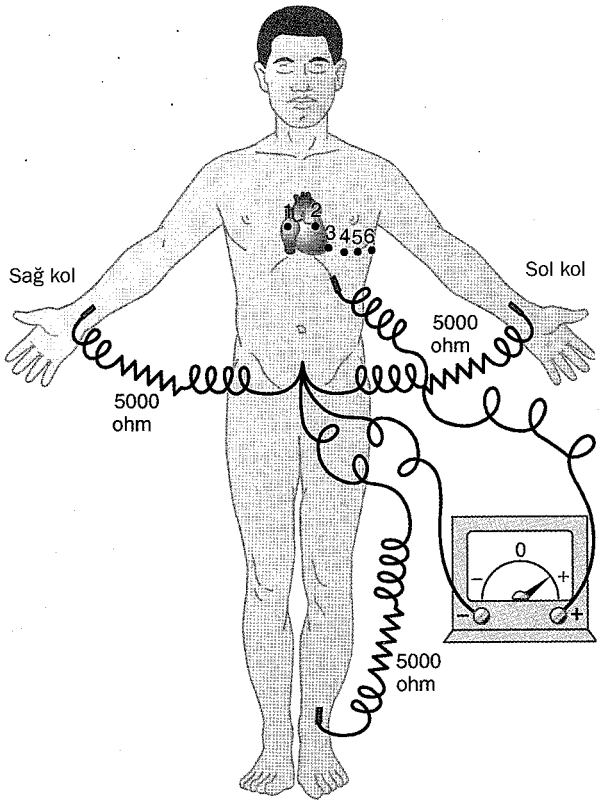
Üç elektrokardiyogramın incelenmesinde, dikkatli ölçümler ve polaritelerin uygun gözlemi ile, herhangi bir anda I. ve III. derivasyonlardaki potansiyellerin toplamının II. derivasyondaki potansiyele eşit olduğu ve böylece, Einthoven kanunun geçerliliği gösterilebilir.

Bipolar ekstremite derivasyonlarının tümünden alınan kayıtlar birbirine benzer olduğundan, farklı kalp aritmilerinin teşhisi için hangi derivasyonun kaydedildiği fazla önemli değildir. Bunun sebebi, aritmilerin teşhisinin başlıca kalp döngüsünün farklı dalgaları arasındaki zaman ilişkilerine bağlı olmasıdır. Ancak, ventrikül veya atriyum kası ya da Purkinje iletim sistemindeki hasar belirlenmek istenirse, kaydedilen derivasyon önem kazanır. Çünkü, *kalp kası veya kalp uyarısının iletilmesine ilişkin anormallikler, bazı derivasyonlarda-*



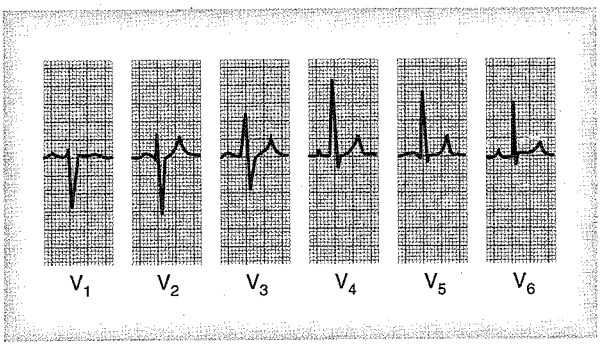
ŞEKİL 11-7

Üç *standart* elektrokardiyografi derivasyonundan kaydedilen normal elekrokardiyogramlar.



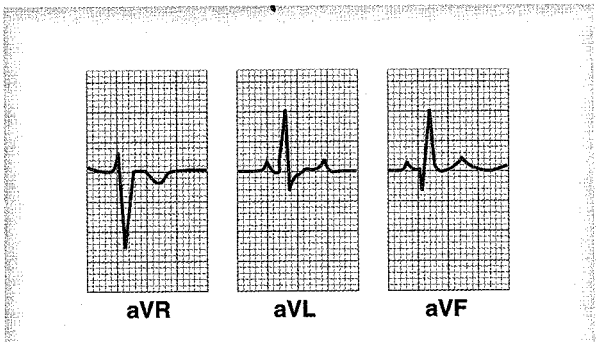
ŞEKİL 11-8

Göğüs derivasyonlarını kaydetmek için vücudun elektrokardiyografa bağlanması.



ŞEKİL 11-9

Altı standart göğüs derivasyonundan kaydedilen elekrokardiyogramlar.



ŞEKİL 11-10

Üç *büyütülmüş ünipolar kol-bacak derivasyonundan* kaydedilen normal elektrokardiyogramlar.

ki elektrokardiyogram şeklini belirgin ölçüde değiştirirken, diğer derivasyonları etkilemeyebilir. Bu iki durumla ilgili olarak kalp miyopatileri ve kalp aritmilerinin elektrokardiyografik yorumları, Bölüm 12 ve 13'de ayrı ayrı tartışılmıştır.

Göğüs Derivasyonları (Prekordiyal Derivasyonlar)

Elektrokardiyogramlar, çoğunlukla, elektrotlardan biri Şekil 11-8'de görüldüğü gibi, göğsün ön yüzünde ve kalbin doğrudan üzerinde yerleştirilerek kaydedilirler. Bu elektrot, elektrokardiyografın pozitif ucuna bağlıdır. *İndifferent elektrot* adı verilen negatif elektrot, şekilde de gösterildiği gibi, aynı anda, eşit elektriksel dirençler aracılığıyla sağ kola, sol kola ve sol bacağa bağlanır. Altı standart göğüs derivasyonları, genellikle göğüs elektrodu şekilde gösterilen altı noktadan herbirine sırasıyla yerleştirilerek göğüs kafesinin ön duvarından kaydedilirler. Farklı kayıtlar V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 ve V_6 olarak bilinirler.

Şekil 11-9'da, sağlıklı bir kalpte, bu altı standart göğüs derivasyonlarından kaydedilen elektrokardiyogramlar gösterilmektedir. Kalbin yüzeyleri, göğüs duvarına yakın olduklarından, her göğüs derivasyonu başlıca elektrodun hemen altındaki kalp kasının elektriksel potansiyelini kaydeder. Bundan dolayı, başta ön yüz ventrikül duvarı olmak üzere ventriküllerdeki küçük anormallikler, göğüs derivasyonlarından kaydedilen elektrokardiyogramlarda belirgin değişikliklere yol açabilirler.

V_1 ve V_2 derivasyonlarında, normal kalpten kaydedilen QRS kayıtları genellikle negatiftir. Bunun sebebi, Şekil 11-8'de görüldüğü gibi, bu derivasyonlardaki göğüs elektrodu, kalbin tabanına apeksine göre daha yakındır, ve kalbin tabanı ventrikül depolarizasyonunun büyük bölümü esnasında elektronegativite yönündedir. Aksine olarak, V_4, V_5 ve V_6 derivasyonlarındaki QRS kompleksleri genellikle pozitiftir. Çünkü, bu derivasyonlarda göğüs elektrodu, depolarizasyonun büyük bölümü esnasında elektropozitif yönde olan kalbin apeksine daha yakındır.

Büyütülmüş Ünipolar Ekstremite Derivasyonları

Yaygın olarak kullanılan diğer bir derivasyon sistemi, *büyütülmüş ünipolar ekstremite derivasyonudur.* Bu kayıt tipinde, ekstremitelerin ikisi elektriksel dirençler

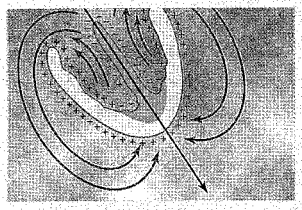
aracılığıyla elektrokardiyografın negatif ucuna ve üçüncü ekstremite pozitif uca bağlıdır. Pozitif uç sağ kolda olduğunda, aVR, sol kolda ise aVL ve sol bacakta olduğunda aVF olarak bilinirler.

Şekil 11-10'da, büyütülmüş ünipolar ekstremite derivasyonlarının normal kayıtları gösterilmiştir. Bu derivasyonların tümü, ters çevrilmiş olan aVR dışında standart ekstremite derivasyon kayıtlarına benzerdirler. (Bu tersine dönüş nedendir? Anlamak için, elektrokardiyografın polarite bağlantılarını inceleyiniz.)

Kaynaklar

Bölüm 13'ün kaynaklarına bakınız.

Kalp Kası ve Koroner Kan Akımı Bozukluklarının Elektrokardiyografi Açısından Yorumu: Vektöryel Çözümleme



Bölüm 10'daki uyarının kalp boyunca iletilmesi ile ilgili tartışmadan açıkça anlaşılacağı gibi, iletinin ilerleyişindeki herhangi bir değişiklik, kalp çevresinde olağandışı potansiyellerin oluşmasına ve buna bağlı olarak elektrokardiyogramdaki dalgaların şekillerinin değişmesine sebep olabilir. Bu nedenle, kalp kasının ciddi bozukluklarının hemen hepsi, değişik elektrokardiyogram derivasyonlarındaki değişik dalgaların şekilleri çözümlenerek teşhis edilebilir.

Elektrokardiyogramın Vektöryel Çözümlemesinin İlkeleri

Elektrik Potansiyellerini Göstermek için Vektörlerin Kullanılması

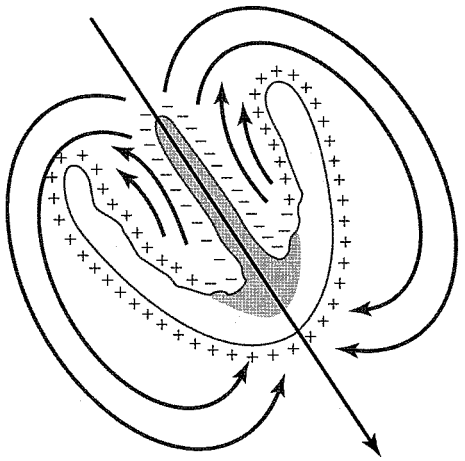
Kalp bozukluklarının elektrokardiyogram dalgalarının şekillerini nasıl etkilediğini anlayabilmek için, önce *vektör* kavramını ve *vektöryel* çözümlemeyi kalbin içindeki ve etrafındaki elektrik potansiyellere uygulandığı şekli ile öğrenmek gerekir.

Kalp döngüsünün belirli bir anında kalpteki akımın belirli bir yöne doğru hareket ettiği üzerinde, Bölüm 11'de birkaç kez durulmuştur. Bir vektör, akım hareketlerinin oluşturduğu elektrik potansiyelinin yönünü gösteren bir ok olup, *okun ucu pozitif yöndedir*. Ayrıca kurallara göre, *okun uzunluğu potansiyelin voltajına orantılı* olarak çizilir.

Herhangi Bir Anda Kalpteki "Sonuç" Vektörü. Ventrikül septumunun ve her iki ventrikülün lateral endokardiyal duvarlarının bir kısmının depolarizasyonu, Şekil 12-1'de gölgeli alan ve negatif işaretler ile gösterilmiştir. Kalp uyarımının bu anında, elektrik akımı kalbin içindeki bu depolarize olmuş alanlar ile kalbin dışındaki depolarize olmamış alanlar arasında, uzun kavisli oklar ile gösterildiği üzere hareket eder. Akım ayrıca, kalp boşluklarının içinde de depolarize olmuş alanlardan henüz depolarize olmamış alanlara doğru hareket eder. Küçük bir miktar akım kalbin içerisinde yukarıya doğru hareket ederse de, çok daha büyük miktardaki akım ventriküllerin tabanından aşağıya apekse doğru hareket eder. Dolayısıyla bu özel anda oluşan potansiyelin *anlık ortalama vektör* adı verilen toplam vektörü, ventriküllerin merkezinden geçecek şekilde kalbin tabanından apeksine doğru çizilmiştir (*uzun siyah ok*). Dahası, bu akımların toplam miktarı büyük olduğu için, potansiyel büyük ve vektör uzundur.

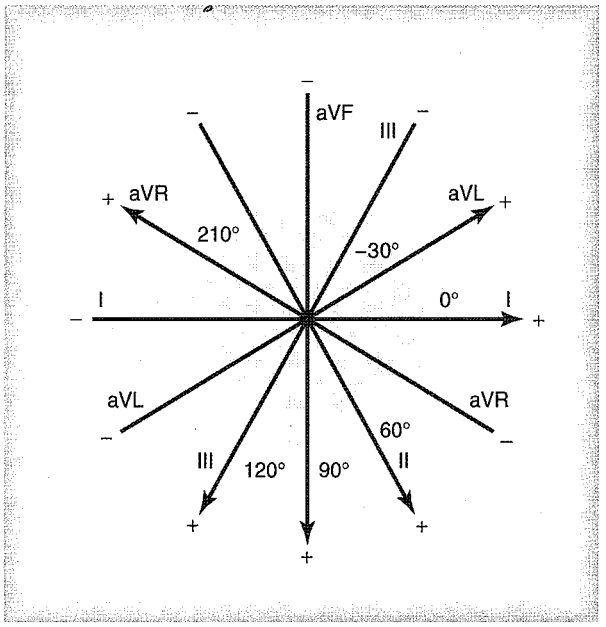
Vektörün Yönünün Derece Cinsinden Belirtilmesi

Şekil 12-2'de görüldüğü gibi yatay olarak kişinin sol tarafına doğru yönelen bir vektör için 0 derecesi yönünde uzanıyor denir. Vektörlerin derecesi bu sıfır başlangıç



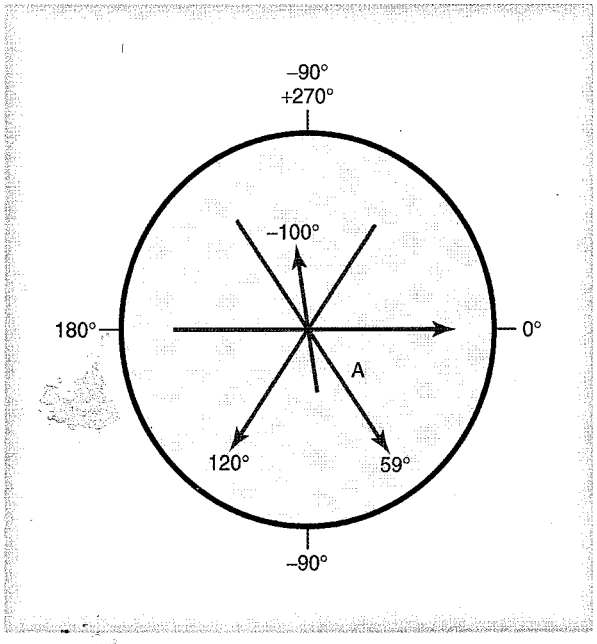
ŞEKİL 12-1

Kısmen depolarize olmuş kalbin ortalama vektörü.



ŞEKİL 12-3

Üç bipolar ve üç ünipolar derivasyonun eksenleri.



ŞEKİL 12-2

Birkaç farklı kalpte potansiyellerin yönünü göstermek için çizilen vektörler ve bu kalplere ait potansiyellerin (derece cinsinden) eksenleri.

noktasından itibaren saat yönünde ilerler. Vektör yukarıdan aşağıya doğru uzanıyorsa yönü +90 derece; kişinin solundan sağına doğru uzanıyorsa yönü +180 derece; yukarıya doğru uzanıyorsa yönü -90 (veya +270) derecedir.

Normal bir kalpte *ortalama QRS vektörü* adı verilen ve depolarizasyon dalgası ventriküllere yayılırken meydana gelen kalp vektörünün ortalama yönü, yaklaşık +59 derecedir. Bu vektör Şekil 12-2'nin merkezinden geçecek şekilde çizilmiş olan, +59 derece yönündeki A vektörü ile gösterilmiştir. Bu demektir ki, kalbin apeksi, bu bölümde ileride tartışılacağı gibi, depolarizasyon dalgasının çoğunda kalbin tabanına nazaran pozitif kalır.

Her Standart Bipolar Derivasyonun ve Her Ünipolar Ekstremite Derivasyonunun Ekseni

Üç standart bipolar ve üç ünipolar kol-bacak derivasyonu Bölüm 11'de anlatılmıştır. Her derivasyon, vücutta, kalbin karşılıklı iki yanına bağlanmış bir çift elektrottan ibaret olup, negatif elektrottan pozitife doğru olan yön, o derivasyonun "ekseni" olarak adlandırılır. I. Derivasyon her iki kola yerleştirilen iki elektrottan kaydedilir. Elektrotlar, pozitif elektrot solda olacak şekilde yatay doğrultuda yer aldıkları için I. derivasyonun ekseni 0 derecedir.

II. Derivasyon kaydedilirken elektrotlar sağ kol ve sol bacağa yerleştirilir. Sağ kol gövdeye sağ üst köşede, sol bacak ise sol alt köşede bağlanır. Dolayısıyla bu derivasyonun yönü yaklaşık +60 derecedir.

Benzer bir çözümleme yapılırsa III. derivasyonun ekseninin yaklaşık +120 derece, aVR ekseninin yaklaşık +210 derece, aVF'nin ekseninin +90 derece ve aVL'nin ekseninin de -30 derece olduğu görülebilir. Bütün bu derivasyonlara ait eksenlerin yönleri Şekil 12-3'de *altıgen referans sistemi* ile gösterilmiştir. Elektrotların polariteleri artı ve eksi işaretleri ile gösterilmiştir. *Bu bölümün geri kalan kısmını anlayabilmek için okuyucunun bu eksen ve polariteleri, özellikle de I., II. ve III. bipolar kol-bacak derivasyonlarına ait olanları öğrenmesi gerekir.*

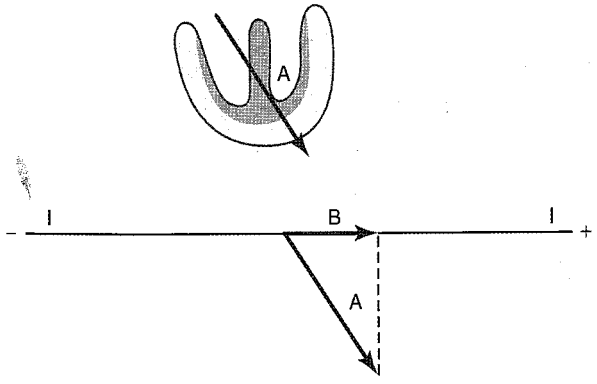
Değişik Derivasyonlardan Kaydedilen Potansiyellerin Vektöryel Analizi

Kalbin etrafındaki potansiyelleri vektörlerle göstermenin kurallarını ve derivasyonların eksenlerini tartışmış olduğumuza göre, artık bu bilgileri bir araya koyarak belirli bir kalp vektörü için her derivasyonda kaydedilecek olan potansiyeli bulabiliriz.

Şekil 12-4'de kısmen depolarize olmuş bir kalp görülmektedir; *A* vektörü kalpteki akım hareketinin anlık orta yönünü ve potansiyelini temsil eder. Bu örnekte potansiyelin yönü +55 derecedir; vektör *A*'nın uzunluğu ile gösterilen voltajı ise 2 milivolt olarak kabul edilecektir. Kalbin altındaki çizimde yine *A* vektörü gösterilmiş ve 0 derece yönünde I. derivasyonun eksenini temsil edecek şekilde bir çizgi çizilmiştir. I. Derivasyonda *A* vektöründeki voltajın ne kadarının kaydedileceğini belirlemek için, *A* vektörünün ucundan I. derivasyonun eksenine doğru ve I. derivasyonun eksenine dik olacak şekilde bir çizgi çizilir. Bundan sonra, eksen boyunca *izdüşüm vektörü (B)* çizilir. Bu vektörün ucu I. derivasyonun ekseninin pozitif ucunu işaret eder. Bu da I. derivasyonun elektrokardiyogramdaki anlık kaydın pozitif olacağı anlamına gelir. Kaydedilen voltaj, *B*'nin uzunluğu *A*'nın uzunluğuna bölünüp 2 milivolt ile çarpıldığı zaman bulunan değere veya yaklaşık 1 milivolta eşit olacaktır.

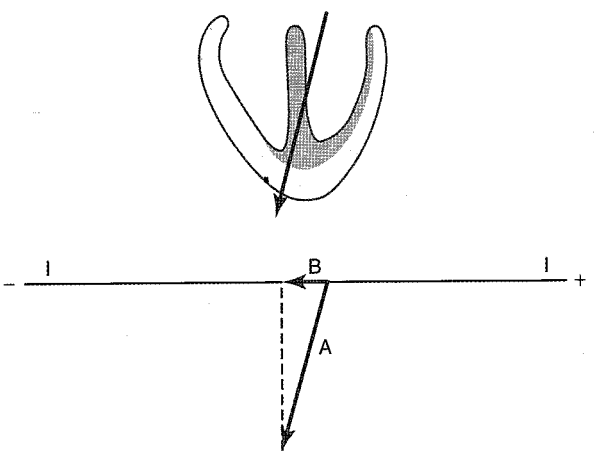
Vektöryel çözümlemenin bir başka örneği Şekil 12-5'de görülmektedir. Bu örnekte *A* vektörü, başka bir kalpte ventrikül depolarizasyonunun belirli bir anındaki elektriksel potansiyeli temsil eder. Kalbin sol tarafı sağ tarafına göre daha hızlı depolarize olmaktadır. Bu örnekte vektörün yönü 100 derece, voltajı ise yine 2 milivolttur. I. Derivasyonda kaydedilen potansiyeli belirlemek için I. derivasyonun eksenine dik bir çizgi çizer ve *B* izdüşüm vektörünü buluruz. *B* Vektörü çok kısa ve bu kez negatif yöndedir. Bu da, bu anda I. derivasyondaki kaydın negatif (elektrokardiyogramdaki sıfır çizgisinin altında), kaydedilen voltajın ise az olacağı (yaklaşık -0,3 mV) anlamına gelir. Bu şekil, *kalbin vektörü bir derivasyonun eksenine neredeyse dik olduğu zaman bu derivasyonun elektrokardiyogramda kaydedilen voltajının çok düşük olduğunu gösterir. Aksine, kalbin vektörü bir derivasyon ile neredeyse aynı eksende olduğu zaman, vektörün tüm voltajı kaydedilecektir.*

Üç Standart Bipolar Kol-Bacak Derivasyonundaki Potansiyellerin Vektöryel Çözümlemesi. Şekil 12-6'daki *A* vektörü kısmen



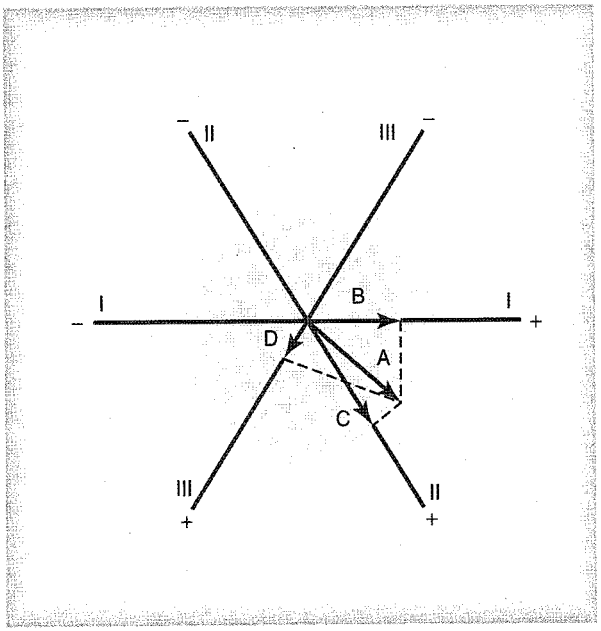
ŞEKİL 12-4

I. Derivasyon ekseni üzerinde B izdüşüm vektörünün belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.



ŞEKİL 12-5

I. Derivasyon ekseni üzerinde B izdüşüm vektörünün belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.



ŞEKİL 12-6

I.,II. ve III. derivasyonlardaki izdüşüm vektörlerinin belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.

depolarize olmuş bir kalbin anlık elektriksel potansiyelini gösterir. Bu anda üç standart bipolar kol-bacak derivasyonunun herbirinin elektrokardiyogramında kaydedilen potansiyelleri bulmak için, şekilde görüldüğü gibi, *A* vektörünün ucundan farklı derivasyonları temsil eden çizgilerin herbirine dik inen çizgiler (kesikli çizgiler) çizilir. *B* izdüşüm vektörü o anda I. derivasyonda kaydedilen potansiyeli, *C* izdüşüm vektörü II. derivasyonda kaydedilen potansiyeli, *D* izdüşüm vektörü ise III. derivasyonda kaydedilen potansiyeli gösterir. Derivasyonların hepsinde elektrokardiyogram kaydı pozitiftir, yani sıfır çizgisinin üzerindedir. Çünkü bu derivasyonların eksenleri üzerindeki izdüşüm vektörleri, pozitif yönü işaret ederler. I. Derivasyondaki potansiyel (*vektör B*), kalbin *A* vektörü ile gösterilen esas potansiyelinin yarısıdır. II. Derivasyondaki potansiyel (*vektör C*) hemen hemen kalptekine eşittir, III. Derivasyondaki (*vektör D*) ise kalptekinin yaklaşık üçte biridir.

Büyütülmüş kol-bacak derivasyonlarında kaydedilen potansiyelleri belirlemek için de benzer bir çözümleme kullanılabilir. Ancak bu kez, Şekil 12-6'da kullanılan standart bipolar kol-bacak derivasyonu eksenlerinin yerine büyütülmüş derivasyonların eksenleri (Bkz. Şekil 12-3) kullanılır.

Normal Elektrokardiyogramın Vektöryel Analizi

Ventriküllerin Depolarizasyonu Sırasında Oluşan Vektörler-QRS Kompleksi

Kalp uyarısı atriyoventriküler demet yolu ile ventriküllere girdiği zaman ventriküllerin ilk depolarize olan kısmı septumun sol endokardiyal yüzeyidir. Bu depolarizasyon Şekil 12-7*A*'da ventriküllerin gölgeli kısmı ile gösterildiği gibi, septumun her iki endokardiyal yüzeyini de kaplamak üzere hızla yayılır. Şekil 12-7*B* ve *C*'de görüldüğü gibi, depolarizasyon daha sonra iki ventrikülün endokardiyal yüzeyleri boyunca yayılır. Son olarak da, Şekil 12-7*C*, *D* ve *E*'de görüldüğü gibi, ventrikül kası içinde ilerleyerek kalbin dışına doğru yayılır.

Ventrikül depolarizasyonunun Şekil 12-7'nin *A*'dan *E*'ye kadar olan bölümleri ile gösterilen her bir evresindeki anlık elektriksel potansiyeli, her şekilde ventrikül üzerine çizilen bir vektör ile ifade edilmiştir. Üç standart elektrokardiyografi derivasyonunun her birinde kaydedilecek olan voltajları belirlemek için, bu vektörlerin herbiri bir önceki bölümde tarif edilen yöntem ile çözümlenmiştir. Şeklin her basamağının sağ kısmında QRS kompleksinin meydana gelişi adım adım gösterilmiştir. *Bir derivasyondaki pozitif bir vektörün, elektrokardiyogram kaydının sıfır çizgisinin üzerinde olmasına, negatif bir vektörün ise kaydın sıfır çizgisinin altında olmasına neden olacağını aklınızda tutunuz.*

Vektörlerin çözümlenmesi konusunda daha fazla ilerlemeden önce Şekil 12-7'de gösterilen normal ardışık vektörlerin çözümlenmesinin anlaşılması gerekir. Bu çözümlemelerin herbiri, burada anlatılan yöntemle detaylı olarak incelenmelidir. Bu çözümlemenin sıralaması aşağıda özetlenmiştir.

Şekil 12-7*A*'da ventrikül kası depolarize olmaya yeni başlamıştır. Depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,01 saniye sonraki an görülmektedir. Bu anda vektör kısadır. Çünkü ventriküllerin yalnızca küçük bir kısmı -septum- depolarize olmuştur. Dolayısıyla ventrikül kasının sağında, bütün derivasyonların kayıtlarında görüldüğü gibi, elektrokardiyografik voltajların hepsi düşüktür. II. Derivasyondaki voltaj, I. ve III. derivasyonlardaki voltajlardan daha büyüktür. Çünkü kalbin vektörü II. derivasyonun ekseni ile esasen aynı yönde uzanır.

Depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,02 saniye sonraki anı gösteren Şekil 12-7*B*'de, kalp vektörü uzundur. Çünkü artık ventriküllerin çoğu depolarize olmuştur. Dolayısıyla da bütün elektrokardiyografi derivasyonlarındaki voltajlar artmıştır.

Şekil 12-7*C*'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,035 saniye sonra, kalp vektörü kısalmaya başlamıştır. Elektrokardiyografide kaydedilen voltajlar da daha düşüktür. Çünkü şimdi kalp apeksinin dışı elektronegatiftir ve kalbin diğer epikardiyal yüzeylerindeki pozitifliğin büyük bir kısmını nötralize eder. Ayrıca vektörün ekseni de göğsün sol tarafına doğru kaymaya başlamıştır. Çünkü sol ventrikül, sağa oranla biraz daha yavaş depolarize olur. Dolayısıyla da I. derivasyondaki voltajın III. derivasyondakine oranı artar.

Şekil 12-7*D*'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,05 saniye sonra, kalp vektörü sol ventrikülün tabanına doğru işaret eder ve kısadır. Çünkü ventrikül kasının yalnızca çok küçük bir kısmı hala pozitif polaritededir. Vektörün bu andaki yönüne bağlı olarak II. ve III. derivasyonlarda kaydedilen voltajların her ikisi de negatif -yani çizginin altında-, I. derivasyondaki voltaj ise hala pozitiftir.

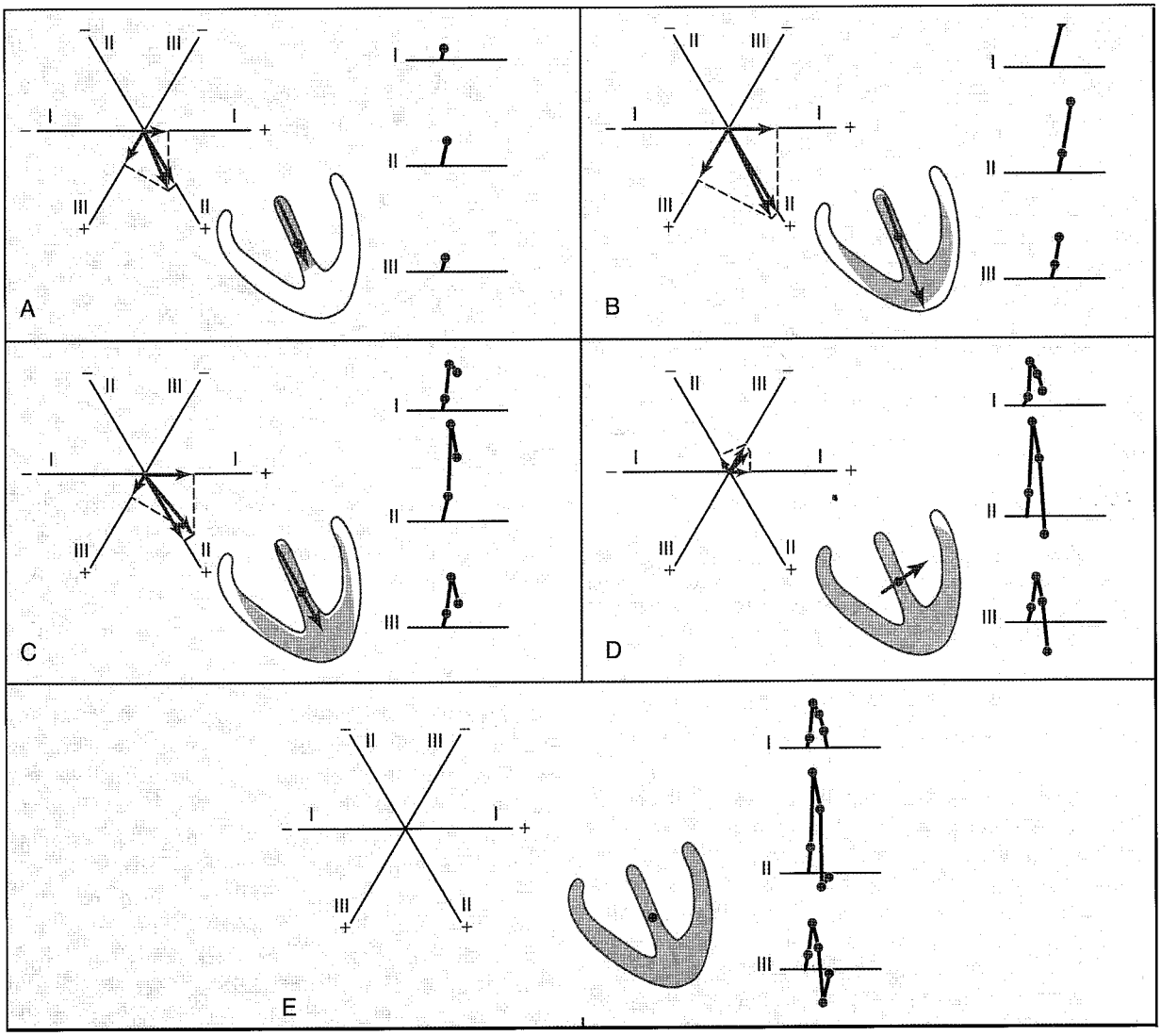
Şekil 12-7*E*'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,06 saniye sonra, ventrikülün kas kitlesinin tamamı depolarize olmuştur. Öyle ki, kalbin etrafında hiç akım hareketi yoktur ve hiç elektrik potansiyeli oluşmaz. Vektör sıfır olur ve bütün derivasyonlardaki voltajlar da sıfır olur.

Böylece üç standart bipolar kol-bacak derivasyonundaki QRS kompleksleri tamamlanır.

Bazen derivasyonlardan en az birindeki QRS kompleksinin başlangıcında, Şekil 12-7'de görülmeyen hafif bir çökme vardır. Q dalgası adı verilen bu çökme, septumun sol tarafının sağ tarafından önce depolarize olmaya başlamasına bağlıdır. Bu depolarizasyon, normalde tabandan apekse doğru olan vektörün oluşmasından saniyenin bir bölümü kadar önce, soldan sağa doğru zayıf bir vektör oluşturur. Şekil 12-7'de görülen başlıca pozitif sapma R dalgası, son negatif sapma ise S dalgasıdır.

Repolarizasyon Sırasında Elektrokardiyogram-T Dalgası

Ventrikül kasının depolarize olmasının ardından, elektrokardiyogramda gözlenebilecek düzeyde repolarizasyon



ŞEKİL 12-7

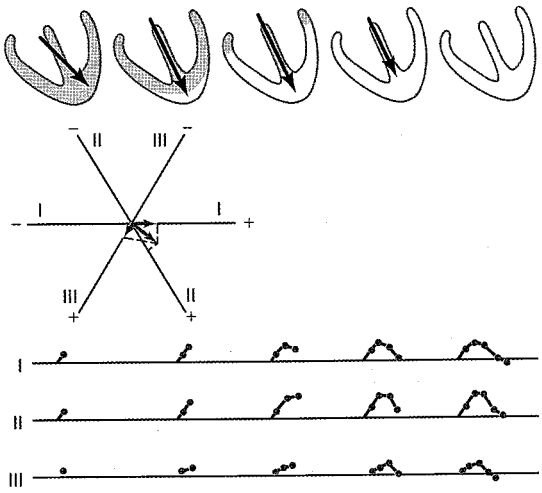
Ventriküllerin gölgeli alanları depolarize olmuştur (-); gölgesiz alanlar hala polarizedir (+). *A*, Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından 0,01 saniye sonra; *B*, depolarizasyonunun başlangıcından 0,02 saniye sonra; *C*, depolarizasyonunun başlangıcından 0,035 saniye sonra; *D*, depolarizasyonunun başlangıcından 0,05 saniye sonra; *E*, ventrikül depolarizasyonu tamamlandıktan sonra, başlangıçtan 0,06 saniye sonra ventrikül vektörleri ve QRS kompleksleri.

başlamadan önce, yaklaşık 0,15 saniye geçer. Bundan sonra ventrikül kası boyunca ilerleyen repolarizasyon, QRS kompleksinin başlangıcından yaklaşık 0.35 saniye sonra tamamlanır. Repolarizasyon olayı elektrokardiyogramda T dalgasına neden olur.

İlk olarak septum ve ventrikül kasının diğer endokardiyal alanları depolarize oldukları için, ilk olarak yine bu alanların repolarize olmaları mantıklı görünür. Fakat gerçekte durum böyle değildir. Çünkü septumda ve diğer endokardiyal alanlarda kasılma süresi daha uzundur ve dolayısıyla bu alanlar kalbin dış yüzeyinin çoğuna oranla daha yavaş repolarize olurlar. *Ventrikül kasının ilk olarak repolarize olan en büyük kısmı, ventriküllerin bütün dış yüzeyi ve özellikle de kalbin apeksine yakın olan kısmıdır.* Diğer yandan endokardiyal alanlar, normalde en son repolarize olurlar. Kasılma sırasında yükselen ventrikül içi basıncın, endokardiyal alanlara koroner kan akımını oldukça azaltarak, endokardiyal alanlardaki repolarizasyon olayını yavaşlatmasının, repolarizasyondaki olağandışı sıralamaya neden olduğuna inanılmaktadır.

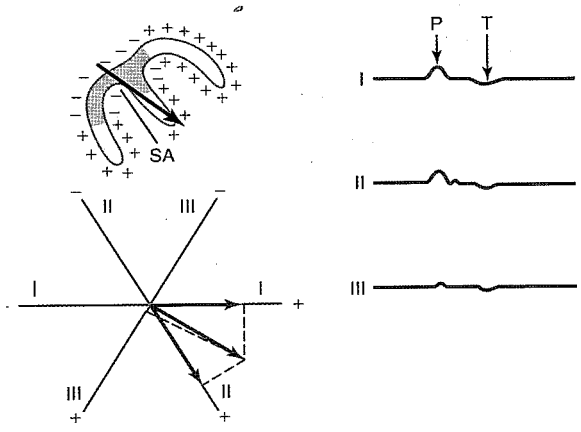
Ventriküllerin dış, apikal yüzeyleri, iç, taban yüzeylerinden önce repolarize oldukları için, repolarizasyon sırasında kalp vektörünün pozitif ucu kalbin apeksine doğrudur. *Bunun için ventriküllerin repolarizasyonu sırasında kalp vektörünün baskın yönü tabandan apekse doğrudur. Bu aynı zamanda depolarizasyon sırasındaki vektörün de baskın yönüdür. Sonuç olarak, üç normal bipolar kol-bacak derivasyonunda T dalgası pozitiftir. Bu aynı zamanda normal QRS kompleksinin çoğunun da polaritesidir.*

Ventriküllerin repolarizasyonunun 5 evresi Şekil 12-8'de giderek artan gölgesiz alanlar ile -repolarizasyon alanları- gösterilmiştir. Vektör son evrede kayboluncaya kadar, her evrede tabandan apekse doğrudur. Başlangıçta vektör nisbeten küçüktür, çünkü repolarizasyon alanı küçüktür. Daha sonra repolarizasyonun derecesi arttığı için



ŞEKİL 12-8

Ventriküllerin repolarizasyonu sırasında T dalgasının meydana gelişi. Repolarizasyonun ilk evresinin vektöryel çözümlemesi de gösterilmiştir. T dalgasının başlangıcından sonuna kadar geçen toplam süre yaklaşık 0.15 saniyedir.



ŞEKİL 12-9

Atriyumların depolarizasyonu ve P dalgasının meydana gelişi. Atriyumların vektörü ve üç standart derivasyondaki sonuç vektörleri de gösterilmiştir. Sağ tarafta atriyumun P ve T dalgaları vardır. SA, sinoatriyal düğüm.

vektör giderek kuvvetlenir. Son olarak vektör yeniden zayıflar, çünkü geri kalan depolarizasyon alanları o kadar küçüktür ki akım hareketinin toplam miktarı azalmaya başlar. Bu değişiklikler, vektörün kalbin yaklaşık yarısı polarize ve diğer yarısı depolarize iken en büyük olduğunu gösterir.

Repolarizasyon sırasında üç standart bipolar kol-bacak derivasyonunun elektrokardiyogramında meydana gelen değişiklikler, repolarizasyonun ilerleyen evrelerini gösteren ventriküllerin herbirinin altında belirtilmiştir. Olayın tamamının gerçekleşmesi için gereken 0,15 saniyeden uzunca bir süre içerisinde elektrokardiyogramın T dalgası meydana gelir.

Atriyumların Depolarizasyonu-P Dalgası

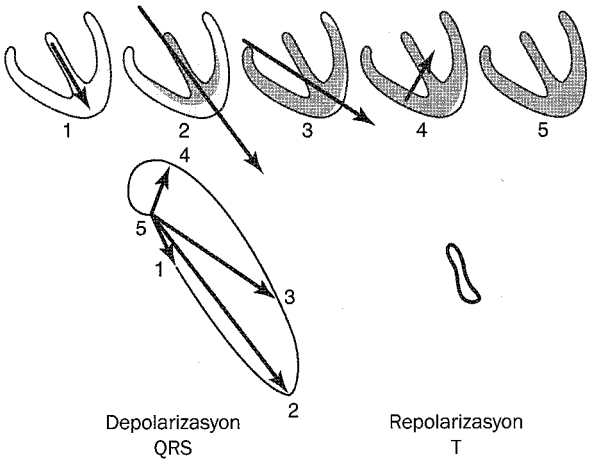
Atriyumların depolarizasyonu sinüs düğümünde başlar ve bütün yönlerde atriyumlara yayılır. Dolayısıyla atriyumlarda elektronegatifliğin ilk noktası, yaklaşık olarak, sinüs düğümünün bulunduğu superiyor vena kava girişindedir ve başlangıç depolarizasyononun yönü, Şekil 12-9'daki siyah vektör ile gösterilmiştir. Normal atriyum depolarizasyonu boyunca vektör genellikle bu yönde kalır. Atriyumların depolarizasyonu sırasındaki vektörün yönü I., II. ve III. standart bipolar kol-bacak derivasyonlarının eksenlerinin yönü ile aynı olduğu için, depolarizasyon sırasında atriyumlardan kaydedilen elektrokardiyogramlar genellikle bu derivasyonların her üçünde de, Şekil 12-9'da gösterildiği gibi, pozitiftir. Atriyumların depolarizasyonunun kaydı P dalgası olarak bilinir.

Atriyumların Repolarizasyonu-Atriyumların T Dalgası. Atriyumlarda depolarizasyonun hızlı yayılmasını sağlayacak Purkinje sistemi olmadığı için, depolarizasyon dalgası, atriyum kası boyunca *ventriküllere oranla çok daha yavaş yayılır*. Dolayısıyla sinüs düğümü etrafındaki kas, atriyumların distal bölümündeki kastan uzun bir süre önce depolarize olur. *Bu nedenle atriyumların ilk olarak repolarize olan alanı, yine ilk olarak depolarize olan sinüs düğümü bölgesidir*. Repolarizasyon başladığında, sinüs düğümünün etrafındaki bölge atriyumların geri kalanına oranla pozitif hale gelir. Dolayısıyla *atriyumların repolarizasyon vektörü, depolarizasyon vektörü ile zıt yöndedir*. (Bu durumun yine ventriküllerde meydana gelenin tersi olduğuna dikkat ediniz.) Şekil 12-9'un sağında gösterildiği gibi, atriyumların T dalgası atriyumların P dalgasından yaklaşık 0,15 saniye sonra meydana gelir. Fakat bu T dalgası, P dalgasının tersine sıfır başlangıç çizgisinin diğer tarafındadır. Yani üç standart bipolar kol-bacak derivasyonunda normal olarak pozitif değil negatiftir.

Atriyuma ait T dalgası normal elektrokardiyogramda, *ventrikülün* QRS kompleksi ile hemen hemen aynı anda belirir. Dolayısıyla, bazı olağandışı durumlarda elektrokardiyogramda kaydedilebilirse de, hemen her zaman daha büyük olan *QRS kompleksinin* içinde kaybolur.

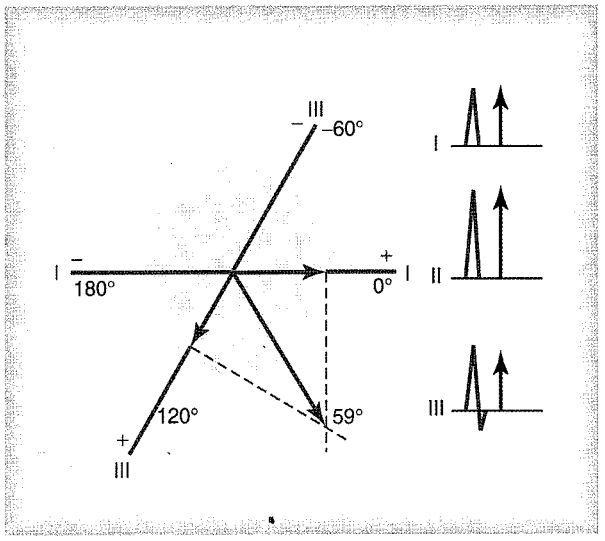
Vektörkardiyogram

Uyarı miyokardiyuma yayılırken kalpteki elektriksel akım hareketinin vektörünün hızla değiştiği daha önceki tartışmalarda belirtilmişti. Vektör iki bakımdan değişir: Birincisi, vektörün voltajının artıp azalmasına bağlı olarak, boyu uzar ve kısalır; ikincisi, kalbin elektriksel potansiyelinin ortalama yönünün değişmesine bağlı



ŞEKİL 12-10

QRS ve T vektörkardiyogramları.



ŞEKİL 12-11

İki elektrokardiyografi derivasyonundan (I. ve III. derivasyon) kalbin ortalama elektriksel ekseninin belirlenmesi.

olarak vektör de yön değiştirir. Şekil 12-10'da görüldüğü gibi, *vektörkardiyogram*, kardiyak siklusun farklı anlarında vektörlerde meydana gelen bu değişiklikleri gösterir.

Şekil 12-10'daki vektörkardiyogramda, 5 noktası *sıfır başlangıç noktasıdır*. Bu nokta bütün vektörlerin negatif ucudur. Kalp hareketsizken, vektörün pozitif ucu da sıfır noktasında kalır, çünkü hiçbir elektriksel potansiyel oluşmamıştır. Fakat, ventrikül depolarizasyonunun başlangıcında, kalpte akım hareketi başlar başlamaz, vektörün pozitif ucu sıfır başlangıç noktasından uzaklaşır.

Septum depolarize olduğu zaman, vektör, aşağıya kalbin apeksine doğru uzanır, nisbeten zayıftır ve 1. vektörün pozitif ucuyla gösterildiği üzere vektörkardiyogramın ilk kısmını meydana getirir. Kalbin daha geniş kesimleri depolarize oldukça, vektör giderek kuvvetlenir ve çoğu zaman bir yana doğru hafifçe kayar. Şekil 12-10'daki 2. vektör, 1. vektörden yaklaşık 0,02 saniye sonraki depolarizasyon durumunu temsil eder. Kalbin 0,02 saniye daha sonraki potansiyelini 3. vektör temsil eder. Dördüncü vektör ise bundan 0,01 saniye daha sonra meydana gelir. Sonunda ventriküller tamamen depolarize olur ve vektör 5 noktasında gösterildiği gibi, bir kez daha sıfır olur.

Vektörlerin pozitif uçlarının meydana getirdiği elips biçimindeki şekle, *QRS vektörkardiyogramı* adı verilir. Kalbin altına ve üstüne yerleştirilen vücut yüzeyi elektrotları osiloskopun dikey plakalarına, kalbin her iki yanına yerleştirilen yüzey elektrotları da yatay plakalara bağlandığı takdirde, vektörkardiyogram anında bir osiloskopa kaydedilebilir. Vektör değişince, osiloskoptaki noktasal ışık değişen vektörün pozitif ucunun çizdiği yolu izleyerek osiloskop ekranına vektörkardiyogramı çizer.

Ventrikül QRS'inin Ortalama Elektriksel Ekseni ve Önemi

Ventrikül depolarizasyonunun Şekil 12-10'da görülen vektörkardiyogramı (QRS vektörkardiyogramı), normal bir kalbe aittir. Bu vektörkardiyogramda, ventriküllere ait vektörlerde baskın olan yönün normalde kalbin apeksine doğru olduğuna, yani ventriküllerin depolarizasyon siklusunun çoğu kısmında elektriksel potansiyellerinin yönünün (negatiften pozitife) ventriküllerin tabanından apeksine doğru olduğuna dikkat ediniz. Potansiyelin depolarizasyon sırasındaki baskın yönüne *ventriküllerin ortalama elektriksel ekseni* denir. Normal ventriküllerin ortalama elektriksel ekseni 59 derecedir. Kalbin belirli bazı patolojik durumlarında, bu yön oldukça değişir, hatta bazen kalbin ters kutbuna doğrudur.

Standart Derivasyon Elektrokardiyogramlarından Elektriksel Eksenin Belirlenmesi

Kalbin elektriksel ekseni, klinikte genellikle vektörkardiyogram ile değil, standart bipolar kol-bacak derivasyonlarının elektrokardiyogramları kullanılarak saptanır. Şekil 12-11'de bu amaçla kullanılan bir yöntem gösterilmiştir. Standart derivasyonlar kaydedildikten sonra, I. ve III. derivasyonların net potansiyeli ve polaritesi belirlenir. Şekildeki I. derivasyonda kayıt pozitiftir. III. derivasyonda ise kayıt çoğunlukla pozitif fakat, döngünün bir kısmında negatiftir. Kaydın herhangi bir bölümü negatif ise, o derivasyonun net potansiyelini belirlemek için I. ve III. derivasyonların QRS komplekslerinin sağında oklar ile gösterildiği gibi, *bu negatif potansiyel, pozitif potansiyelden çıkarılır.* III. Derivasyondaki QRS dalgasının negatif kısmını pozitif

kısmından çıkardıktan sonra, belirlenen her *net potansiyel* kendi derivasyonunun ekseni üzerinde, potansiyelin tabanı eksenlerin kesişme noktasına gelecek şekilde, Şekil 12-11'de gösterildiği gibi işaretlenir.

I. Derivasyondaki net potansiyel pozitif ise, I. derivasyonu temsil eden çizgi boyunca pozitif yönde, bu potansiyel negatif ise negatif yönde işaretlenir. III. Derivasyonda da net potansiyel, tabanı kesişme noktasına gelecek şekilde yerleştirilir; pozitif ise III. derivasyonu temsil eden çizgi boyunca pozitif yönde, negatif ise negatif yönde işaretlenir.

Ventrikulün ortalama elektriksel potansiyelinin gerçek vektörünü bulmak için, I. ve III. derivasyonlardaki iki net potansiyelin tepesinden dik çizgiler çizilir. Vektörel çözümleme yoluyla, bu iki dik çizginin kesişme noktası ventriküllerin gerçek *ortalama* QRS vektörünün tepesini, iki derivasyonun eksenlerinin kesişme noktası ise gerçek vektörün negatif ucunu temsil eder. Dolayısıyla *ortalama QRS vektörü* bu iki nokta arasına çizilir. Vektörün boyu ventriküllerin depolarizasyonu sırasında meydana gelen yaklaşık ortalama potansiyeli, vektörün yönü ise ortalama elektriksel ekseni temsil eder. Normal ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin yönü, Şekil 12-11'de belirtildiği gibi, + 59 derece pozitiftir.

Eksen Sapmasına Neden Olan Anormal Ventrikül Durumları

Ventrikül ortalama elektriksel ekseni yaklaşık 59 derece ise de, bu eksen normal bir kalpte bile solda yaklaşık 20 dereceye, sağda yaklaşık 100 dereceye kadar kayabilir. Normal farklılıkların nedenleri başlıca, farklı kalplerde Purkinje sisteminin dağılımında veya bizzat kasın yapısında gözlenen anatomik farklılıklardır. Aşağıda belirtilen durumlar, bu normal sınırların dışında eksen sapmasına neden olabilirler.

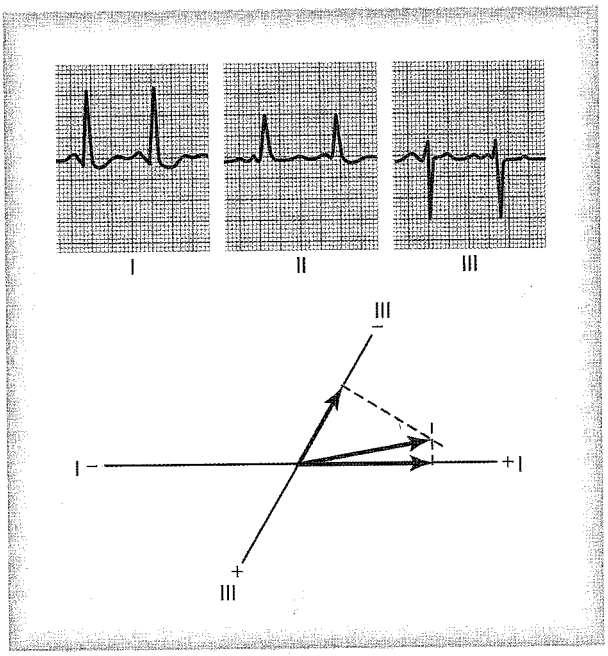
Kalbin Göğüs Boşluğundaki Duruşunun Değişmesi. Eğer kalbin kendisi sola açı yaparsa, kalbin ortalama elektriksel ekseni de *sola doğru kayacaktır*. Bu tür kaymalar (1) derin ekspirasyon sonunda, (2) kişi yattığı zaman (çünkü karıniçi organlar yukarıya diyafragmaya doğru bası yapacaktır), (3) sıklıkla tıknaz ve şişman kişilerde (bu kişilerin diyaframları normalde daima yukarıya kalbe doğru bası yapar) meydana gelir.

Benzer şekilde, kalbin sağa doğru açı yapması da ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin *sağa doğru kaymasına neden olur*. Bu durum (1) derin inspirasyon sırasında, (2) kişi ayağa kalktığı zaman ve (3) kalpleri normalde aşağı doğru asılı duran uzun boylu ve zayıf insanlarda meydana gelir.

Bir Ventrikülün Hipertrofisi. Bir ventrikülde hipertrofi meydana gelirse, *kalbin ekseni iki nedenden dolayı hipertrofinin meydana geldiği ventriküle doğru kayar*. Birincisi, kalbin hipertrofi meydana gelen tarafında diğer tarafa kıyasla çok daha büyük miktarlarda kas bulunur. Bu da o tarafta aşırı miktarda elektrik potansiyelinin oluşmasına neden olur. İkincisi, depolarizasyon dalgasının hipertrofiye uğramış ventrikül boyunca hareketi daha uzun zaman alır. Sonuç olarak, *normal* ventrikül hipertrofiye uğramış ventrikülden çok daha önce depolarize -yani negatif- olur. Bu da, kalbin normal tarafından hala kuvvetle pozitif yüklü olan *hipertrofiye uğramış* ventriküle doğru yönelmiş güçlü bir vektöre neden olur. Böylece eksen hipertrofik ventriküle doğru sapar.

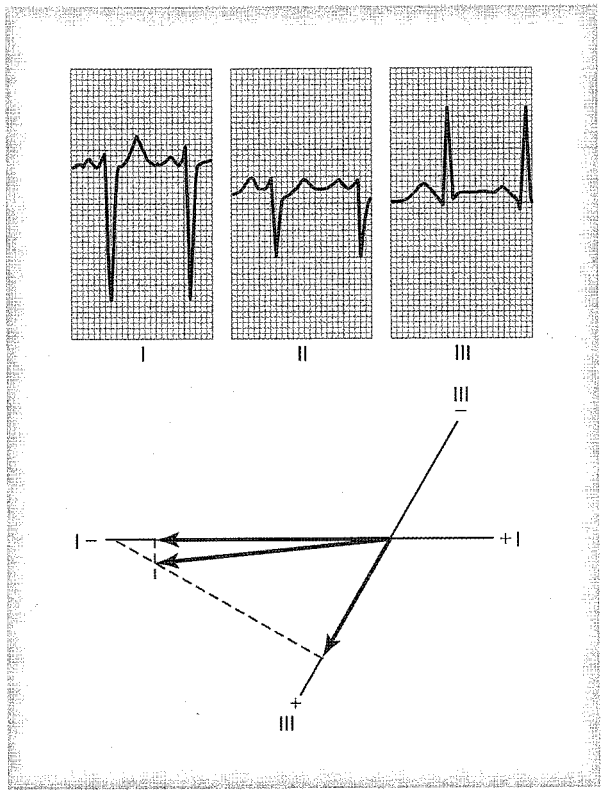
Sol Ventrikül Hipertrofisine Bağlı Sol Eksen Sapmasının Vektöryel Çözümlemesi. Şekil 12-12'de bir elektrokardiyogramın üç standart bipolar kol-bacak derivasyonu görülmektedir. Çözümleme yapıldığı zaman sol eksen sapması olduğu ve ortalama elektriksel eksenin -15 derece yönüne işaret ettiği saptanmıştır. Bu, sol ventrikülün kas kitlesinin artmasına bağlı tipik bir elektrokardiyogramdır. Bu örnekte eksen sapması *hipertansiyona* (yüksek kan basıncı) bağlıdır. Sol ventrikül yükselmiş sistemik arter basıncına karşı kanı pompalayabilmek için hipertrofiye uğramıştır. *Aort kapağı darlığına, aort kapağı kaçağına* veya sağ ventrikülün nisbeten normal büyüklükte kalıp sol ventrikülün büyüdüğü birkaç *konjenital kalp bozukluğuna* bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi meydana geldiği zaman da benzer bir sol eksen sapması olur.

Sağ Ventrikül Hipertrofisine Bağlı Sağ Eksen Sapmasının Vektöryel Çözümlemesi. Şekil 12-13'deki elektrokardiyogramda, belirgin sağ eksen sapması görülmektedir. Elektriksel eksen yaklaşık 170 derece olup, ventrikülle-



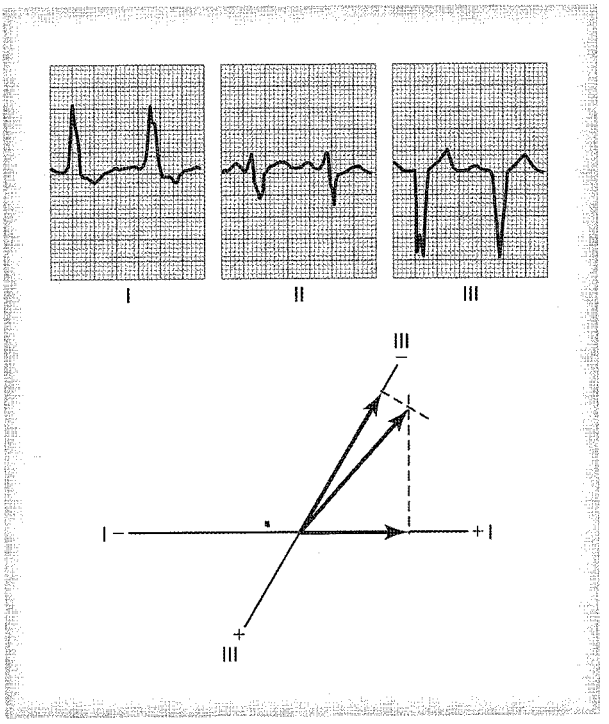
ŞEKİL 12-12

Hipertansif kalp hastalığında (*hipertrofik sol ventrikül*) sol eksen sapması. QRS kompleksinin hafifçe uzadığına da dikkat ediniz.



ŞEKİL 12-13

Konjenital pulmoner kapak darlığına bağlı sağ ventrikül hipertrofisinin yüksek voltajlı elektrokardiyogramı. Belirgin sağ esen sapması ve QRS kompleksinde hafif uzama da görülmektedir.



ŞEKİL 12-14

Sol dal bloğuna bağlı sol eksen sapması. Büyük ölçüde uzamış QRS kompleksine de dikkat ediniz.

rin normal ortalama elektriksel ekseni olan 59 derecenin 111 derece sağındadır. Bu şekilde gösterilen sağ eksen sapması, sağ ventrikülün *konjenital pulmoner kapak darlığı* nedeni ile hipertrofiye uğramasına bağlıdır. Sağ eksen sapması, *Fallot tetralojisi ve ventriküllerarası septum defekti* gibi sağ ventrikülün hipertrofiye uğramasına neden olan diğer konjenital kalp hastalıklarında da meydana gelebilir.

Dal Bloğu Eksen Sapmasına Neden Olur. Genellikle ventriküllerin iki lateral duvarı hemen aynı anda depolarize olur. Çünkü Purkinje sisteminin hem sol hem de sağ demet dalları kalp uyarısını bu iki ventrikül duvarının endokardiyal yüzeylerine hemen hemen aynı anda iletir. Sonuç olarak, iki ventrikülün oluşturduğu potansiyeller neredeyse birbirlerini nötralize ederler. Ana dallardan birinde kesinti meydana gelirse, kalp uyarısı normal ventriküle diğerinden çok daha önce yayılır. Dolayısıyla iki ventrikülün depolarizasyonu aynı anda gerçekleşmez ve depolarizasyon potansiyelleri birbirlerini nötralize etmez. Sonuç olarak aşağıda anlatılacağı gibi eksen sapması meydana gelir.

Sol Dal Bloğunda Meydana Gelen Sol Eksen Sapmasının Vektöryel Çözümlemesi. Sol dalda kesinti meydana geldiğinde kalp depolarizasyonu sağ ventrikül boyunca sol ventriküle oranla iki üç misli daha hızlı yayılır. Buna bağlı olarak sağ ventrikül tamamen depolarize (negatif) olduktan sonra, sol ventrikülün çoğu kısmı uzun bir süre (0,1 sn) polarize (pozitif) kalır. Böylece depolarizasyon olayının çoğu kısmında sağ ventrikül elektronegatif olurken sol ventrikül elektropozitif kalır ve kuvvetli bir vektör sağ ventrikülden sol ventriküle doğru uzanır. Diğer bir deyişle, yaklaşık -50 derecelik belirgin sol eksen sapması vardır. Çünkü vektörün pozitif ucu sol ventriküle doğrudur. Sol dal kesintisine bağlı tipik sol eksen sapması Şekil 12-14'te gösterilmiştir.

Purkinje sisteminde blok meydana geldiğinde uyarının iletilmesi yavaşladığı için, eksen sapmasına ek olarak, Şekil 12-14'teki QRS dalgalarının aşırı geniş olmasından etkilenen kalp bölgesinde depolarizasyonun çok yavaşlaması sorumludur. Bu durum bu bölümde ileride daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır. QRS kompleksinin uzamış olması bu durumu hipertrofiye bağlı eksen sapmasından ayırır.

Sağ Dal Bloğunda Meydana Gelen Sağ Eksen Sapmasının Vektöryel Çözümlemesi. Sağ dalda blok meydana geldiğinde, sol ventrikül sağ ventriküle göre hızlı depolarize olur, bu nedenle kalbin sol yanı sağ yanından 0,1 saniye daha önce elektronegatiflik kazanır. Sol ventrikül

elektronegatif olurken sağ ventrikül elektropozitif kalır. Dolayısıyla negatif ucu sol ventriküle pozitif ucu ise sağ ventriküle doğru olan kuvvetli bir vektör meydana gelir. Diğer bir deyişle, belirgin sağ eksen sapması olur. Şekil 12-15'te sağ dal bloğuna bağlı sağ eksen sapması gösterilmiş ve vektörü çözümlenmiştir. Eksenin, normal 59 derece yerine, yaklaşık 105 derece olduğu ve yavaş ileti nedeni ile QRS kompleksinin uzadığı görülmektedir.

QRS Kompleksinde Anormal Voltajlara Neden Olan Durumlar

Standart Bipolar Ekstremite Derivasyonlarında Voltaj Artması

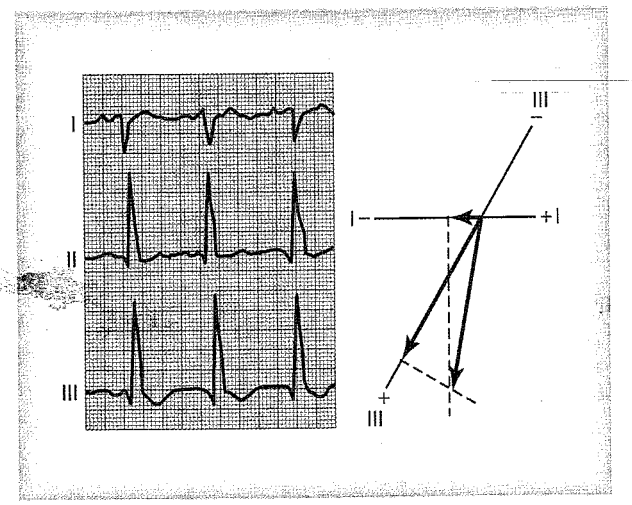
Üç standart bipolar kol-bacak derivasyonunda, R dalgasının tepesinden S dalgasının alt ucuna kadar ölçülen voltaj normalde 0,5 ile 2,0 milivolt arasında değişir ve III. derivasyon çoğunlukla en düşük, II. derivasyon ise en yüksek voltajı kaydeder. Fakat bu ilişkiler normal bir kalpte bile daima doğru değildir. Genellikle, üç standart derivasyona ait QRS komplekslerinin voltajlarının toplamı 4 milivolttan büyük ise hastanın yüksek voltajlı bir elektrokardiyogramı olduğu kabul edilir.

QRS komplekslerinde voltajın yüksek olması, çoğu zaman aşırı yüklenmeye bağlı olarak, kalbin herhangi bir bölümünde gelişen *kas hipertrofisine*, yani kalbin kas kütlesini artırmasına bağlıdır. Örneğin, sağ ventrikül kanı daralmış bir pulmoner kapaktan pompalamak zorunda kaldığında, sol ventrikül ise kişinin kan basıncı yüksek olduğunda hipertrofiye uğrar. Kas miktarının artması, kalbin etrafında oluşan elektrik miktarının da artmasına neden olur. Sonuç olarak, Şekil 12-12 ve 12-13'de de görüldüğü gibi, elektrokardiyografi derivasyonlarında kaydedilen elektriksel potansiyeller normalden oldukça büyüktür.

Elektrokardiyogramda Voltaj Azalması

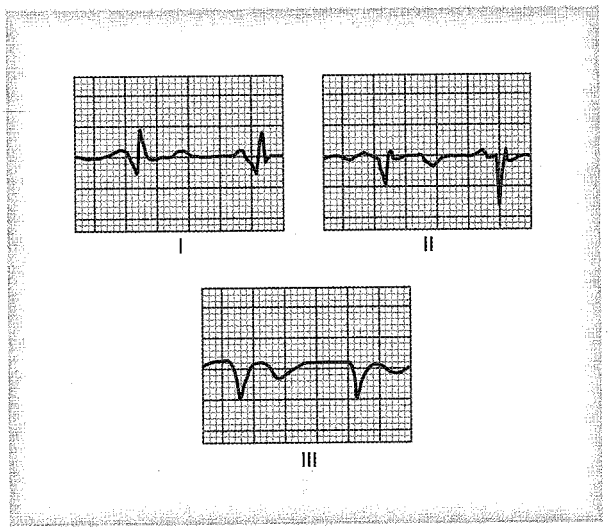
Kalp Miyopatilerine Bağlı Voltaj Azalması. QRS kompleksinin voltajının azalmasının en sık rastlanan nedenlerinden biri, *bir dizi geçirilmiş miyokard infarktüsünün kas kütlesini azaltmasıdır*. Bu durum aynı zamanda depolarizasyon dalgasının ventriküller boyunca yavaş hareket etmesine de neden olarak, kalbin çoğu bölümlerinin bir anda ve kütle halinde depolarize olmasını engeller. Sonuç olarak QRS kompleksinin az çok uzamasına ve voltajının da azalmasına neden olur. Bölgesel bloklara ve ventriküllerde kas kütlesi kaybına neden olan çok sayıda küçük infarktüsten sonra sıklıkla rastlanan, tipik düşük voltajlı elektrokardiyogram ve uzamış QRS kompleksi Şekil 12-16'da gösterilmiştir.

Kalp Çevresindeki Koşullara Bağlı Voltaj Azalması. Elektrokardiyografi derivasyonlarında voltaj azalmasının en önemli nedenlerinden biri *perikardda sıvı olmasıdır*. Hücredışı sıvı elektrik akımlarını kolaylıkla ilettiği için, kalpten dışarı doğru hareket eden elektriğin büyük bir kısmı, kalbin bir bölümünden diğerine perikardiyal sıvıdan geçerek iletilir. Bunun için perikard sıvısı, kalbin meydana getirdiği elektrik potansiyellerine "kısa devre" yaptırarak, vücudun dış yüzeylerine ulaşan elektrokardiyografik voltajları azaltır. *Plevrada sıvı toplanması* da daha küçük derecede olmakla beraber, kalbin etrafında-



ŞEKİL 12-15

Sağ dal bloğuna bağlı sağ eksen sapması. Çok uzamış QRS kompleksine de dikkat ediniz.



ŞEKİL 12-16

Geçirilmiş miyokard infarktüsüne bağlı ventriküllerde oluşan bölgesel hasarın bulgusu olarak düşük voltajlı elektrokardiyogram.

ki elektriğe "kısa devre" yaptırarak vücut yüzeyindeki ve elektrokardiyogramlardaki voltajları azaltır.

Pulmoner amfizem perikardyal sıvı toplanmasından farklı bir yolla elektrokardiyografik potansiyelleri azaltabilir. Pulmoner amfizemde elektrik akımının akciğerler boyunca iletilmesi belirgin olarak baskılanır. Çünkü akciğerlerde aşırı miktarda hava vardır. Ayrıca göğüs kafesi genişlemiştir ve akciğerler kalbi normalden daha fazla sarma eğilimindedir. Dolayısıyla akciğerler, elektrik voltajının kalpten vücut yüzeyine yayılmasını engelleyen bir yalıtkan gibi davranırlar. Bu da çeşitli derivasyonlardaki elektrokardiyografik voltajların azalmasına neden olur.

Uzamış ve Karmaşık Biçimli QRS Kompleksleri

Kalp Hipertrofisine veya Dilatasyonuna Bağlı Uzamış QRS Kompleksleri

Depolarizasyon ventriküller boyunca yayılmaya devam ettikçe, yani ventriküllerin bir kısmı depolarize olup bir kısmı hala polarize kaldıkça, QRS kompleksi de devam eder. Dolayısıyla uzamış QRS kompleksinin nedeni daima, uyarının ventriküller boyunca *iletisinin uzun sürmesidir*. Bu tür uzamalar çoğu zaman ventriküllerin birinde veya her ikisinde hipertrofi veya dilatasyon meydana geldiğinde, uyarının daha uzun bir yol katetmek zorunda kalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Normal QRS kompleksi 0,06 ila 0,08 saniye sürer. Sol veya sağ ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonunda ise QRS kompleksi 0,09 ile 0,12 saniyeye kadar uzayabilir.

Purkinje Sistemindeki Bloklara Bağlı Uzamış QRS Kompleksleri

Purkinje liflerinde kesinti meydana geldiğinde, kalp uyarısının Purkinje sistemi yerine ventrikül kasları aracılığı ile iletilmesi gerekir. Bu da uyarının ileti hızını yaklaşık olarak normalin üçte biri kadar yavaşlatır. Dolayısıyla eğer dallardan birinde tam blok meydana gelirse, QRS kompleksinin süresi genellikle 0,14 saniyeye kadar veya daha fazla uzar.

Bir QRS kompleksi 0,09 saniyeden daha uzun sürerse, genellikle olağandışı bir uzama olduğu kabul edilir. 0,12 saniyeden daha uzun sürdüğünde ise, Şekil 12-14 ve 12-15'deki dal bloğuna ait elektrokardiyogramlarda da görüldüğü gibi, uzamanın ventrikül ileti sisteminin herhangi bir yerinde meydana gelen patolojik bir bloğa bağlı olduğu kesin gibidir.

Karmaşık QRS Komplekslerine Neden Olan Durumlar

Karmaşık şekilli QRS kompleksleri çoğunlukla iki duruma bağlıdır. Birincisi, ventrikül sisteminin çeşitli alanlarında kalp kasının hasar görmesinin ardından kasın yerini skar dokusunun almasıdır. İkincisi, uyarıların Purkinje sisteminde iletilmesi sırasında çok sayıda küçük lokal kesintilerin meydana gelmesidir. Kalp uyarısının iletiminin buna bağlı olarak düzensizleşmesi, voltajlarda ani kaymalara ve eksen sapmalarına neden olur. Bu da, Şekil 12-14'de de görüldüğü gibi, bazı elektrokardiyografi derivasyonlarında iki hatta üç tepe oluşturur.

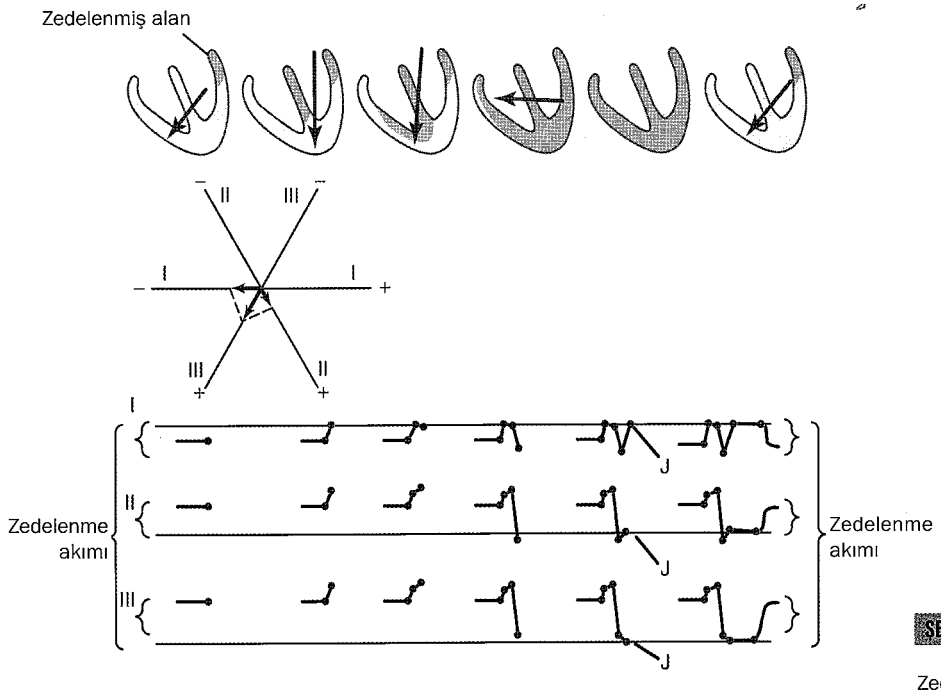
Zedelenme Akımı

Pekçok farklı kalp bozukluğu, özellikle de kalp kasının kendisine hasar verenler, çoğu zaman kalbin bir bölümünün, kısmen veya tamamen, sürekli depolarize kalmasına neden olurlar. Bu durumda, patolojik olarak depolarize olmuş alanlar ile normal polarize alanlar arasında akım oluşur. Buna *zedelenme akımı* denilir. *Kalbin zedelenmiş alanlarının depolarize oldukları için negatif olduklarına ve çevre sıvılara negatif yükler yaydıklarına, kalbin geri kalanının ise pozitif olduğuna özellikle dikkat ediniz.*

Zedelenme akımına neden olabilecek bazı bozukluklar şunlardır: (1) *Mekanik travma* zarları o derece geçirgen halde tutar ki, tam repolarizasyon gerçekleşemez. (2) *Enfeksiyon olayları* kas zarlarına zarar verir. (3) *Kasta lokal iskemi alanları meydana getiren koroner tıkanma*, kalpte zedelenme akımının, en sık rastlanan nedenidir. İskemi sırasında, koroner kan akımından kalp kasına normal zar polaritesini devam ettirmesine yetecek kadar besin maddesi taşınamaz.

Zedelenme Akımının QRS Kompleksine Etkisi

Şekil 12-17'de, sol ventrikül tabanındaki küçük bir alanda, yeni bir infarktüs (koroner kan akımı kaybı) meydana gelmiştir. Dolayısıyla T-P aralığı sırasında -yani normal ventrikül kası tümüyle polarize iken- sol ventrikülün tabanındaki infarktüslü alandan, ventriküllerin geri kalan kısmına doğru olağandışı bir *negatif* akım hareketi olur. Bu "zedelenme akımının" vektörü, şekildeki birinci kalpte görüldüğü gibi, yaklaşık 125 derece yönünde olup, vektörün tabanı yani *negatif ucu* zedeli kasa doğrudur. Şeklin alt kısımlarında görüldüğü gibi, QRS kompleksi başlamadan önce, *bu vektör I. derivasyonda sıfır potansiyel çizgisinin altında bir başlangıç kaydına neden olur*. Çünkü zedelenme akımının I. derivasyondaki izdüşüm vektörü, I. derivasyonun ekseninin negatif ucuna doğru işaret eder. II. derivasyonda ise, kayıt çizginin üzerindedir çünkü izdüşüm vektörü II. derivasyonun pozitif terminalini işaret etmektedir. III. derivasyonda akımın izdüşüm vektörü III. derivasyonun pozitif terminali ile aynı yöndedir, böylece kayıt pozitiftir. Dahası, zedelenme akımının vektörü neredeyse tamamen III. derivasyonun ekseni ile aynı yönde uzandığı için, III. derivasyondaki zedelenme akımının voltajı I. ve II. derivasyonların voltajından çok daha büyüktür.



ŞEKİL 12-17

Zedelenme akımının elektrokardiyograma etkisi.

Bundan sonra kalpte normal depolarizasyon olayı devam ederken, önce septum depolarize olur ve depolarizasyon aşağıya apekse ve geriye ventiküllerin tabanına doğru yayılır. Ventriküllerin tamamen depolarize olan en son kısmı sağ ventrikülün tabanıdır. Çünkü sol ventrikülün tabanında daha önceden tam ve kalıcı depolarizasyon gerçekleşmiştir. Şekildeki gibi vektöryel çözümleme yapılırsa, ventriküller boyunca ilerleyen depolarizasyon dalgasının meydana getirdiği elektrokardiyogramın peşpeşe olan basamakları, Şekil 12-17'de görüldüğü gibi, çizim haline getirilebilir.

Depolarizasyon olayının sonunda, Şekil 12-17'de sondan bir önceki evrede görüldüğü gibi kalp tamamen depolarize olduğunda, bütün ventrikül kası negatif durumdadır. Dolayısıyla elektrokardiyogramın bu anında, ventrikül kası etrafında hiçbir akım hareketi olmaz. Çünkü şimdi hem zedelenmiş kalp kası hem de kasılabilen kas depolarize olmuşlardır.

Bunu izleyen repolarizasyon sırasında, sol ventrikülün zedelenmiş tabanındaki kalıcı depolarizasyon alanı hariç kalbin tamamı repolarize olur. Bu nedenle repolarizasyon, Şekil 12-17'de en sağda dikkati çekeceği üzere, her derivasyonda zedelenme akımının yeniden belirmesine neden olur.

J Noktası-Zedelenme Akımının Analizi İçin Sıfır Başlangıç Potansiyeli

Elektrokardiyogram kaydı için kullanılan elektrokardiyografi makinalarının, kalbin etrafında hiçbir akım hareketinin olmadığı anı belirleyebileceği düşünülebilir. Fakat vücutta, "deri potansiyelleri"nden ve vücudun farklı bölümlerindeki iyon yoğunluklarının farklı oluşundan kaynaklanan akımlar gibi, pekçok başıboş akım vardır. Dolayasıyla her iki kola veya bir kol ve bir bacağa elektrotlar bağlandığında, bu başıboş akımlar elektrokardiyogramda sıfır başlangıç seviyesinin önceden belirlenmesini imkansız kılar. Bu nedenlerle, sıfır potansiyel seviyesini belirlemek için şu yöntem kullanılmalıdır: *Depolarizasyon dalgasının kalp boyunca yayılmasını tamamladığı an, QRS kompleksinin bitişindeki nokta ile belirlenir.* Tam bu noktada, hem hasarlanmış hem de normal bölümler dahil olmak üzere ventriküllerin bütün bölümleri depolarize olmuştur, öyle ki kalbin etrafında hiçbir akım hareketi yoktur. Bu noktada zedelenme akımı bile kaybolur. Dolayısıyla elektrokardiyogramın bu andaki potansiyeli sıfır voltajdadır. Şekil 12-18'de gösterilen bu nokta, elektrokardiyogramın 'J noktası" olarak bilinir.

Zedelenme akımının neden olduğu "zedelenme potansiyeli"nin elektriksel eksenini çözümlemek için, elektrokardiyogramda J noktasının seviyesinden geçen yatay bir çizgi çizilir. Bu yatay çizgi elektrokardiyogramın *sıfır potansiyel seviyesidir.* Zedelenme akımının neden olduğu bütün potansiyeller bu çizgiye göre ölçülmelidir.

Zedelenme Potansiyelinin Ekseni Çizilirken J Noktasından Faydalanılması. Şekil 12-18'deki zedelenmiş bir kalpten alınan elektrokardiyogramlar I. ve III. derivasyonlardan kaydedilmiş olup, her ikisinde de zedelenme potansiyelleri görülmektedir. Başka bir deyişle, bu elektrokardiyogramların J noktaları, T-P dilimi ile aynı çizgi üzerinde değildir. Her iki kayıtta da J noktasından geçecek

şekilde çizilmiş olan yatay bir çizgi sıfır voltaj seviyesini temsil eder. Zedelenme akımının her derivasyondaki voltajı, elektrokardiyogramda P dalgasının hemen başındaki voltaj ile J noktasında belirlenen sıfır voltaj potansiyeli arasındaki farka eşittir. I. Derivasyonda zedelenme potansiyelinin kaydedilen voltajı, sıfır potansiyel seviyesinin üzerindedir, dolayısıyla da pozitiftir. Diğer yandan III. derivasyonda zedelenme potansiyeli sıfır voltaj seviyesinin altındadır, dolayısıyla da negatiftir.

Şekil 12-18'in alt kısmında, zedelenme potansiyelinin I. ve III. derivasyonlardaki voltajları, bu derivasyonların koordinatları üzerinde işaretlenmiş ve bütün ventrikül kütlesi için zedelenme potansiyelinin sonuç vektörü, daha önce anlatılmış olan yöntemle belirlenmiştir. Bu örnekte zedelenme akımının vektörü, ventriküllerin sağ tarafından sola ve hafifçe yukarı doğru uzanır; ekseni yaklaşık -30 derecedir. Zedelenme akımının vektörü doğrudan ventriküller üzerine yerleştirildiğinde, *vektörün negatif ucu ventriküllerin kalıcı biçimde depolarize olmuş "zedelenmiş" alanına doğru işaret eder*. Şekil 12-18'deki örnekte hasarlı alan sağ ventrikülün lateral duvarındadır.

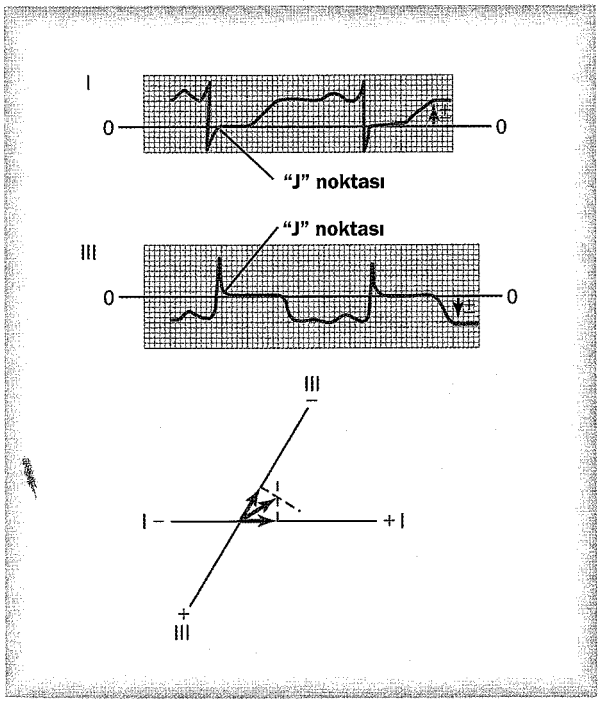
Bu çözümleme oldukça karmaşıktır. Ancak öğrenciler burayı tümüyle kavrayıncaya kadar tekrar tekrar çalışmalıdır. Elektrokardiyografinin çözümlenmesinde bu kavramlardan daha önemlisi yoktur.

Zedelenme Potansiyelinin Nedeni Olarak Koroner İskemi

Kalp kasına giden kan akımının yetersiz olması üç nedenle kasın metabolizmasını baskılar. Bunlar (1) oksijen eksikliği, (2) aşırı miktarlarda karbon dioksit birikimi ve (3) yeterli besinin olmayışıdır. Buna bağlı olarak, şiddetli miyokard iskemisi olan alanlarda zarlar repolarize olamaz. Çoğu zaman kalp kası ölmez, çünkü kan akımı zarların repolarizasyonu için yetersiz olsa bile kasın canlılığını sürdürmesi için yeterlidir. Bu durum sürdükçe, her kalp döngüsünün diyastolik bölümü (T-P bölümü) sırasında zedelenme potansiyelinin akımı devam eder.

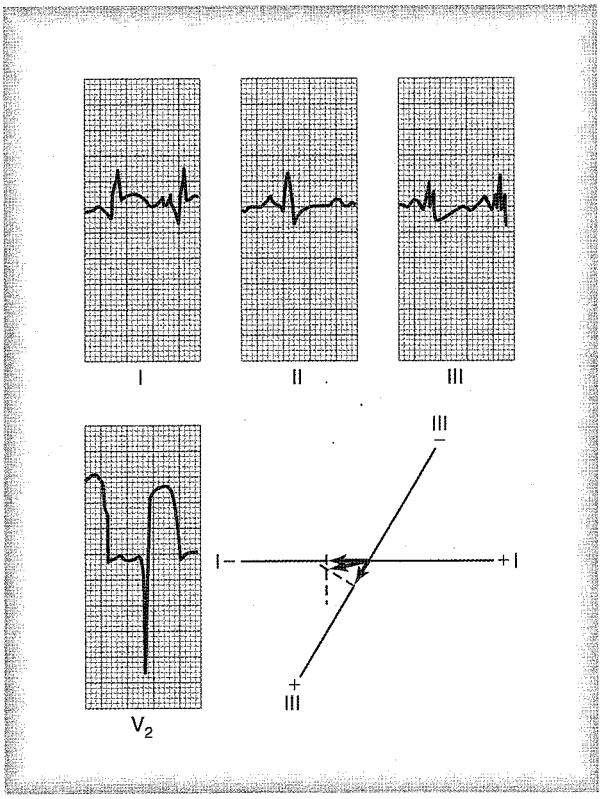
Koroner tıkanmadan sonra kalp kasında aşırı iskemi meydana gelir, Şekil 12-19 ve 12-20'de gösterildiği gibi, kalp atımlarının arasındaki T-P aralığı sırasında ventriküllerin infarktüs alanından dışarı doğru kuvvetli bir zedelenme akımı olur. Bu nedenle, akut koroner trombozdan sonra kaydedilen elektrokardiyogramların en önemli teşhis bulgularından biri zedelenme akımıdır.

Akut Ön (Anteriyor) Duvar İnfarktüsü. Şekil 12-19'da, akut ön duvar kalp infarktüsü geçirmiş bir hastadan kaydedi-



ŞEKİL 12-18

I. ve II. derivasyonlarda elektrokardiyogramın sıfır başlangıç potansiyeli olarak J noktası. Ayrıca zedelenme akımının eksenini çizme yöntemi de gösterilmiştir (en altta).



ŞEKİL 12-19

Akut ön duvar infarktüsünde zedelenme akımı. V_2 derivasyonundaki belirgin zedelenme akımına dikkat ediniz.

len, üç standart bipolar kol-bacak derivasyonuna ve bir göğüs derivasyonuna (V_2) ait elektrokardiyogramlar görülmektedir. Bu elektrokardiyogramın en önemli teşhis bulgusu, göğüs derivasyonu V_2 deki yoğun zedelenme potansiyelidir. Bu elektrokardiyogramın J noktasından geçen bir sıfır potansiyel çizgisi çizilirse, T-P aralığında kuvvetli bir negatif zedelenme potansiyeli bulunur. Bu da kalbin ön kısmı üzerindeki göğüs elektrodunun kuvvetli bir negatif potansiyel alanı içerisinde olduğu anlamına gelir. Diğer bir deyişle, zedelenme potansiyelinin vektörünün negatif ucu göğüs duvarına karşıdır. Bu demektir ki, zedelenme akımı ventriküllerin ön duvarından yayılmaktadır ve bu durumun teşhisi *ön duvar infarktüsüdür.*

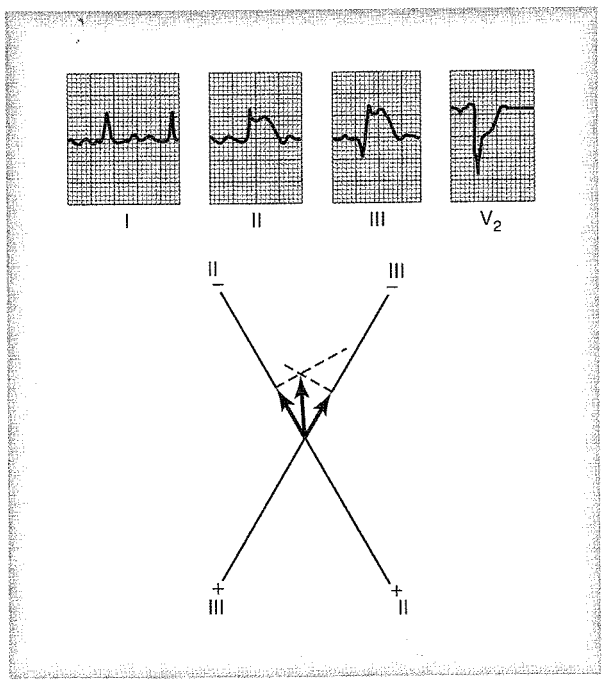
I. ve III. derivasyonlardaki zedelenme akımları çözümlendiğinde, zedelenme potansiyelinin I. derivasyonda negatif bir potansiyele, III. derivasyonda ise pozitif bir potansiyele neden olduğu bulunur. Bu demektir ki, kalpteki zedelenme potensiyelinin sonuç vektörü yaklaşık +150 derece olup, vektörün negatif ucu sol ventriküle, pozitif ucu ise sağ ventriküle doğru işaret eder. Bunun için bu elektrokardiyogramdaki zedelenme akımı, kalbin ön duvarının yanısıra, başlıca sol ventrikülden geliyor gibi görünmektedir. Dolayısıyla bu ön duvar infarktüsünün, olasılıkla sol koroner arterin ön inen dalının trombozuna bağlı olarak meydana geldiğinden şüphelenilmelidir.

Arka (Posteriyor) Duvar İnfarktüsü. Şekil 12-20'de arka duvar infarktüsü geçirmiş bir hastanın üç standart bipolar kol-bacak derivasyonu ve bir göğüs derivasyonu görülmektedir. Bu elektrokardiyogramın da başlıca teşhis bulgusu göğüs derivasyonundadır. Bu derivasyonun J noktasından geçen bir sıfır potansiyel başlangıç çizgisi çizilirse, T-P aralığı sırasında zedelenme akımının potansiyelinin pozitif olduğu açıkça görülür. Bu demektir ki, vektörün pozitif ucu göğüs duvarında, negatif ucu (hasarlı uç) ise göğüs duvarından uzaktadır. Diğer bir deyişle, zedelenme akımı kalbin göğüs duvarının karşısındaki arka kısmından gelmektedir. Bu şekildeki elektrokardiyogram arka duvar infarktüsünün teşhisinin temelini oluşturmaktadır.

Şekil 12-20'deki II. ve III. derivasyonların zedelenme potansiyelleri çözümlenirse, her ikisindeki zedelenme potansiyelinin de negatif olduğu açıkça görülür. Şekildeki gibi vektöryel çözümleme yapılırsa, zedelenme potansiyelinin vektörünün yaklaşık - 95 derece olup, vektörün negatif ucunun aşağı, pozitif ucunun ise yukarı doğru işaret ettiği bulunur. Göğüs derivasyonu, infarktüsün kalbin arka duvarında, II. ve III. derivasyonların zedelenme potansiyelleri ise infarktüsün kalbin apeks bölümünde olduğunu düşündürdüğü için, bu infarktüsün sol ventrikülün arka duvarında ve apekse yakın olduğundan şüphelenilmelidir.

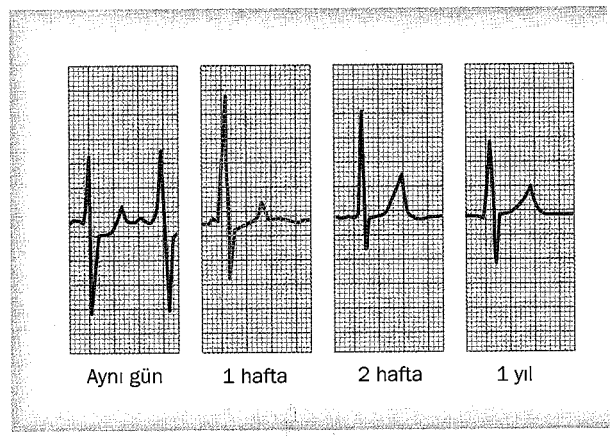
Kalbin Diğer Bölümlerinin İnfarktüsü. Ön ve arka duvar infarktüslerinin tartışmaları sırasında daha önce anlatılan işlemlerin aynısı uygulanarak, kalbin hangi bölümünü etkilemiş olursa olsun, zedelenme akımı yayan her infarktüs alanının yerini belirlemek mümkündür. Bu tür vektöryel çözümleme yapılırken, *zedelenme potansiyelinin vektörünün pozitif ucunun normal kalp kasına doğru, negatif ucunun ise kalbin zedelenme akımını yayan hasarlı kısmına doğru işaret ettiği hatırlanmalıdır.*

Akut Koroner Trombozun İyileşmesi. Şekil 12-21'deki V_3 göğüs derivasyonu, akut posteriyor infarktüslü bir hastanın elektrokardiyogramında infarktüsün meydana geldiği günde, meydana geldiği günden 1 hafta, 3 hafta ve 1 yıl



ŞEKİL 12-20

Akut arka duvar apikal infarktüsünde zedelenme potansiyeli.



ŞEKİL 12-21

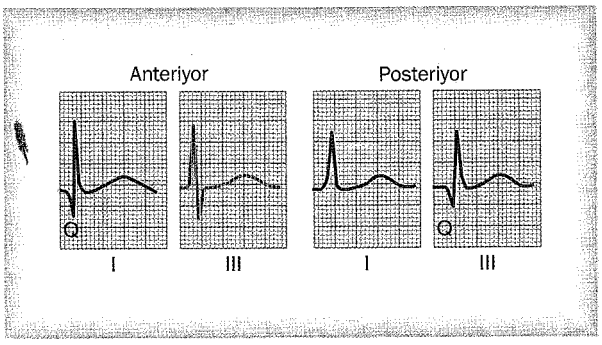
Orta derecedeki arka duvar infarktüsünden sonra, miyokard iyileşirken infarktüs sonrası birinci günde mevcut olan ve 1 hafta sonra hala hafifçe var olan zedelenme potansiyelinin kaybolduğu gösterilmiştir.

sonra oluşan değişiklikleri göstermektedir. Zedelenme potansiyelinin akut infarktüsten hemen sonra kuvvetli olduğu (T-P segmenti, J noktası ve S-T segmentine göre pozitif yönde yer değiştirmiştir), fakat yaklaşık 1 hafta sonra belirgin derecede azaldığı ve 3 hafta sonra da kaybolduğu bu elektrokardiyogramda görülebilir. Bundan sonraki 1 yıl içerisinde elektrokardiyogram pek fazla değişmez. *Kollateral koroner kan akımı* infarktüslü alanın çoğuna uygun miktarda besini yeniden sağlamakta yeterli olursa, orta derecedeki akut kalp infarktüsünden sonra iyileşme genellikle bu şekilde olur.

Diğer yandan, koroner infarktüslü bazı hastalarda infarktüslü alanda, yeterli miktarda koroner kan akımı asla yeniden başlamaz; kalp kasının bir kısmı ölür, kalbin bu alanında göreceli bir koroner yetersizlik belirsiz bir süre devam eder. Kalp kası ölmezse, göreceli iskemi devam ettiği sürece, özellikle de kalbi aşırı yükleyen egzersizler sırasında, sürekli olarak zedelenme potansiyeli yayar.

İyileşmiş Eski Miyokard İnfarktüsü. I. ve III. derivasyonların *anteriyor* ve *posteriyor infarktüslerin* akut dönemlerinden yaklaşık 1 yıl sonraki görünümleri, Şekil 12-22'de gösterilmiştir. Bu kayıtlar, bu tür iyileşmiş miyokard infarktüslerinde QRS komplekslerinin "ideal" denilebilecek şekillerini göstermektedir. Anteriyor infarktüste, sol ventrikülün ön duvarının kas kütlesinde meydana gelen kayıp nedeni ile, I. derivasyonun QRS kompleksinin başlangıcında genellikle bir Q dalgası belirir. Posteriyor infarktüste ise, ventrikülün arka apikal bölümündeki kas kaybına bağlı olarak, III. derivasyonun QRS kompleksinin başlangıcında bir Q dalgası belirir.

Elbette ki bu şekiller eski anteriyor ve posteriyor kalp infarktüsü vakalarının hepsinde gözlenmez. Lokal kas kayıpları ve lokal ileti kesintileri QRS kompleksinde şu bozukluklara neden olabilirler: karmaşık biçimler (örneğin, belirgin Q dalgası), voltaj azalması ve uzama.



ŞEKİL 12-22

Bir yıl önce meydana gelen ön ve arka duvar infarktüslerinin elektrokardiyogramları. Ön duvar infarktüsünde I. derivasyonda arka duvar infarktüsünde ise III. derivasyonda Q dalgası görülmektedir.

Angina Pektoris'te Zedelenme Akımı. "Angina pektoris", üst göğüs kafesinin pektoral bölgelerinde hissedilen kalp ağrısıdır. Bu ağrı çoğunlukla boyuna ve sol koldan aşağıya doğru yayılır. Ağrının nedeni kalbin göreceli iskemisidir. Genellikle hasta sakinken ağrı hissetmez; fakat kalbini aşırı çalıştırdığı an ağrı başlar.

Şiddetli angina pektoris sırasında çoğunlukla bir zedelenme potansiyeli meydana gelir. Çünkü koroner yetersizlik, artık diyastol sırasında kalbin bazı bölgelerinde zarların yeterince repolarize olmalarını engelleyecek kadar artmıştır.

T Dalgası Anormallikleri

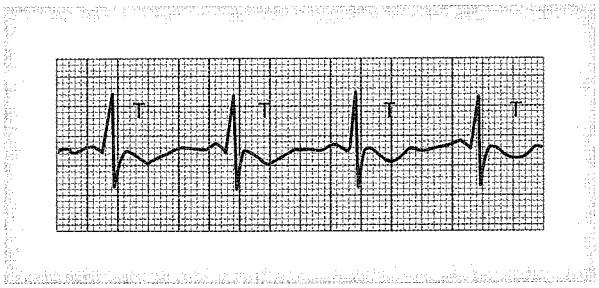
T dalgasının normalde bütün standart bipolar ekstremite derivasyonlarında pozitif olduğu ve bu durumun, apeksin ve ventriküllerin dış yüzeylerinin, endokardiyal yüzeylerinden önce repolarize olmasına bağlı olduğu bu bölümde daha önce belirtilmişti. Repolarizasyon olağan sıralama ile gerçekleşmezse, olağandışı T dalgaları meydana gelir. Çeşitli etkenler repolarizasyonun sıralamasını değiştirebilir.

Depolarizasyon Dalgasının Yavaş İletilmesinin T Dalgasına Etkisi

Şekil 12-14'e geri dönüp, QRS kompleksinin belirgin biçimde uzamış olduğuna dikkat ediniz. Bu uzamanın nedeni, sol dal bloğuna bağlı olarak *sol ventrikülde iletinin gecikmesidir*. Sol ventrikül, sağ ventrikül depolarize olduktan yaklaşık 0,08 saniye sonra depolarize olur. Bu da *sola* doğru kuvvetli bir ortalama QRS vektörü oluşturur. Sağ ve sol ventritül kütlelerinin cevapsız dönemleri birbirlerinden çok farklı değildir. Dolayısıyla sağ ventrikül sol ventrikülden çok daha önce repolarize olmaya başlar. Bu da T dalgası sırasında sağ ventrikülde pozitifliğe ve sol ventrikülde negatifliğe neden olur. Diğer bir deyişle, T dalgasının ortalama ekseni *sağa doğru* sapar, ki bu aynı elektrokardiyogramdaki QRS kompleksinin ortalama elektriksel ekseninin tersidir. Depolarizasyon uyarısının ventriküller boyunca iletilmesi çok gecikirse, T dalgası hemen hemen daima QRS kompleksi ile ters polaritede meydana gelir.

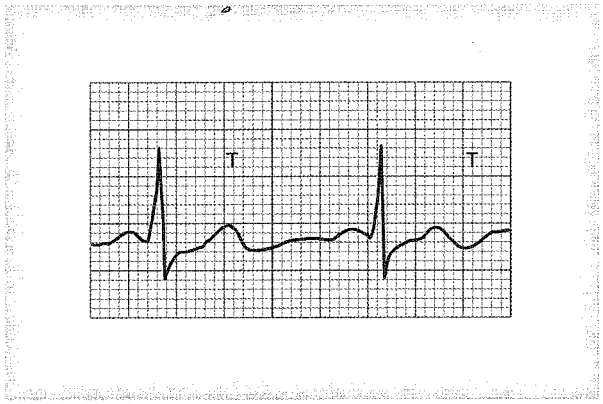
Ventrikül Kasının Bazı Kısımlarında Depolarizasyonun Kısalmasına Bağlı Anormal T Dalgaları

Ventriküllerin apeksinin depolarizasyon süresinde anormal bir kısalma meydana gelirse, yani aksiyon potansiyeli uzarsa, ventriküllerin repolarizasyonu normalde olduğu gibi apekste başlamayacaktır. Bunun yerine, ventriküllerin tabanı apeksten daha önce repolarize olacak



ŞEKİL 12-23

Ventriküllerin apeksindeki hafif iskemiye bağlı, ters dönmüş T dalgaları.



ŞEKİL 12-24

Dijital zehirlenmesine bağlı, bifazik T dalgası.

ve her zamankinin tersine, repolarizasyon vektörü apeksten kalbin tabanına doğru işaret edecektir. Buna bağlı olarak, üç standart derivasyondaki T dalgaları da, her zamanki gibi pozitif değil negatif olacaktır. Kalbin apikal kasının depolarizasyon süresinin kısalması gibi basit bir olay bile, T dalgasında belirgin değişikliklere, hatta Şekil 12-23'de görüldüğü gibi bütün polaritenin değişmesine neden olabilir.

Kalp kasında depolarizasyon süresinin uzamasının, en sık sebebi *hafif iskemidir*. İskemi kalbin yalnızca bir alanında meydana geldiğinde, bu alanın depolarizasyon süresi diğer bölümlerdekine kıyasla çok fazla kısalır. Sonuç olarak T dalgasında belirli değişiklikler meydana gelebilir. İskemi, kronik ilerleyici koroner tıkanmaya, akut koroner tıkanmaya veya egzersiz sırasında meydana gelen göreceli koroner yetersizliğe bağlı olabilir.

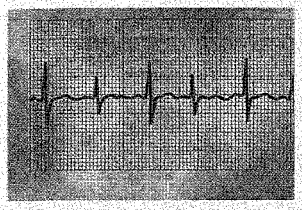
Hafif koroner yetersizliğini tespit etmenin bir yolu, hastaya egzersiz yaptırırken elektrokardiyogram kaydedip, T dalgasında değişiklik meydana gelip gelmediğine bakmaktır. T dalgasındaki değişikliklerin özgül olması gerekmez. Çünkü, herhangi bir derivasyonun T dalgasındaki herhangi bir değişiklik -örneğin, ters dönme veya iki evreli (bifazik) bir dalga-, çoğu zaman ventrikül kasının bir parçasının depolarizasyon süresinin kalbin geri kalan bölümüne kıyasla farklı olduğuna ve bunun nedeninin de olasılıkla hafif ya da orta derecede koroner yetersizliğe bağlı olduğuna dair yeterli bir delilidir.

Dijitalin T Dalgasına Etkisi. Dijital, Bölüm 22'de tartışıldığı gibi, koroner yetersizlikte kalp kasının kasılma kuvvetini artırmak amacı ile kullanılabilen bir ilaçtır. Fakat dijital aşırı dozda verildiğinde, kalbin bir bölümünün depolarizasyon süresi, diğer bölümlerine oranla çok daha fazla artabilir. Sonuç olarak elektrokardiyografi derivasyonlarının birinde veya daha fazlasında, T dalgasının ters dönmesi veya iki evreli (bifazik) T dalgaları gibi özgül olmayan değişiklikler meydana gelebilir. Aşırı dijital kullanımına bağlı iki evreli bir T dalgası Şekil 12-24'te gösterilmiştir. Dijital kullanımı sırasında T dalgasında meydana gelen değişiklikler, dijital zehirlenmesinin en erken bulgularıdır.

Kaynaklar

Bölüm 13'ün kaynaklarına bakınız.

Kardiyak Aritmiler ve Elektrokardiyografi Açısından Yorumları



En belirgin kalp işlevi aksaklıklarının bir kısmı, kalp kası bozukluğuna değil, kalbin ritminin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Örneğin, bazen atriyumların atımları ventriküllerin atımları ile uyum içinde olmaz; öyle ki atriyumlar artık ventriküller için öncelikli olan pompa görevlerini yapamazlar.

Bu bölümün amacı, sık rastlanan kalp aritmilerinin fizyolojisini ve bunların kalbin pompa fonksiyonuna etkileri ile elektrokardiyografi ile nasıl teşhis edildiklerini ele almaktır. Kalp aritmilerinin nedenleri, kalbin ritim ve ileti sisteminde meydana gelen aşağıdaki bozukluklardan genellikle biri veya birkaçının birleşimidir:

1. Uyarı odağının anormal ritmi
2. Uyarı odağının sinüs düğümünden kalbin bir başka bölümüne kayması
3. Uyarının kalp boyunca iletilmesinin değişik noktalarda bloke edilmesi
4. Kalpte uyarı iletiminin anormal yollar izlemesi
5. Kalbin herhangi bir yerinde kendiliğinden anormal uyarıların doğması

Anormal Sinüs Ritimleri

Taşikardi

Kalp hızının artması anlamına gelen "taşikardi" terimi, erişkin bir bireyde genellikle kalbin dakikada 100'ün üzerinde olan atımını tanımlar. Şekil 13-1'de taşikardili bir hastadan kaydedilmiş bir elektrokardiyogram görülmektedir. Bu elektrokardiyogram, QRS komplekslerinin arasındaki zaman aralıklarından yararlanılarak dakikada yaklaşık 150 olarak belirlenen ve normalde dakikada 72 vurum olması gereken kalp atım hızı dışında normaldir.

Taşikardinin genel nedenleri, *vücut ısısının artışı, kalbin sempatik sinirlerce uyarılması ve kalbin zehirlenme durumlarıdır.*

Yaklaşık 40,5°C vücut sıcaklığına kadar, vücut sıcaklığına meydana gelen her bir derece C yükselme, kalp hızında dakikada yaklaşık 18 atımlık bir artışa neden olur. 40,5°C'nin üzerinde ise, ateşin kalp kasını giderek zayıflatmasına bağlı olarak kalp hızı azalabilir. Sıcaklık yükselmesine bağlı olarak sinüs düğümünün metabolik hızında meydana gelen artış, düğümün uyarılabilirliğini ve ritminin hızını doğrudan artıracağından, ateş taşikardiye neden olur.

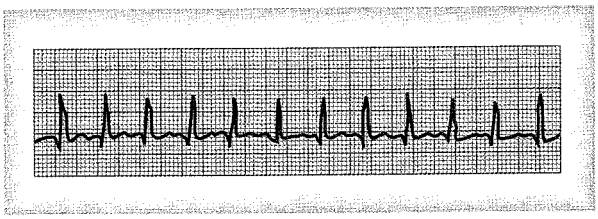
Bu kitabın pek çok yerinde tartışıldığı gibi, çeşitli etkenler sempatik sinir sisteminin kalbi uyarmasına neden olabilir. Örneğin, bir hasta kan kaybedip şok ya da yarı şok durumuna girdiğinde, kalbin sempatik refleks uyarımı kalp hızını çoğu kez dakikada 150 ila 180 atıma kadar artırır.

Miyokardın zayıflaması genellikle kalp hızını artırır, çünkü zayıflayan kalp arter sistemine normal miktarda kan pompalayamaz. Bu da kalp hızını artırmak üzere sempatik refleksleri başlatır.

Bradikardi

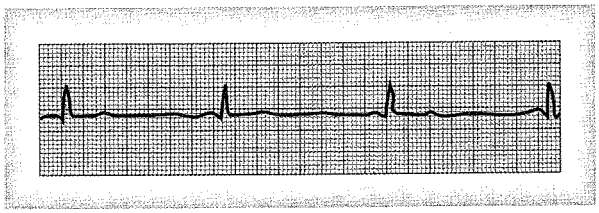
Kalp hızının yavaşlaması anlamına gelen "bradikardi" terimi, genellikle dakikada 60 atımdan daha düşük hızları tanımlar. Bradikardi, Şekil 13-2'deki elektrokardiyogramda gösterilmiştir.

Atletlerde Bradikardi. Bir atletin kalbi, normal bir insanın kalbine kıyasla daha büyük ve oldukça kuvvetlidir. Bu da atletin kalbinin, istirahat dönemlerinde bile her atımda daha büyük bir atım hacmini pompalamasını sağlar. Atlet istirahette iken, her atımla birlikte arter ağına pompalanan aşırı miktardaki kanın dolaşımın geribildirim reflekslerini veya diğer etkileri harekete geçirmesi, bradikardiye neden olur.



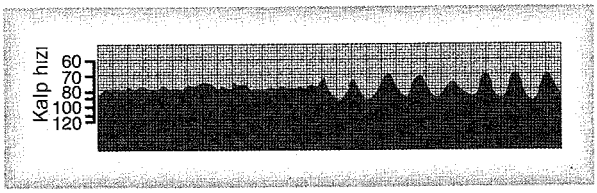
ŞEKİL 13-1

Sinüs taşikardisi (I. derivasyon).



ŞEKİL 13-2

Sinüs bradikardisi (III. derivasyon).



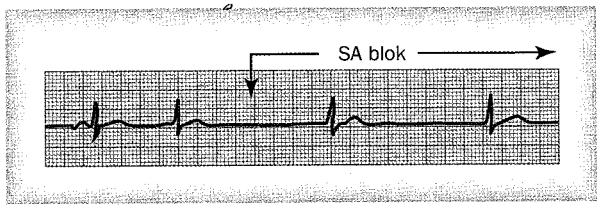
ŞEKİL 13-3

Kardiyotakometre ile saptanmış sinüs aritmisi. Soldaki kayıt kişi normal solunum yaparken, sağdaki ise derin solunum yaparken alınmıştır.

Vagal Uyarıya Bağlı Bradikardi. Vagus sinirini uyarılmasına neden olan herhangi bir dolaşım refleksi, kalpteki vagal uçlardan asetilkolin salıverilmesine yol açarak parasempatik bir etki oluşturur. Bunun en çarpıcı örneği, *karotid sinüs sendromu* olan hastalarda gözlenir. Bu hastalarda, karotid arter duvarının karotid sinüs bölgesinde yer alan basınç reseptörleri (baroreseptörler) aşırı derecede duyarlıdır. Bundan dolayı, boyun üzerine dışarıdan uygulanacak hafif bir basınç bile kuvvetli bir baroreseptör refleksine neden olarak, kalp üzerinde, aralarında aşırı bir bradikardinin de yer aldığı, şiddetli vagal -asetilkolin aracılı-etkilere yol açar. Gerçekten de bu refleks bazen kalbi 5-10 saniye durduracak kadar kuvvetlidir.

Sinüs Aritmisi

Şekil 13-3'ün, ilk kısmında normal ve (kaydın ikinci bölümünde) derin solunum sırasında kalp hızının *kardiyotakometre* kaydı görülmektedir. Kardiyotakometre, *ardışık dikenlerin yükseklikleri aracılığı* ile elektrokardiyogramda iki QRS kompleksinin arasındaki süreyi kaydeden bir cihazdır. Şekildeki kayıtta, sakin solunum döngüsünün çeşitli evreleri sırasında, kalp hızının yaklaşık %5 oranından fazla artıp azalmadığına dikkat edi-



ŞEKİL 13-4

Sinoatriyal düğüm bloğu ve blok sırasında A-V düğüm kaynaklı ritim (III. derivasyon).

niz (kaydın sol yarısı). Ardından, *derin solunum sırasında*, kalp hızı her bir solunum döngüsü ile beraber, %30'a varan bir oranda artış ve azalma göstermektedir.

Sempatik ve parasempatik sinirlerin sinüs düğümüne ulaşan sinyallerinin kuvvetini değiştiren her dolaşım refleksi, sinüs aritmisine neden olabilir. Şekil 13-3'de gösterilen, "solunuma bağlı" sinüs aritmisi, başlıca medulladaki solunum merkezinin sinyallerinin, solunumun inspirasyon ve ekspirasyon evreleri sırasında, komşu vazomotor merkeze doğru "taşmalarına" bağlıdır. Taşan sinyaller, sempatik sinirler ve vaguslar aracılığı ile kalbe iletilen uyarıların sayısında birbirini takip eden artış ve azalmalara neden olur.

Kalp Uyarılarının Kalbin Kendi İleti Yollarında Engellenmesine Bağlı Ritm Bozuklukları

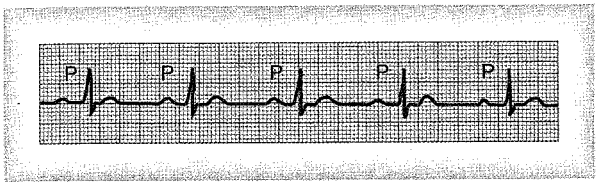
Sinoatriyal Blok

Sinüs düğümünün uyarısı, bazen atriyum kasına geçemeden kesintiye uğrar. Şekil 13-4'te P dalgalarının aniden son bulması ile gösterilen bu olay, atriyumların durmasına neden olur. Fakat ventriküller yeni bir ritm geliştirirler. Bu ritmin uyarısı genellikle atriyoventriküler (A-V) düğümden kaynaklanır; böylece, ventriküllerin QRS-T kompleksinin yavaşlaması dışında hiçbir değişim meydana gelmez.

Atriyoventriküler Blok

Uyarıların normalde atriyumlardan ventriküllere tek geçiş yolu, *His demeti* olarak da bilinen *A-V demettir*. Uyarının bu demetteki iletim hızını azaltabilen veya iletimde tam bir kesintiye neden olabilen çeşitli durumlar şunlardır:

1. *A-V düğüm veya A-V demetlerinin iskemisi*, çoğunlukla atriyumlardan ventriküllere geçişi geciktirir veya keser. Miyokard iskemisine neden olabilen koroner yetmezlik, benzer şekilde A-V düğüm ve demette de iskemiye neden olabilir.
2. Skar dokusunun veya kalbin kalsifiye bölümlerinin *A-V demete bası yapması*, atriyumlardan ventriküllere geçişi baskılayabilir veya kesebilir.
3. *A-V düğümün veya A-V demetin inflamasyonu* atriyumlarla ventriküller arasındaki iletimi



ŞEKİL 13-5

Birinci derece bloğa bağlı uzamış P-R aralığı (II. derivasyon).

zayıflatabilir. İnflamasyon genellikle difteri ve ateşli romatizma gibi çeşitli miyokarditlere bağlıdır.

4. *Kalbin vagus sinirleri ile aşırı uyarılması da*, nadir durumlarda uyarının A-V düğümden geçişini engeller. Bu tür vagal uyarılma, daha önce bradikardi ile ilgili olarak tartışıldığı gibi, nadiren *karotis sinüs sendromlu* kişilerde baroreseptörlerin kuvvetle uyarılmasına bağlı olarak meydana gelir.

Tam Olmayan (İnkomplet) Atriyoventriküler Kalp Bloğu

Uzamış P-R (veya P-Q) Aralığı-Birinci Derece Blok. Kalp normal hızı ile atarken, P dalgasının *başlangıcı* ile QRS kompleksinin *başlangıcı* arasında geçen normal süre yaklaşık 0,16 saniyedir. P-R *aralığı genellikle*, kalp atımları hızlanınca kısalır, kalp atımları yavaşlayınca ise uzar. Normal hızı ile atan bir kalpte P-R aralığı yaklaşık 0,20 saniyenin üzerine çıkarsa, P-R aralığının uzadığı ve hastada *birinci derece tam olmayan (kısmi) kalp bloğu* olduğu söylenir.

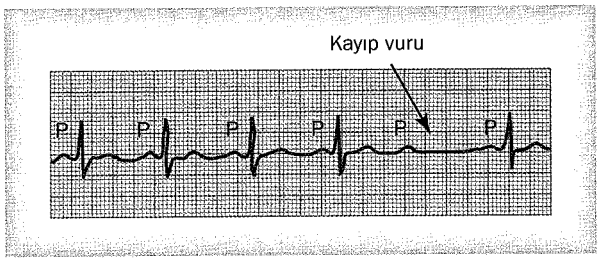
Şekil 13-5'de P-R aralığı uzamış bir elektrokardiyogram görülmektedir. Bu örnekte, normalde 0,20 veya daha az olması gereken aralık, yaklaşık 0,30 saniyedir. Bu nedenle birinci derece blok, gerçek bir ileti kesintisi olarak değil, atriyumlardan ventriküllere geçişin *gecikmesi* olarak tanımlanır. P-R aralığı nadiren 0,35 ila 0,45 saniyenin üzerine çıkar. Aralık bu kadar uzadığı zaman, A-V düğüm ve demetten geçişi o derece baskılanır ki, ileti tamamen durur. Bazı kalp hastalıklarının -örneğin, *akut romatizmal kalp hastalığı*- şiddetini belirlemenin bir yolu, P-R aralığını ölçmektir.

İkinci Derece Blok. A-V kavşaktan geçiş P-R aralığını 0,25 ila 0,45 saniyeye çıkaracak kadar yavaşladığında, A-V düğüme ulaşan aksiyon potansiyellerinin kuvveti bazen A-V düğümü aşıp ventriküllere geçecek düzeyde olur, bazen ise bu düzeyde olmaz. Atriyal bir P dalgası oluşmasına rağmen QRS-T dalgasının olmadığı bu durumda ventriküllerde "kayıp vurular" olduğu söylenir. Buna *ikinci derece kalp bloğu* adı verilir.

Şekil 13-6'da P-R aralıkları 0,30 saniyedir. İletinin atriyumlardan ventriküllere geçememesine bağlı kayıp bir ventrikül vurusuda da görülmektedir.

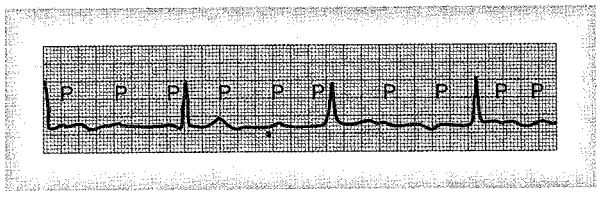
Bazen ventriküllerin her iki atımından biri kaybolur; kalpte "2:1 ritmi" gelişir ve ventriküllerin her bir atımına karşılık atriyumlar iki kez atar. Bazen 3:2 veya 3:1 gibi ritimler de gelişir.

Tam A-V Blok (Üçüncü Dereçe Blok). A-V düğüm ve A-V demette iletinin zayıflamasına neden olan durum şiddetlenirse, uyarının atriyumlardan ventriküllere geçişi tamamen kesilir. Bu durumda, ventriküller genelde A-V düğüm veya A-V demetinden kaynaklanan kendi uyarılarını oluştururlar. Şekil 13-7'de görüldüğü gibi, P dalgaları QRS-T kompleksleri ile ilişkilerini tamamen kaybederler. Bu elektrokardiyogramda *atriyumların atım hızının* dakikada yaklaşık 100, *ventriküllerin atım hızının* ise dakikada 40'tan az olduğuna dikkat ediniz. Dahası, P dalgalarının ritmi ile QRS-T komplekslerinin ritmi arasında hiçbir ilişki yoktur; çünkü ventriküller atriyumların kontrolünden "kaçmıştır" ve sıklıkla A-V düğüm ya da A-V demetler tarafından oluşturulan ritmik uyarıların kontrolünde, kendi doğal hızları ile atmaktadırlar.



ŞEKİL 13-6

İkinci derece A-V blok ventriküllere uyarıcı sinyallerin bazısının ulaşmadığını gösteriyor (V_3 derivasyonu).



ŞEKİL 13-7

Tam A-V bloğu (II. derivasyon).

Stokes-Adams Sendromu-Ventrikül Kaçışı. A-V kesinti meydana gelen bazı hastalarda tam kesinti belirir ve kaybolur. Yani uyarılar bir süre için atriyumlardan ventriküllere iletilir ve sonra aniden iletim durur. Tam kesintinin süresi birkaç saniye, birkaç dakika veya birkaç saat olabilir veya iletinin geri dönmesi için haftalar veya daha uzun zaman geçmesi gerekebilir. Bu durum özellikle ileti sisteminde sınır düzeyde iskemi olan kalplerde meydana gelir.

A-V iletideki her kesintiden sonra, ventriküllerin kendi doğal kasılmalarına başlaması 5 ila 30 saniye bir gecikme ile olur. Bu durum, *aşırı hız baskılanması* adı verilen olağan dışı bir olguya bağlı olarak gerçekleşir. Yani ventriküller kendi doğal hız ve ritimlerinden daha büyük bir hızla atriyumlar tarafından güdüldükleri için, uyarılabilirlikleri başlangıçta baskılanmış bir durumdadır. Bununla birlikte, birkaç saniye sonra, Purkinje sisteminin kesintinin ilerisindeki bir bölümü, genellikle de A-V düğümün içerisindeki kesinti noktasının ilerisindeki bir bölge veya A-V demette bir bölüm dakikada 15 ila 40 atımlık bir hızla ritmik ateşlemeler oluşturmaya başlayarak ventriküllerin uyarı odağı görevini üstlenir. Buna *ventrikül kaçışı* denilir.

Beyin, kan akımı olmaksızın 4-7 saniyeden daha fazla işlevini sürdüremediği için, hastaların çoğu tam kesinti meydana geldikten birkaç saniye sonra bayılır. Çünkü kalp ventriküller "kaçıncaya" kadar, 5 ila 30 saniye süreyle hiç kan pompalamaz. Fakat kaçıştan sonra yavaşça atan ventriküller, genellikle kişiyi hızla ayıltmaya ve idame ettirmeye yetecek kadar kanı pompalarlar. Bu aralıklı bayılma nöbetleri *Stokes-Adams Sendromu* olarak bilinir.

Ventriküllerin tam bloğu izleyen durgunluğu, nadiren hastanın sağlığı için zararlı hale gelecek ve hatta ölüme neden olacak kadar uzun sürer. Bu nedenle bu hastaların çoğuna *yapay bir uyarı odağı* takılır. Yapay uyarı odağı, pil ile çalışan ve cilt altına yerleştirilen küçük bir elektrik stimülatör olup, elektrotları çoğunlukla sağ ventriküle bağlanır. Bu uyarı odağı ventrikülleri denetim altına alan sürekli ve ritmik uyarılar sağlar.

Kısmi Ventriküliçi Blok-Elektriksel Değişkenlik

A-V kesintiye neden olabilen etkenlerin çoğu, aynı zamanda ventriküllerin Purkinje sisteminin periferdeki kısımlarında da uyarının iletilmesinde kesintiye yol açabilir. *Elektriksel değişkenlik* (alternans)olarak bilinen ve ventriküliçi kısmi kesintiye bağlı olarak her iki kalp atımından birinde meydana gelen bu durum Şekil 13-8'de görülmektedir. Bu elektrokardiyogramda ayrıca *taşikardi* (hızlı kalp atımı) mevcut olup, büyük bir olasılıkla bu taşikardi kesintinin sebebidir. Çünkü kalp hızı yüksek olduğu zaman Purkinje sisteminin bölümlerinin, önceki cevapsız dönemden hızla çıkarak ardışık her kalp atımına cevap verebilmesi imkansız olabilir. Ayrıca iskemi, miyokardit ve dijital zehirlenmesi gibi kalbi zayıflatan çoğu durum da tam olmayan ventriküliçi bloğa ve buna bağlı olarak da elektriksel değişkenliğe neden olabilir.

Erken Vurular

Erken vuru, kalbin kasılmasının normalde beklenen kasılmasından önce gerçekleşmesi durumudur. Bu duruma aynı zamanda *ekstrasistol, prematüre vuru* veya *ektopik vuru* da denilir.

Erken Vurunun Nedenleri. Çoğu erken kasılma, kalpte, kalp ritmi sırasında beklenmedik anlarda olağandışı uyarılar doğuran *ektopik odakların* varlığına bağlıdır. Ektopik odak oluşumunun olası nedenleri arasında şunlar sayılabilir: (1) bölgesel iskemi alanları; (2) kalbin çeşitli noktalarındaki küçük kalsifiye plakların komşu kalp kasına bası yaparak bazı lifleri harekete geçirmesi; (3) A-V düğüm, Purkinje sistemi veya miyokardiyumun, ilaçlar, nikotin veya kafeinin toksik irritasyonu ile harekete geçirilmesi. Kalp kateterizasyonu sırasında mekanik etkilere bağlı erken kasılmalara da sıklıkla rastlanır. Kateter sağ ventriküle girip endokardiyuma bası yaptığı durumların çoğunda çok sayıda erken kasılma meydana gelir.

Atriyum Kaynaklı Erken Vurular

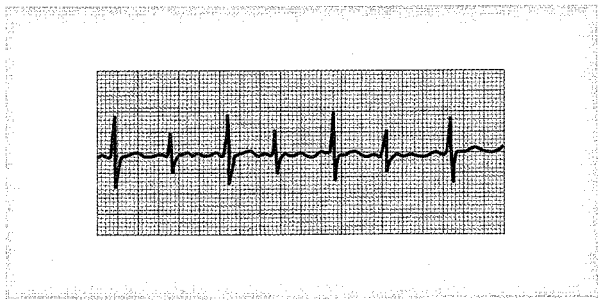
Şekil 13-9'da atriyum kaynaklı bir erken kasılma görülmektedir. Bu atımın P dalgası kalp döngüsünde çok erken meydana gelir; P-R aralığı ise atımın ektopik kaynağının atriyumda A-V düğümün yakınında olduğunu gösterir şekilde kısadır. Ayrıca erken kasılma ile bir sonraki kasılma arasındaki süre de hafifçe uzamıştır. *Kompanse edici duraklama* adı verilen bu durumun nedenlerinden biri, erken kasılmanın atriyumda sinüs düğümünden uzakta bir yerden kaynaklanması ve uyarının sinüs düğümünü ateşlemeden önce önemli miktarda atriyum kasından geçmek zorunda kalmasıdır. Sonuç olarak, sinüs düğümü erken döngüde (prematüre siklus) geç ateşlemiştir ve bu durum sinüs düğümünün bir sonraki ateşlemesinin de geç meydana gelmesine neden olmuştur.

Atriyum kaynaklı erken kasılmalar, gerçekte sağlıklı insanlarda yaygın olarak meydana gelir. Gerçekten de, bu tip kasılmalar kalpleri kesinlikle sağlıklı durumda olan atletlerde de sık olarak meydana gelir. Aşırı sigara içilmesi gibi etkenlere bağlı hafif zehirlenme durumları, uykusuzluk, aşırı miktarda kahve içilmesi, alkolizm ve çeşitli ilaçların kullanımı da bu tür kasılmaları başlatabilir.

Eksik Nabız. Kalp beklenenden önce kasıldığında, ventiküller normal miktarda kanla dolmuş olmayacakları için, kasılma sırasında atım hacmi az veya hemen hemen sıfır olacaktır. Dolayısıyla bir erken kasılmadan sonra perifere doğru ilerleyen nabız dalgası, radyal arterden hissedilemeyecek kadar zayıf olabilir. Bu nedenle gerçekleşen kalp kasılmalarının sayısına kıyasla, radyal nabzın sayısında eksiklik meydana gelir.

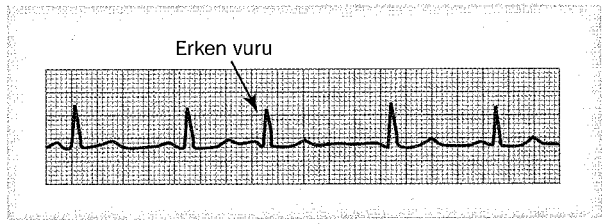
A-V Düğüm veya A-V Demet Kaynaklı Erken Vurular

Şekil 13-10'da A-V düğüm veya A-V demet kaynaklı bir erken kasılma görülmektedir. Erken kasılmanın ait elektrokardiyografi kaydında P dalgası yoktur. Bu P



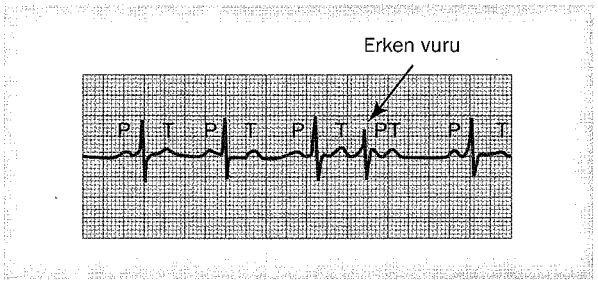
ŞEKİL 13-8

Kismi ventriküliçi blok -"elektriksel değişkenlik" (III.derivasyon).



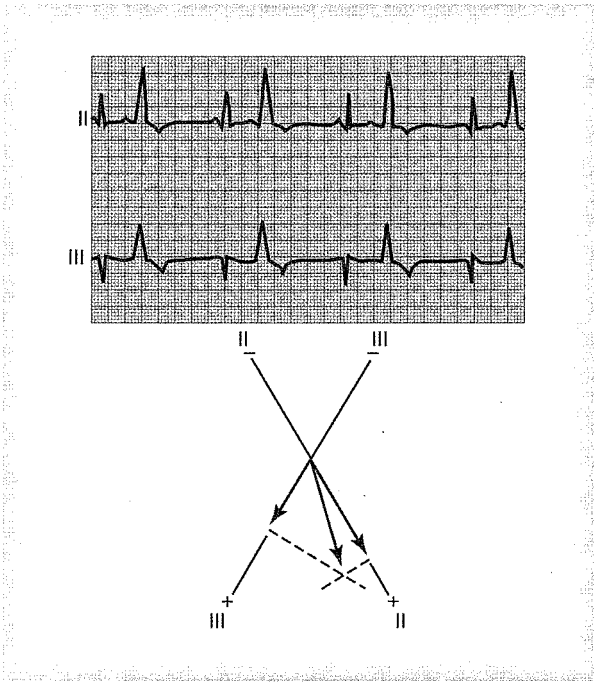
ŞEKİL 13-9

Atriyum kaynaklı erken vuru (I.derivasyon).



ŞEKİL 13-10

A-V düğüm kaynaklı erken kasılma (III. derivasyon).



ŞEKİL 13-11

Büyük olağandışı QRS-T kompleksleri ile kendini gösteren ventrikül kaynaklı erken vurular (VKEV'ler) (II. ve III. derivasyonlar). Erken kasılmaların ekseni, Bölüm 12'de anlatılan vektöryel çözümlemenin kurallarına uygun olarak işaretlenmiştir. Vektör, VKEV'lerin kaynağının ventriküllerin tabanına yakın olduğunu göstermektedir.

dalgası, erken kasılmanın QRS-T kompleksinin üzerine eklenmiştir. Çünkü kalp uyarısı ventriküllerde ileri doğru hareket ederken, aynı zamanda atriyumlarda da geriye doğru hareket eder. Bu P dalgası QRS-T kompleksinin şeklini hafifçe bozar, fakat kendisi kompleksten ayırt edilemez. Genelde A-V düğüm kaynaklı erken kasılmaların önemi ve nedenleri atriyum kaynaklı erken kasılmalar ile aynıdır.

Ventrikül Kaynaklı Erken Vurular

Şekil 13-11'deki elektrokardiyogramda normal kasılmalar ile ardışık bir dizi ventrikül kaynaklı prematüre kasılma (VKEV) görülmektedir. VKEV'lerin elektrokardiyogramdaki özel etkileri şunlardır:

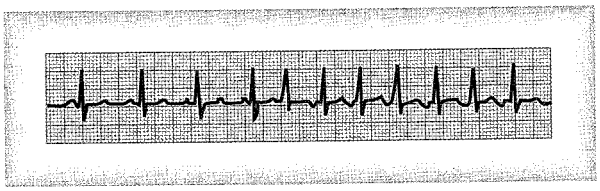
1. QRS kompleksi genellikle belirgin olarak uzar. Bunun nedeni uyarının Purkinje sistemi aracılığı ile değil de, daha çok iletimi yavaş olan ventrikül kası aracılığı ile iletilmesidir.
2. Aşağıdaki nedenlerle QRS kompyeksinin voltajı yük sektir: Normal uyarı kalpten geçerken her iki ventrikülden de hemen hemen aynı anda geçer. Sonuç olarak normal bir kalpte kalbin her iki yanının depolarizasyon dalgaları -genelde birbirine zıt polaritede olduğundan- birbirlerini kısmen nötralize ederler. Bir VKEV meydana geldiğinde ise, uyarı yalnızca bir yönde hareket ettiği için, bu tür bir nötralizasyon etkisi olmaz; kalbin bir yanının tamamı diğerinden önce depolarize olur. Bu da Şekil 13-11'de görüldüğü gibi büyük elektriksel potansiyeller oluşturur.
3. Hemen hemen bütün VKEV'leri izleyen T dalgalarının potansiyellerinin polaritesi QRS kompleksininkinin tersidir. Kalp kası boyunca *uyarının yavaş iletilmesi*, ilk depolarize olan alanın yine ilk olarak repolarize olmasına neden olur.

Bazı VKEV'ler kalbin toplam pompa işlevi üzerine etkileri bakımından görece olarak tehlikesiz olup; sigara, kahve, uykusuzluk, çeşitli hafif zehirlenme durumları ve hatta duygusal huzursuzluklar gibi etkenlere bağlıdırlar. Diğer yandan çoğu VKEV, kalbin enfarktüsü veya iskemili alanlarının sınırlarında meydana gelen başıboş uyarılara ve tekrar-giren sinyallere bağlıdır. Dolayısıyla bu tür VKEV'lerin varlığı hafife alınmamalıdır. İstatistikler kayda değer sayıda VKEV'leri olan kişilerin, olasılıkla VKEV'lerden birinin başlattığı ani ölümcül ventrikül fibrilasyonuna girme risklerinin normalden çok daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu bölümün ilerideki kısımlarında açıklandığı gibi, VKEV özellikle fibrilasyon oluşumuna hassas dönemde, tam T dalgasının bitişinde, ventriküller cevapsız dönemden çıkarken meydana geldiği takdirde fibrilasyon riski büyür.

Ventrikül Kaynaklı Ektopik Erken Kasılma Odağının Vektöryel Çözümlemesi. Bölüm 12'de vektöryel çözümlemenin kuralları anlatılmıştır. Şekil 13-11'deki elektrokardiyograma bu kuralları uygulayarak VKEV'in odağı olan noktayı şu şekilde bulabiliriz: Erken kasılmaların II. ve III. derivasyonlardaki potansiyellerinin her ikisinin de kuvvetle pozitif olduğuna dikkat ediniz. II. ve III. derivasyonların eksenlerine bu potansiyelleri işaretleyip, kalbin ortalama QRS vektörü için vektöryel çözümleme yaparsak, bu erken kasılmanın vektörünün negatif ucunun (odak) kalbin tabanında olduğunu, pozitif ucunun ise apekse doğru olduğunu buluruz. Bu nedenle, kalbin bu erken kasılma sırasında depolarize olan ilk kısmı ventriküllerin tabanına yakındır. Dolayısıyla da burası ektopik odağın yeridir.

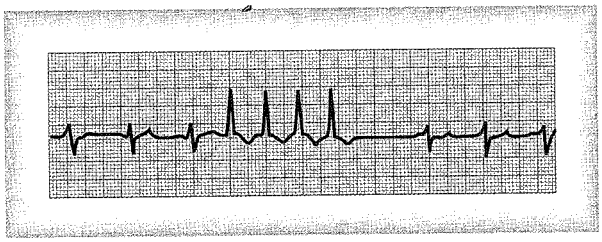
Paroksismal Taşikardi

Atriyumlar, Purkinje sistemi ve ventriküller dahil olmak üzere, kalbin herhangi bir yerindeki bir bozukluk, bazen kalpte her yöne doğru yayılan hızlı, ritmik uyarıların ateşlenmesine neden olabilir. Bu durumun en sık nedeninin, bölgesel olarak tekrarlayan kendi kendine uyarılma-



ŞEKİL 13-12

Atriyum kaynaklı paroksismal taşikardi. Başlangıç kaydın ortasındadır (I. derivasyon).



ŞEKİL 13-13

Ventrikül kaynaklı paroksismal taşikardi (III. derivasyon).

lara yol açan yeniden-girişin döngüsel hareketi olduğuna inanılmaktadır. Ritmi hızlı olduğu için, bu yeni odak kalbin uyarı odağı haline gelir.

"Paroksismal" terimi aniden başlayan ve birkaç saniye, birkaç dakika, birkaç saat veya daha uzun süren nöbetler halinde, kalp hızının artmasını ifade eder. Nöbetler başladıkları gibi aniden son bulur ve uyarı odağı anında sinüs düğümüne geri döner.

Paroksismal taşikardi, çoğu zaman bir vagus refleksi başlatılarak durdurulabilir. Boynun karotid sinusları bölgesine basınç uygulanması bazen paroksizmi durdurabilecek kadar kuvvetli bir vagus refleksi başlatabilir. Çeşitli ilaçlar da kullanılabilir. Sıklıkla kullanılan kinidin ve lidokain'in her ikisinin de, aksiyon potansiyeli oluşurken kalp kası zarının sodyum geçirgenliğinde meydana gelen normal artışı baskılayıcı etkileri olduğundan, çoğu kez paroksismal nöbete neden olan odak noktanın ritmik ateşlemelerini kesebilirler.

Atriyum Kaynaklı Paroksismal Taşikardi

Şekil 13-12'deki elektrokardiyogram kaydının ortasında kalp atım hızının aniden artarak dakikada yaklaşık 95 atımdan yaklaşık 150 atıma çıktığı görülmektedir. Elektrokardiyogram dikkatle incelendiğinde, hızlı kalp atımı nöbeti sırasında, her QRS-T kompleksinden önce ters bir P dalgasının meydana geldiği ve bu P dalgasının kısmen bir önceki atıma ait normal T dalgasının üzerine eklendiği görülebilir. Bu durum paroksismal taşikardinin odağının atriyumda olduğunu gösterir. Fakat P dalgasının görünümü normal olmadığına göre, odak sinüs düğümüne yakın değildir.

A-V Düğüm Kaynaklı Paroksismal Taşikardi. Paroksismal taşikardi çoğu zaman A-V düğüm kaynaklı olağandışı bir ritimden kaynaklanır. Bu durum genellikle normal QRS-T kompleksine neden olur, fakat P dalgası ya tamamen yoktur veya gizlidir.

Her ikisi de *supraventriküler taşikardiler* adını alan, atriyum veya A-V düğüm kaynaklı paroksismal taşikardiler, genellikle genç ve sağlıklı kişilerde meydana gelir ve bu kişilerde taşikardi eğilimi ergenlikten sonra kaybolur. *Supraventriküler taşikardi* kişiyi genellikle çok korkutur ve nöbet sırasında güçsüzlüğe neden olabilir, fakat nöbetler nadiren kalıcı hasara neden olur.

Ventrikül Kaynaklı Paroksismal Taşikardi

Şekil 13-13'de tipik, kısa bir ventrikül kaynaklı taşikardi nöbeti görülmektedir. Ventrikül kaynaklı paroksismal taşikardinin elektrokardiyogramı, aralarında hiçbir normal atım olmaksızın birbirini izleyen bir dizi ventrikül kaynaklı erken vuru görünümündedir.

Ventrikül kaynaklı paroksismal taşikardinin genellikle ciddi bir durum olmasının iki nedeni vardır. Birincisi, ventriküllerde kayda değer bir iskemik hasar olmadıkça genellikle bu tür taşikardi meydana gelmez. İkincisi, ventrikül kaynaklı taşikardi sıklıkla *ölümcül bir durum olan ventrikül fibrilasyonuna neden olur*; çünkü bir sonraki bölümde tartışılacağı gibi, ventrikül kasını hızla ardı ardına uyarır.

Bazen kalp tedavisi ilacı olan *dijitalden* zehirlenme de ventrikül kaynaklı taşikardilere neden olan hassas odaklar oluşturur. Aksine, kalp kasının cevapsız dönemini uzatan ve uyarılma eşiğini yükselten *kinidin*, ventrikül kaynaklı taşikardiye neden olan hassas noktaları engellemek için kullanılabilir.

Ventrikül Fibrilasyonu

Bütün kalp aritmilerinin en ciddisi, 1-3 dakika içerisinde tedavi edilmediği takdirde hemen daima ölüme neden olan *ventrikül fibrilasyonudur*.

Ventrikül fibrilasyonu, ventrikül kası kütlesi içinde tehlikeli bir şekilde dolaşan kalp uyarılarının, ventrikül kasının önce bir bölümünü, daha sonra bir başka bölümünü ve daha sonra bir başkasını uyararak sonunda kendi kendilerini geri beslemeleri ve aynı ventrikül kasını tekrar tekrar durmadan yeniden uyarmalarına bağlıdır. Bu gerçekleştiği zaman ventrikül kasının pek çok küçük bölümü aynı anda kasılacak, eş miktarda pek çok bölümü de gevşeyecektir. Bu nedenle ventrikül kası asla kalbin normal pompalama döngüsünün gerektirdiği gibi toplu halde ve uyumlu olarak eş zamanda kasılmayacaktır. Dolayısıyla uyarı sinyallerinin yoğun olarak ventriküller boyunca hareket etmesine rağmen ventrikül boşlukları ne genişler ne de küçülür, fakat hiç veya önemsiz miktarlarda kan pompalayarak kısmen kasılı belirsiz bir evrede kalırlar. Dolayısıyla fibrilasyon başladıktan sonra beyin kan akımının durmasına bağlı olarak, 4-5 saniye içinde bilinç kaybı olur, birkaç dakika içinde de tüm vücudu kapsayan geri dönüşümü olmayan doku ölümü başlar.

Pek çok etken ventrikül fibrilasyonunu tetikleyebilir ve bir saniye önce normal bir kalp atımı gerçekleşen bir bireyde bir saniye sonra ventriküller fibrile olurlar. Fibrilasyonu başlatabilecek en önemli nedenler (1) kalbin ani elektriksel şoku ve (2) kalp kasının ya da özelleşmiş ileti sisteminin veya her ikisinin iskemisidir.

Yeniden-Giriş Olayı-Ventrikül Fibrilasyonunun Nedeni Olarak "Döngüsel Hareketler"

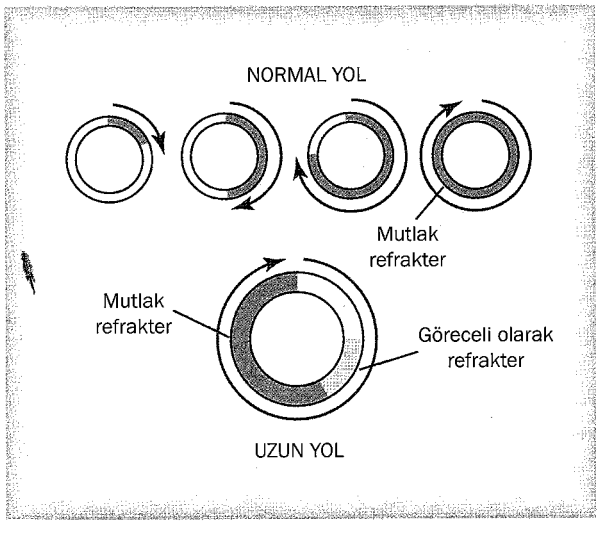
Normal bir kalp uyarısı normal bir kalpte ventriküllerin tamamına yayıldıktan sonra gidecek bir yeri kalmaz, çünkü bu anda bütün ventrikül kası refrakter dönemdedir ve uyarıyı artık iletemez. Dolayısıyla bu uyarı söner ve kalp atriyumdaki sinüs düğümünden doğacak yeni bir aksiyon potansiyelini beklemeye başlar.

Bazı durumlarda olaylar bu normal sıralama ile gerçekleşmez. Bu nedenle yeniden-girişe neden olup, ventrikül fibrilasyonunun döngüsel hareketlerini başlatabilen durumları daha detaylı olarak inceleyelim.

Şekil 13-14'te halka biçiminde kesilmiş birkaç küçük kalp kası şeridi görülmektedir. Böyle bir şerit saat 12 noktasında uyarının *tek yönde hareket edeceği şekilde uyarılırsa*, uyarı, saat 12 noktasına geri dönünceye kadar halka etrafında ilerleyecektir. İlk uyarılan kas lifleri hala refrakter dönemde iseler, refrakter kas ikinci bir uyarıyı iletmeyeceği için uyarı sönecektir. Bu uyarının halka etrafında harekete devam etmesine, yani uyarının daha önce uyarılmış kasa yeniden-girmesine neden olabilecek ve "döngüsel hareket" olarak bilinen üç değişik durum vardır.

Birincisi, *eğer halkanın etrafındaki yol çok uzunsa*, uyarı saat 12 noktasına geri dönünceye kadar, ilk uyarılan kas refrakter dönemden çıkacak ve uyarı halka etrafında tekrar tekrar dönmeye devam edecektir.

İkincisi, yolun uzunluğu sabit kalıp, *iletinin hızı yeterince yavaşlarsa*, uyarı saat 12 noktasına geri dönünceye kadar uzun zaman geçecektir. Bu sırada, ilk uyarılan kas refrakter dönemden çıkabilecek ve uyarı halka etrafında tekrar tekrar dönmeye devam edebilecektir.



ŞEKİL 13-14

Kısa yolda uyarının söndüğünü, uzun yolda ise sürekli iletildiğini gösteren döngüsel hareket.

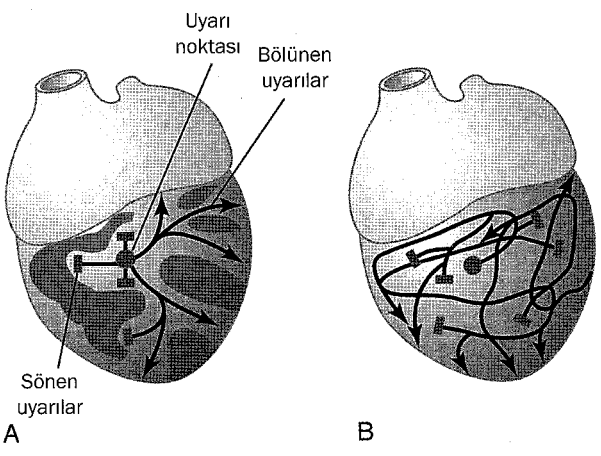
Üçüncüsü, *kasın refrakter dönemi büyük ölçüde kısalabilir*. Uyarı bu durumda da halka etrafında tekrar tekrar dönebilecektir.

Bu olayların hepsi, insan kalbinin değişik patolojik durumlarında meydana gelir. Bu durumlar şunlardır: (1) Yolun uzaması tipik olarak dilate kalplerde meydana gelir. (2) İleti hızının azalması çoğu zaman a) Purkinje sisteminin bloğuna, b) kas iskemisine, c) yüksek kan potasyum düzeylerine veya d) pek çok diğer etkene bağlıdır. (3) Refrakter dönemin kısalması çoğunlukla epinefrin gibi çeşitli ilaçlara bağlı olarak veya tekrarlayan elektrik uyarılardan sonra meydana gelir. Yeniden-giriş, pek çok kalp rahatsızlığında anormal kasılma biçimlerine veya sinüs düğümünün hız belirleyici etkisine uymayan anormal kalp ritimlerine neden olabilir.

Fibrilasyonun Zincirleme Tepkime Mekanizması

Ventrikül fibrilasyonunda, kalp kasında aynı anda farklı yönlere doğru yayılan pek çok ayrı ve küçük kasılma dalgaları görürüz. Fibrilasyonun yeniden-giren uyarıları, Şekil 13-14'te görüldüğü gibi bir halka etrafında hareket eden bir tek uyarıdan ibaret değildir; "zincir tepkimesi" görünümünde bir dizi dalga haline bozulmuşlardır. Fibrilasyondaki bu olayı açıklamanın en iyi yollarından biri, 60 devirli alternatif elektrik akımının neden olduğu elektrik şokunun fibrilasyonu nasıl başlattığını anlatmaktır.

60 Devirli Alternatif Akıma Bağlı Fibrilasyon. Şekil 13-15'teki kalp A'nın ventriküllerinin merkezi bir noktasına, uyarıcı bir elektrot aracılığı ile 60 devirli bir elektrik uyarısı uygulanmıştır. Elektriksel uyarının birinci döngüsü bir depolarizasyon dalgasının bütün yönlerde yayılmasına neden olarak, elektrot altındaki kasın tamamını cevapsız döneme sokar. Yaklaşık 0,25 saniye sonra, bu kasın bir kısmı cevapsız dönemden çıkmaya başlar. Kasın bazı bölümleri, diğer bölümlerden önce refrakter dönemden çı-



ŞEKİL 13-15

A. Cevapsız kas alanlarının bulunduğu bir kalpte fibrilasyonun başlaması; B. *Fibrilasyon yaratan uyarıların* fibrilasyondaki ventrikülde sürekli iletilmesi.

kar. Bu olaylar, kalp A üzerinde, uyarılabilir kalp kasını temsil eden alanlar daha açık renkte ve hala cevapsız (refrakter) olan kası temsil eden alanlar koyu renkte olacak şekilde gösterilmiştir. Elektrottan gelen 60 devirli yeni uyarılar, şimdi uyarıların her yönde değil fakat kalp boyunca yalnızca belirli yönlerde hareket etmesine neden olabilirler. Kalp A'daki bazı uyarılar, kısa bir mesafe ilerledikten sonra kalbin yanıtsız (refrakter) alanlarına ulaşır ve kesintiye uğrarlar. Diğer uyarılar ise, cevapsız alanların arasından geçerek, kasın uyarılabilir bölgelerinde harekete devam ederler. Bu anda, hepsi aynı anda meydana gelen ve fibrilasyon durumu ile sonuçlanan birkaç olay hızla, peşpeşe ortaya çıkar.

Birincisi, uyarıların bazı yönlerde kesintiye uğrarken diğer yönlerde başarıyla iletilmesi, yeniden-giren sinyallerin meydana gelmesi için gereken koşullardan birini sağlar. Yani, *bazı depolarizasyon dalgalarının kalp etrafında yalnız bazı yönlerde iletilmesine* neden olur.

İkincisi, kalbin hızla uyarılması, kalp kasında her ikisi de döngüsel hareketi hazırlayan iki değişikliğe neden olur: (1) Kalp kasında *ileti hızının yavaşlaması uyarılara* kalp etrafında hareket etmeleri için daha uzun süre sağlar. (2) *Kasın refrakter döneminin kısalması* uyarının daha önce uyarılmış kalp kasına normalden çok daha kısa bir süre içerisinde yeniden-girmesine olanak sağlar.

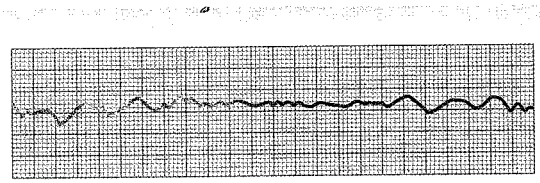
Üçüncüsü fibrilasyonun en önemli özelliklerinden biri, kalp A'da gösterildiği gibi, *uyarıların bölünmesidir*. Bir depolarizasyon dalgası kalbin refrakter bir alanına ulaştığı zaman, bu alanın her iki yanından dolanarak ilerler. Böylece bir tek uyarıdan iki uyarı meydana gelir. Diğer bir refrakter alana ulaştıkları zaman bunların her biri de bölünerek iki yeni uyarı daha oluştururlar. Bu şekilde, aynı anda pek çok yönde hareket eden pek çok küçük depolarizasyon dalgası meydana gelene kadar *zincirleme tepkimeler* ile, kalpte sürekli olarak pek çok yeni dalga oluşur. Dahası bu *düzensiz uyarı hareketinin uyarıların bir halka çizerek hareket etmesine neden olması ileti yolunu oldukça uzatır, ki bu da fibrilasyonu devam ettiren durumlardan biridir*. Kalpte aynı zamanda sürekli olarak düzensiz yerleşimli refrakter alanlar da oluşur.

Kısır bir döngünün başladığını kolaylıkla görebiliriz: Daha fazla uyarı meydana gelir, bunlar daha fazla refrakter kas alanlarına, refrakter alanlar ise uyarıların daha çok bölünmesine neden olurlar. Dolayısıyla, kalp kasının herhangi bir alanı refrakter dönemden çıkar çıkmaz, bu alana yeniden-girecek bir uyarı çoktan hazırdır.

Şekil 13-15'teki kalp B, fibrilasyonun son evresini göstermektedir. Burada her yönde hareket eden pek çok uyarı görülebilir. Bunların bazıları bölünerek uyarı sayısını arttırır, bazıları da refrakter alanlarda söner. Gerçekte, bu duyarlı dönemde uygulanacak tek bir elektriksel şok sıklıkla kasın refrakter alanlarının etrafında çeşitli yönlerdedağılabilecek ve fibrilasyona yol açacak garip uyarı şekillerine neden olabilir.

Ventrikül Fibrilasyonunda Elektrokardiyogram

Ventrikül fibrilasyonunun elektrokardiyogramı Şekil 13-16'da görüldüğü gibi çok değişik bir biçimdedir ve



ŞEKİL 13-16

Ventrikül fibrilasyonu (II. derivasyon).

düzenli herhagi bir ritme benzemez. Ventrikül fibrilasyonunun ilk birkaç saniyelik evresinde nispeten daha büyük kas kütleleri aynı anda kasılır ve elektrokardiyogramda kaba, düzensiz dalgalara neden olurlar. Yalnızca birkaç saniye sonra ventriküllerin kaba kasılmaları kaybolur ve elektrokardiyogram düşük voltajlı ve son derece düzensiz dalgalar çizmeye başlar. Dolayısıyla,ventrikül fibrilasyonu için elektrokardiyografide tekrarlayan bir düzen tanımlanamaz. Bunun yerine, ventrikül kasının 30-50 kadar farklı küçük kısımları aynı anda kasılır ve elektrokardiyografi potansiyellerinde sürekli olarak ani değişiklikler meydana gelir. Çünkü kalpteki akımlar önce bir yönde, daha sonra ise bir başka yönde hareket eder, belli bir döngüyü nadiren tekrarlarlar.

Ventrikül fibrilasyonu ilk başladığı zaman yaklaşık 0,5 milivolt olan elektrokardiyogramdaki dalgaların voltajı, hızla zayıflayarak 20 ila 30 saniye sonra genellikle sadece 0,2 ile 0,3 milivolt olur. Ventrikül fibrilasyonun başlangıcındaki 10 dakika veya daha uzun bir süre esnasında, 0,1 milivolt gibi çok düşük voltajlar veya daha azı kaydedilebilir. Daha önce de belirtildiği üzere, ventrikül fibrilasyonu esnasında kan pompalanamadığından, bu durum kalbe anında elektroşok verilmesi gibi etkili bir tedavi ile durdurulmadığı takdirde, ventrikül fibrilasyonu ölümcüldür. Elektroşok bir sonraki bölümde anlatılmıştır.

Ventriküllerin Elektroşok ile Defibrilasyonu

Ventriküllere doğrudan uygulanan zayıf bir değişken-akım voltajı ventrikülleri daima fibrilasyona soksa da, ventriküllerden kısa bir süre için geçirilen kuvvetli bir elektrik akımı, ventrikül kasının tamamını aynı anda refrakter döneme sokarak fibrilasyonu durdurabilir. Bu amaçla kalbin iki yanına yerleştirilen büyük elektrotlardan yoğun bir akım geçirilir. Bu akım ventrikül liflerinin çoğuna ulaşarak ventriküllerin bütün bölümlerini aynı anda uyarır ve refrakter hale getirir. Bütün aksiyon potansiyelleri durur ve kalp 3 ila 5 saniye sessiz kalır, bundan sonra genellikle sinüs düğümünden veya bazen de kalbin uyarı odağı haline gelen başka kısımlarından gelen uyarılarla yeniden atmaya başlar. Fakat ventrikülleri fibrilasyona sokmuş olan yeniden-giriş odağı çoğu zaman varlığını sürdürür. Bu da fibrilasyonu derhal yeniden başlatabilir.

Elektrotlar kalbin iki yanına doğrudan yerleştirildiğinde, 0,1 saniye süreyle uygulanan 110 voltluk 60 devirli alternatif akım ile veya birkaç 1/1000 saniye sürey-

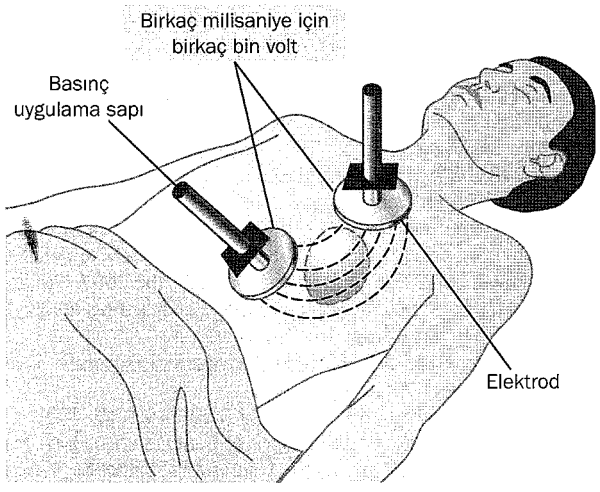
le uygulanan 1000 voltluk doğru akım ile genellikle fibrilasyon durdurulabilir. Elektrotlar Şekil 13-17'de görüldüğü gibi göğüs duvarına yerleştirildiği zaman, büyük bir elektrik kapasitörü birkaç bin volta kadar yüklendikten sonra kapasitörün elektrotlardan ve kalpten birkaç 1/1000 saniye içerisinde geçecek şekilde boşalması sağlanır. Laboratuvarımızda anestezi altındaki bir köpeğin kalbi göğüs duvarı üzerinden 130 kez defibrile edilmiş ve ardından köpek mükemmel şekilde normal yaşamını sürdürmüştü.

Defibrilasyona Yardım Amacıyla Kalbin Elle Pompalanması (Kardiyopulmoner Resusitasyon)

Kalp, fibrilasyon başladıktan sonra 1 dakika içinde defibrile edilmediği takdirde, sadece defibrilasyon ile yeniden canlanamayacak kadar zayıf düşer, çünkü koroner kan akımı ile beslenemez. Fakat kalbi önce el ile pompalayıp (aralıklı sıkıştırma) daha sonra defibrile ederek hayata döndürmek hâlâ mümkündür. Bu şekilde aorta küçük miktarlarda kan gönderilerek koroner kan akımı başlatılabilir. Çoğunlukla, bundan birkaç dakika sonra elektriksel defibrilasyon mümkün olur. Gerçekten de fibrile olmuş kalpler, başarıyla defibrile edilmeden önce, 90 dakika kadar uzun bir süre elle pompalanmıştır.

Göğüs kafesini açmaksızın kalbi pompalamanın bir yöntemi yapay solunum ile birlikte göğüs duvarına aralıklı olarak ve kuvvetli hamlelerle basınç uygulamaktır. Buna *kardiyopulmoner resusitasyon* veya basitçe KPR denilir.

Beyne 5 ila 8 dakikadan daha uzun süre ile kan akımı olmaması, genellikle kalıcı zihinsel bozukluklara ve hatta beyin dokusunun hasarına neden olur. Kalp hayata döndürülse bile, kişi beyin hasarının etkilerine bağlı olarak ölebilir veya kalıcı zihinsel bozukluk ile yaşayabilir.



SEKİL 13-17

Ventrikül fibrilasyonunun durdurulması için göğüse elektrik akımı uygulanması.

Atriyum Fibrilasyonu

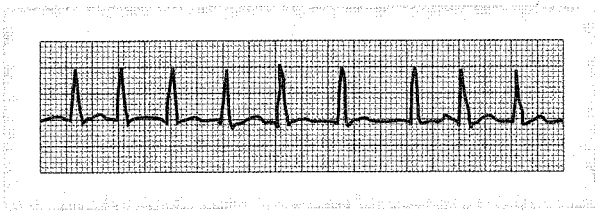
A-V demet bağlantısı dışında, atriyumun kas kütlesi ile ventrikülün kas kütlesinin birbirlerinden yalıtkan bir fibröz doku ile ayrıldıklarını hatırlayınız. Dolayısıyla ventrikül fibrilasyonu çoğu zaman atriyum fibrilasyonu olmaksızın gerçekleşir. Benzer şekilde, atriyum fibrilasyonu da çoğu zaman ventrikül fibrilasyonu olmaksızın gerçekleşir. (Bu durum Şekil 13-19'in sağında gösterilmiştir).

Olayın ventrikül kütlesi yerine sadece atriyum kası kütlesinde meydana gelmesi dışında, atriyum fibrilasyonunun işleyişi ventrikül fibrilasyonununki ile aynıdır. Atriyum fibrilasyonunun sık rastlanan bir nedeni atriyumun genişlemesidir. Genişleme, atriyumların ventriküllere yeterince boşalmasını engelleyen kalp kapağı hasarlarına veya atriyumlarda aşırı miktarda kan göllenmesine neden olan ventrikül yetmezliğine bağlıdır. Atriyum duvarlarının dilate olması ileti yolunun uzamasına ve yavaş iletiye neden olur. Bunların her ikisi de atriyum fibrilasyonuna zemin hazırlar.

Atriyumların Atriyum Fibrilasyonu Sırasındaki Pompalama Özellikleri. Ventriküllerin ventrikül fibrilasyonu sırasında kan pompalamamaları gibi, aynı nedenlerden dolayı atriyumlar da atriyum fibrilasyonu sırasında kan pompalamazlar. Dolayısıyla atriyumlar ventriküller için öncelikli pompalar olarak işe yaramaz hale gelirler. Bu durumda bile kan pasif olarak atriyumlardan geçip ventriküllere akar ve ventrikül pompasının etkinliği yalnızca yüzde 20 ila 30 oranında azalır. Dolayısıyla, ventrikül fibrilasyonunun ölümcül olmasına karşın, atriyum fibrilasyonu olan bir kişi kalbin pompalama etkinliğinin genelde azalmış olmasına rağmen aylarca ve hatta yıllarca yaşayabilir.

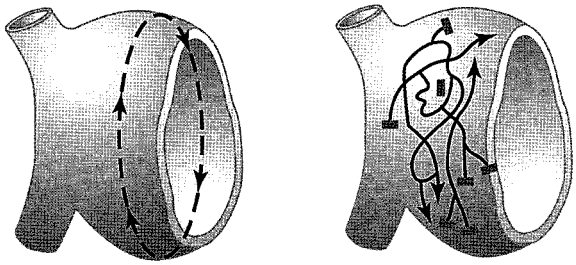
Atriyum Fibrilasyonunda Elektrokardiyogram. Atriyum fibrilasyonundaki elektrokardiyogram Şekil 13-18'de görülmektedir. Atriyum fibrilasyonu sırasında pek çok küçük depolarizasyon dalgası bütün yönlerde atriyumlara yayılır. Dalgalar zayıf olduğu ve belirli bir anda pek çoğu zıt polaritede olduğu için genellikle birbirlerini neredeyse tamamen nötralize ederler. Dolayısıyla elektrokardiyogramda ya atriyumdan gelen hiç bir P dalgası görülemez, ya da ince, yüksek frekanslı, çok düşük voltajlı dalgalar içeren bir kayıt yapılır. Diğer yandan ventriküllerde herhangi bir patoloji olmadığı takdirde QRS-T kompleksleri normaldir, fakat aşağıda belirtilen nedenlerle zamanlamaları düzensizdir.

Atriyum Fibrilasyonu Sırasında Ventrikül Ritminin Düzensizliği. Atriyumlar fibrilasyonda iken, uyarılar atriyum kasından A-V düğüme hızlı fakat aynı zamanda düzensiz olarak ulaşırlar. A-V düğüm bir uyarıdan sonra 0,35 saniye geç-



SEKİL 13-18

Atriyum fibrilasyonu (I. derivasyon). Görülebilen dalgalar, venriküllerin QRS ve T dalgalarıdır.



Atriyum flatteri Atriyum fibrilasyonu

ŞEKİL 13-19

Atriyum flatteri ve fibrilasyonunda uyarıların yolları.

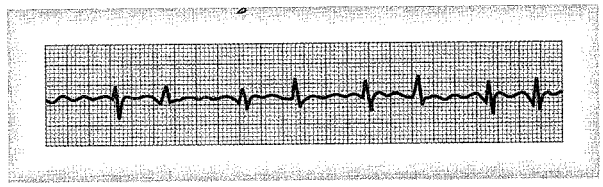
meden ikinci bir uyarıyı geçirmeyeceği için, iki ventrikül kasılması arasında en azından 0,35 saniye olmalıdır. Buna ek olarak, düzensiz fibrilasyon yapıcı uyarılardan birinin A-V düğüme ulaşması için de 0 ila 0,6 saniye arasında değişen bir süreye gerek vardır. Bu nedenle ardışık iki ventrikül kasılması arasındaki süre en az yaklaşık 0,35 saniye ile en fazla yaklaşık 0,95 saniye arasında değişir. Bu da oldukça düzensiz kalp atımlarına neden olur. Gerçekte bu düzensizlik, Şekil 13-18'deki elektrokardiyogramda değişken aralıklardaki kalp atımlarıyla gösterildiği gibi, durumun teşhisinde kullanılan klinik bulgulardan biridir. Ayrıca atriyumlardaki fibrilasyon yapıcı uyarıların hızı yüksek olduğu için, ventriküllerin hızı da yüksek olur, ve genellikle dakikada 125 ile 150 atım arasındadır.

Atriyum Fibrilasyonunun Elektroşokla Tedavisi. Ventrikül fibrilasyonunun elektroşok yolu ile normal ritme geri döndürülebileceği gibi, atriyum fibrilasyonu da elektroşokla döndürülebilir. Yöntem ventrikülün döndürülmesi ile tamamen aynıdır. Tek bir kuvvetli elektrik şokunun atriyumlardan geçirilmesi ile kalbin tamamı birkaç saniye için cevapsız döneme sokulur. Eğer *kalp başarabilirse* genellikle normal bir ritim başlar.

Atriyum Flatteri

Atriyum flatteri, döngüsel hareketin atriyumlarda neden olduğu diğer bir durumdur. Atriyum fibrilasyonundan farkı, elektriksel sinyalin bir tek büyük dalga halinde ve daima tek yönde atriyumun kas kütlesi etrafında, Şekil 13-19'un solunda gösterildiği gibi, tekrar tekrar hareket etmesidir. Atriyum flatterleri atriyumların genellikle dakikada 200 ile 350 atım arasındaki yüksek bir hızla kasılmalarına neden olur. Fakat atriyumların bir tarafı kasılırken diğer tarafı gevşediği için atriyumların pompaladığı kanın miktarı düşüktür. Dahası, sinyaller A-V düğüme hepsinin geçemeyeceği kadar çok hızla ulaşırlar. Çünkü A-V düğümün ve A-V demetin cevapsız dönemi atriyum sinyallerinin yalnızca bir kısmını geçirecek kadar uzundur. Dolayısıyla ventriküllerin her bir atımına karşılık atriyumlarda iki veya üç atım gerçekleşir.

Atriyum flatterinin tipik elektrokardiyogramı Şekil 13-20'de görülmektedir. Kas kütleleri kısmen uyumlu kasıldıkları için P dalgaları kuvvetlidir. Ancak, kayıtta atriyumların her iki veya üç atımı için sadece bir P dalgasını bir QRS-T kompleksinin izlediğine ve 2:1 ve 3:1 ritminin oluştuğuna dikkat ediniz.



ŞEKİL 13-20

Atriyum flatteri-2:1 ve 3:1 atriyum-ventrikül ritmi (I. derivasyon)

Kalp Durması

Kalbin ritim ve ileti sisteminin son ciddi bozukluğu *kalbin durmasıdır*. Bu, kalpteki bütün elektriksel kontrol sinyallerinin durmasına bağlıdır. Bu durumda, kendiliğinden oluşan hiçbir ritm kalmaz.

Kalp durması, özellikle *derin anestezi sırasında* hastaların yetersiz solunum nedeniyle ciddi hipoksiye girmelerine bağlı olarak meydana gelebilir. Hipoksi kas liflerinin ve ileti liflerinin, zarlarının iki yanındaki normal elektrolit yoğunluk farklarını korumalarını engeller. Bu da liflerin uyarılabilirliğini, kendiliğinden oluşan ritimlerini yok edecek kadar etkileyebilir.

Anesteziye bağlı kalp durması durumlarının çoğunda normal bir kalp ritminin yeniden sağlanması için uzun (dakikalar hatta saatlerce) süreli kardiyopulmoner resusitasyon oldukça başarılıdır. Bazı hastalarda ağır bir miyokard hastalığı kalıcı veya yarı kalıcı kalp durmasına neden olarak, ani ölüme yol açabilir. Çoğu vakada *implante edilmiş elektronik bir uyarı odağından* sağlanan ritmik elektriksel uyarılar hastaları aylar, hatta yıllarca hayatta tutmak için başarıyla kullanılmıştır.

Kaynaklar

Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM: What clinicians should know about the QT interval. JAMA 289:2120, 2003.

Armoundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD: Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. J Am Coll Cardiol 40:207, 2002.

Bigi R, Cortigiani L, Desideri A: Exercise electrocardiography after acute coronary syndromes: still the first testing modality? Clin Cardiol 26:390, 2003.

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, ve ark.: ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr 16:1091, 2003.

Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia. Circulation 108:1263, 2003.

Falk RH: Atrial fibrillation. N Engl J Med 344:1067, 2001.

Frenneaux MP: Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. Heart 90:1248, 2004.

Greenland P, Gaziano JM: Clinical practice: selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. N Engl J Med 349:465, 2003.

Hurst JW: Current status of clinical electrocardiography with suggestions for the improvement of the interpretive process. Am J Cardiol 92:1072, 2003.

Jalife J: Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. Annu Rev Physiol 62:25, 2000.

Lee TH, Boucher CA: Clinical practice: Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2001 344:1840, 2001.

Lehmann MH, Morady F.: QT interval: metric for cardiac prognosis? Am J Med 115:732, 2003.

Levy S: Pharmacologic management of atrial fibrillation: current therapeutic strategies. Am Heart J 141(2 Suppl):S15, 2001.

Marban E: The surprising role of vascular K(ATP) channels in vasospastic angina. J Clin Invest 110:153, 2002.

Maron BJ: Sudden death in young athletes. N Engl J Med 349 :1064, 2003.

Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 415:219, 2002.

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004.

Swynghedauw B, Baillard C, Milliez P: The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy. J Mol Med 81:336, 2003.

Topol EJ: A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 41(4 Suppl S):S123, 2003.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 349:2128, 2003.

Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR: Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. J Am Coll Cardiol 42:401, 2003.

Zimetbaum PJ, Josephson ME: Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 348:933, 2003.

Zipes DP, Jalife J: cardiac Electrophysiology, 3rd ed. Philadelphia: WB saunders, 1999.

Dolaşım

14. Dolaşım Sistemi; Basınç, Akım ve Direncin Tıbbi Fiziği

15. Damarların Gerilebilme Yeteneği, Arteryel ve Venöz Sistemlerin İşlevleri

16. Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, İnterstisyel Sıvı ve Lenf Akımı

17. Kan Akımının Dokular Tarafından Yerel ve Hümoral Kontrolü

18. Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi ve Arteryel Basıncın Hızlı Kontrolü

19. Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesi ve Hipertansiyonda Böbreklerin Baskın Rolü: Basınç Kontrolünde Entegre Sistem

20. Kalp Debisi, Venöz Dönüş ve Bunların Düzenlenmeleri

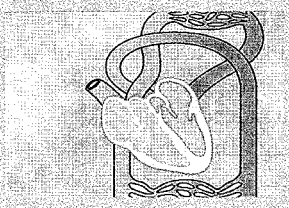
21. Egzersizde Kas Kan Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı

22. Kalp Yetmezliği

23. Kalp Kapakları ve Kalp Sesleri; Kapak Bozuklukları ve Doğumsal Kalp Hastalıklarının Dinamiği

24. Dolaşım Şoku ve Şok Tedavisinin Fizyolojisi

Dolaşım Sistemi; Basınç, Akım ve Direncin Tıbbi Fiziği



Dolaşımın görevi, besinleri vücut dokularına taşımak, artık maddeleri uzaklaştırmak, hormonları vücudun bir bölümünden diğerine taşımak ve genel olarak en uygun yaşam koşullarını sağlamak ve hücre işlevleri için vücudun tüm doku sıvılarında uygun çevre koşullarını sürdürmek suretiyle vücut dokularının gereksinimlerini karşılamaktır.

Çoğu dokulardaki kan akımının hızı, dokuların besin ihtiyacını karşılayacak şekilde düzenlenir. Kalp ve dolaşım sistemi ise dokulara gerekli kan akımını sağlamak için gerekli olan kayp debisini ve arteryal kan basıncını sağlacak şekilde kontrol edilirler. Kan hacmini ve kan akımını kontrol eden mekanizmalar nelerdir ve bunların dolaşım sisteminin diğer fonksiyonları ile ilişkisi nedir? Bunlar, bazı konular ve dolaşım sisteminin bu bölümünde tartışacağımız sorulardır.

Dolaşımın Fiziksel Özellikleri

Dolaşım sistemi, Şekil 14-1'de gösterildiği gibi, *sistemik dolaşım* ve *pulmoner dolaşım* olmak üzere iki bölümde incelenir. Sistemik dolaşım akciğerler dışındaki bütün vücut dokularının kan ihtiyacını karşıladığı için, *büyük dolaşım* ya da *periferik dolaşım* diye de bilinir.

Dolaşım Sisteminin Fonksiyonel Bölümleri. Dolaşım sistemi fonksiyonlarının ayrıntılarını tartışmadan önce dolaşımın herbir bölümünün rolünün anlaşılması önemlidir.

Arterlerin fonksiyonu, kanı dokulara *yüksek basınç altında* taşımaktır. Bu nedenle arterler, güçlü bir damar çeperine sahiptirler ve kan arterlerde hızlı akar.

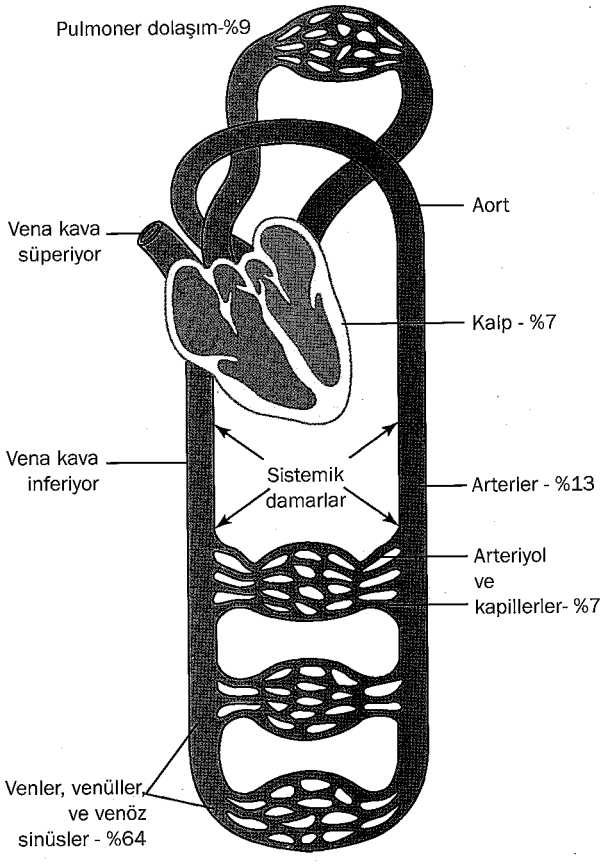
Arteriyoller, arteriyel sistemin son küçük dallarıdır ve içinden kanın kapillerlere gönderildiği *kontrol kapakları* olarak görev yaparlar. Arteriyol, kendisini tamamen kapayabilen ya da birkaç kat genişlemesine izin veren güçlü kas tabakası ile sarılmıştır. Böylece dokuların ihtiyacına cevap olarak her doku bölgesinde kapillerlere geçen kan akımını arteriyol büyük ölçüde değiştirebilir.

Kapillerlerin görevi sıvı, besin maddeleri, elektrolitler, hormonlar ve diğer maddelerin kan ile interstisyel sıvı arasında değişimini sağlamaktır. Bu göreve uygun olarak, kapiller çeperi çok incedir ve çok sayıdaki *kapiller porlar* su ve küçük moleküllü maddelere geçirgendir.

Venüller, kapillerlerden gelen kanı toplarlar. Birleşerek daha büyük venleri oluştururlar.

Venler venüllerden kalbe dönen kan için taşıma kanalları olarak görev yaparlar, fakat bir başka önemli fonksiyonları da büyük bir kan deposu olarak hizmet görmektir. Venöz sistemdeki basınç çok düşük olduğu için, ven çeperleri incedir. Yine de daralma ya da gevşemelerini sağlayabilecek kadar kas içerirler, böylece dolaşım sisteminin gereksinimine göre fazla kanı az ya da çok miktarda depolayan, kontrol edilebilir bir depo olarak çalışırlar.

Dolaşım Sisteminin Değişik Bölümlerinde Kan Hacimleri. Şekil 14-1 dolaşım sisteminin genel şemasını ve toplam kan hacminin yüzdesi olarak dolaşımın temel bö-



ŞEKİL 14-1

Dolaşım sisteminin değişik bölümlerinde kan hacminin toplam hacmin yüzdesi olarak dağılımı.

lümlerindeki dağılımını göstermektedir. Örneğin, vücuttaki tüm kanın %84'ü sistemik dolaşımda, %16'sı ise akciğer ve kalpte bulunur. Sistemik dolaşımında bulunan %84'ün %64'ü venlerde, %13'ü arterlerde, %7'si sistemik arteriyol ve kapillerlerde bulunur. Kalp kanın %7'sini, pulmoner damarlar %9'unu içerir.

En şaşırtıcı olanı, kapillerlerdeki kan hacminin düşük oluşudur. Yine de sistemik dolaşımın en önemli işlevi olan, maddelerin kan ile dokular arasındaki iki yönde difüzyonu burada gerçekleşmektedir. Bu işlev, ayrıntılı olarak Bölüm 16'da tartışılmıştır.

Enine Kesit Alanları ve Kan Akımının Hızı. Çeşitli tiplerdeki *sistemik damarların* yanyana konulduğu düşünülürse, bunların yaklaşık enine kesit alanları şöyle olacaktır:

Damar	Enine kesit alanı (cm^2)
Aort	2,5
Küçük arterler	20
Arteriyoller	40
Kapillerler	2500
Venüller	250
Küçük venler	80
Vena kavalar	8

Venlerin kesit alanının arterlerinkinden daha büyük olduğuna özellikle dikkat ediniz; kendi çaplarındaki arterlerin ortalama yaklaşık dört katı kadar kesit alanları olduğu görülmektedir. Bu, arteryel sisteme göre venöz sistemde ne kadar büyük bir kan deposu bulunduğunu açıklar.

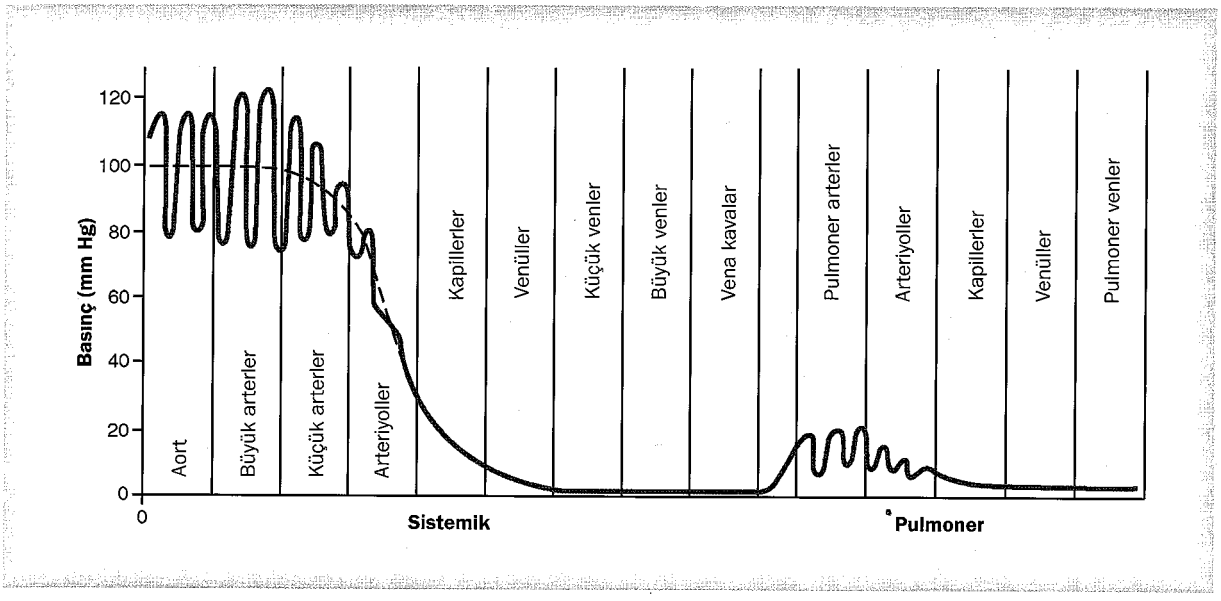
Dolaşım sisteminin her segmentinden her dakikada aynı miktarda kan akışı olması gerektiğine göre, kan akım hızı, enine kesit alanı ile ters orantılıdır. Böylece, dinlenim esnasında hız, aortta 33 cm/sn, fakat kapillerlerde bunun 1/1000 kadarı, ya da yaklaşık 0,3 mm/saniyedir. Bununla beraber, kapillerlerin uzunlukları sadece 0,3 -1 mm kadar olduğundan, kan kapillerlerde sadece 1 ile 3 saniye kadar kalır. Kapiller çeperi boyunca gerçekleşen besin maddeleri ve elektrolitlerin bütün difüzyonunun bu kadar kısa zamanda parçasında tamamlanması, şaşırtıcıdır.

Dolaşım Sisteminin Çeşitli Bölümlerinde Basınçlar. Kalp, kanı sürekli olarak aorta pompaladığı için, aorttaki basınç yaklaşık ortalama 100 mmHg gibi yüksek bir değerdedir. Diğer yandan, kalbin pompalama etkinliği pulsatil olduğundan, Şekil 14-2'nin solunda görüldüğü gibi, arteryel basınç, 120mmHg'lik *sistolik* ve 80 mmHg'lik *diyastolik basınç* arasında değişir.

Kan *sistemik dolaşımda* ilerledikçe basıncı giderek düşer ve kalbin sağ atriyumuna boşaldığı vena kavaların sonuna ulaşıldığında yaklaşık 0 mmHg olur.

Sistemik kapillerlerdeki basınç, arteriyoler uçta 35 mmHg'lik yüksek bir basınçtan, venöz uçtaki 10 mmHg'lik düşük bir basınca kadar değişir, fakat damar yatağının büyük bir bölümündeki ortalama "fonksiyonel" basınç, yaklaşık 17 mmHg'dır. Bu basınç, kapiller porlarından çok küçük miktarda plazma sızmasına neden olacak kadar düşük olduğu halde, besinler kolaylıkla doku hücrelerine *difüze* olabilirler.

Şekil 14-2'nin sağında, *pulmoner dolaşımın* farklı bölümlerindeki basınçlar ayrı ayrı gösterilmiştir. Pulmoner arterlerde basınç, aortada olduğu gibi, pulsasyonludur, fakat basınç düzeyi, oldukça düşüktür. *Pulmoner arter sistolik basıncı* yaklaşık 25 mmHg, *diyastolik basınç* yaklaşık 8 mmHg, ortalama pulmoner arteryel basınç ise sadece 16 mmHg'dır. Pulmoner kapiller basınç ortalama 7 mmHg'dir. Yine de, bir dakikada akciğerlerden geçen kan akımı sistemik dolaşımdan geçen miktar ile aynıdır. Pulmoner kapillerdeki kanın, pulmoner alveollerdeki oksijen ve diğer gazlarla karşılaşacağı ve kanın kalbe dönmeden önce ulaşması gereken



ŞEKİL 14-2

Yatay durumda uzanan bir bireyde dolaşım sisteminin çeşitli bölümlerinde kan basınçları.

mesafe kısa olduğu için, pulmoner sistemdeki düşük basınç, akciğerlerin ihtiyacına uygundur.

Dolaşım Fonksiyonunun Temel Teorisi

Dolaşımın fonksiyonunun ayrıntıları karmaşık olmakla birlikte, sistemin bütün işlevlerinin temelinde üç ana ilke bulunur:

1. **Vücuttaki Bütün Dokuların Kan Akımı, Daima Doku İhtiyaçlarına Göre Hassas Biçimde Kontrol Edilir.** Dokular aktif ise, istirahattekinden daha fazla, bazen istirahat düzeyinin 20-30 katı kan akımına ihtiyaçları vardır. Fakat kalp, normalde debisini dinlenim durumundakine göre 4-7 kattan fazla artıramaz. Böylece, belirli bir dokunun, kan akımı artışına ihtiyacı olduğunda, vücudun bütün dokularında kan akımını artırmak mümkün değildir. Bunun yerine, her dokunun mikro-damarları sürekli olarak dokunun gereksinimlerini, oksijen ve besinlerin yeterli olup olmadığını ve karbon dioksit ve diğer artık maddelerin birikip birikmediğini kontrol ederler. Bunlar, sırası ile lokal kan damarlarını etkilerler, dilatasyon ya da konstriksiyon oluşturarak lokal kan akımını doku aktivitesi için gerekli düzeyde tutarlar. Ayrıca dolaşımın sinirsel kontrolü de doku kan akımı kontrolüne bir takım ek özellikler kazandırır.
2. **Kalp Debisi Daha çok, Lokal Doku Akımlarının Tümü Tarafından Kontrol Edilir.** Kan bir dokudan geçtikten sonra venler yolu ile hemen kalbe döner. Kalp, kendisine gelen bu artmış kan akımına cevap olarak, hemen hemen tamamını geldiği yerdeki arterlere geri pompalar. Bu anlamda, kalp dokuların ihtiyacına cevap veren otomatik bir sistem olarak çalışır. Bununla beraber kalp, bu görevinde tam yeterli değildir. Bu nedenle kalbin sıklıkla, gerekli miktarda kan pompalamasını sağlamak için özel sinir sinyalleri şeklinde yardıma gereksinimi vardır.
3. **Arteryel Basınç, Genellikle Lokal Akım Kontrolü ya da Kalp Debisi Kontrolü Mekanizmalarından Bağımsız Olarak Düzenlenir.** Dolaşım sistemi, arteryel basıncı düzenleyen yaygın bir sistemle donatılmıştır. Örneğin: Eğer herhangi bir zamanda basınç 100 mmHg'lik normal ortalama seviyenin altına düşerse, sinirsel refleksler, basıncı önceki normal değerine yükseltmek için saniyeler içinde, bir seri dolaşım değişikliğine neden olur. Bu sinirsel sinyaller ile, özellikle (a) kalbin pompalama gücü artırılır, (b) kalbe daha fazla kan sağlamak için büyük venöz depoların kasılması sağlanır ve (c) tüm vücuttaki arteriyollerin çoğu, arteryel basıncı artırmak üzere büyük arterlerde daha fazla kan birikmesi için genel daralma gösterir. Sonra, daha uzun dönemde, saatler ve günler içinde böbrekler, hem basıncı kontrol eden hormonları salgılamak, hem de kan hacmini düzenlemek yoluyla basınç kontrolünde önemli bir ek rol oynarlar.

Özet olarak, lokal dokuların gereksinimleri, dolaşım sistemi tarafından karşılanmaktadır. Bu bölümün kalan kısmında kan akımı düzenlenmesinin temel ayrıntıları ile, kalp debisi ve arteryel basıncın kontrolünü tartışmaya başlayacağız.

Basınç, Akım ve Direnç Arasındaki İlişkiler

Bir kan damarındaki akım, iki faktör tarafından belirlenir: (1) damarın iki ucu arasındaki *basınç farkı* (damar "basınç gradyanı" da denir) ki bu, kanı damarda iten kuvvettir, (2) *damar direnci* denilen, damar boyunca kan akımına karşı oluşan direnç. Şekil 14-3 dolaşım sisteminin herhangi bir yerindeki bir kan damarı üzerinde bu ilişkileri gösteriyor.

P_1 damarın başlangıcındaki basıncı gösteriyor. Diğer uçtaki basınç, P_2 dir. Direnç, akmakta olan kan ile damar içi endoteli arasında, damarın bütün iç yüzeyi boyunca oluşan sürtünme sonucu ortaya çıkar. Damar içindeki akım, *Ohm yasası* olarak adlandırılan aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

Burada F kan akımı, ΔP damarın iki ucu arasındaki basınç farkı (P_1-P_2), R dirençtir. Bu formül kan akımının basınç farkı ile doğru, fakat direnç ile ters orantılı olduğunu gösterir.

Akım hızını damardaki mutlak basıncın değil, damarın iki ucu arasındaki basınç *farkının* belirlediğine dikkat ediniz. Örneğin, segmentin iki ucunda da basınç 100 mmHg ise, iki uç arasında basınç farkı olmadığı takdirde, 100 mmHg basınca rağmen akım olmayacaktır.

Ohm yasası, denklem 1'de gösterildiği gibi, okuyucunun dolaşım hemodinamiğini anlaması için gerekli olan en önemli ilişkileri ifade eder. Bu formulün çok büyük önemi nedeni ile, okuyucunun formulün diğer cebirsel şekillerini de hatırdan çıkarmaması gerekir:

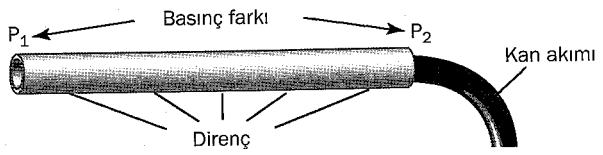
$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

Kan Akımı

Kan akımı deyimi basitçe, dolaşımın belirli bir noktasından belirli bir zaman içinde geçen kan miktarı anlamına gelir. Genellikle kan akımı *dakikada mililitre* ya da *dakikada litre* biçiminde belirtilirse de, saniyede mililitre ya da başka bir akım birimi ile de ifade edilebilir.

İstirahat halindeki erişkin bir insanda tüm dolaşımdaki kan akımı yaklaşık dakikada 5000 ml kadardır. Bu, bir dakikada kalp tarafından aorta pompalanan kan miktarını belirttiği için, *kalp debisi* adını alır.



ŞEKİL 14-3

Basınç, direnç ve kan akımı arasındaki ilişki.

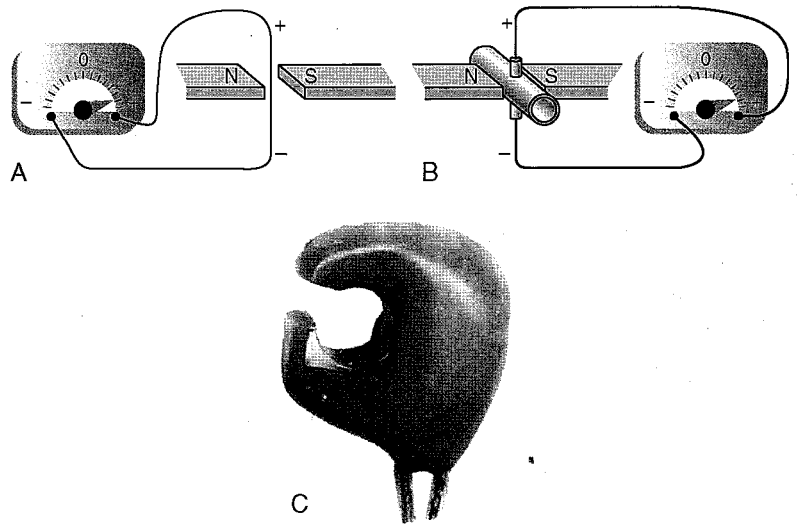
Kan Akımını Ölçme Yöntemleri. Akımı ölçmek için, birçok mekanik ve mekanoelektrik araçlar seri olarak bir kan damarına sokulabilir ya da bazı örneklerde, damarın dışına uygulanabilir. Bunlara *akımölçerler* denilir.

Elektromanyetik Akımölçer. Damarı açmadan kan akımını ölçebilen aletlerin en önemlilerinden biri, elektromanyetik akımölçer olup, çalışma prensibi Şekil 14- 4'te gösterilmiştir. Şekil 14-4*A* bir manyetik alanda çapraz şekilde hızla hareket eden bir telde elektromotif kuvvetin (elektrik voltajının) oluşumunu göstermektedir. Bu, elektrik jeneratöründe elektrik üretiminin çok iyi bilinen bir ilkesidir. Şekil 14-*B*'de aynı ilkenin manyetik alanda hareket eden kanda elektromotor kuvvetin üretimine uygulanışı görülmektedir. Burada bir kan damarı kuvvetli bir mıknatısın kutupları arasına yerleştirilir ve elektrotlar damarın iki tarafına, manyetik alan çizgilerine dik olarak konur. Kan damardan aktığı zaman, iki elektrot arasında kan akım hızı ile orantılı olarak gelişen elektriksel voltaj uygun bir voltmetre ya da elektronik kayıt cihazı ile ölçülebilir. Şekil 14-4*C*'de büyük damarlarda kan akımını ölçmede kullanılan gerçek bir alet görülmektedir. Bu alet içinde, hem güçlü mıknatıs hem de elektrotlar bulunmaktadır.

Elektromanyetik akımölçerin özel bir üstünlüğü, akımda 1/100 saniyeden daha kısa bir zaman içinde gelişen değişimleri kaydedebilmesi, böylece sabit akım kadar, akımdaki pulsatil değişimleri de doğru kaydetmeye elverişli olmasıdır.

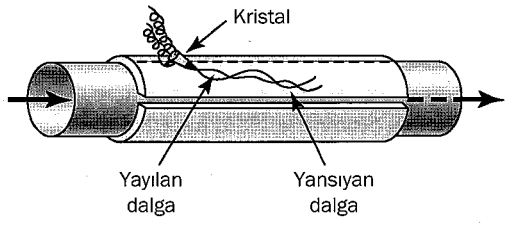
Ultrasonik Doppler Akımölçer. Elektromanyetik akımölçer ile aynı avantajların çoğuna sahip olan ve damara dışarıdan uygulanabilen diğer bir akımölçer Şekil 14-5'te gösterilen *ultrasonik Doppler akımölçer* cihazıdır. Bu cihazın duvarına küçük bir piezoelektrik kristal monte edilmiştir. Bu kristal uygun bir elektronik aygıta bağlanarak enerji verildiğinde, akım yönünde, kanın aktığı sürece saniyede birkaç milyon frekanslı bir ses iletir. Ses dalgalarının bir kısmı akan kan içindeki alyuvarlardan yansıyarak kristale geri döner. Bu yansıyan ultrases dalgaları, eritrositler kristalden uzaklaşmakta oldukları için, kristalin yaydıklarından daha düşük frekanslıdır. Buna Doppler etkisi denir. (Aynı etki düdük çalarak yaklaşan ve geçen bir tren sesinden de fark edilir. Duyulan düdük sesinin frekansı, tren yaklaşırken ani olarak düşer).

Şekil 14-5'deki akımölçerde çok yüksek frekanslı ses dalgaları belirli aralarla kesilerek, yansıyan dalgalar, kristalden elektronik bir alet yardımı ile büyütülerek alınır. Cihazın diğer bir bölümü yayılan ve yansıyan



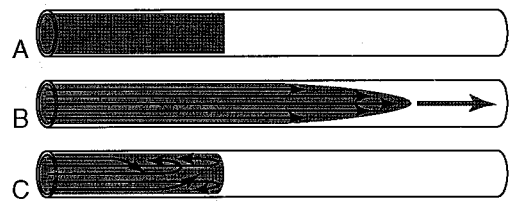
ŞEKİL 14-4

Elektromanyetik tipte bir akımölçer. *A*, Elektromanyetik alandaki bir telde elektromotor gücün gelişmesi. *B*, Kuvvetli bir manyetik alan içine yerleştirilen damardan kan akışı sırasında damara uygulanan elektrotlardan elektromotor gücün kaydedilmesi. *C*, Damara sürekli uygulanabilen modern bir elektromanyetik akımölçer ucu.



ŞEKİL 14-5

Ultrasonik Doppler akımölçer.



ŞEKİL 14-6

A: Akım başlamadan önce iki sıvı (biri kırmızı boyalı, diğeri renksiz), *B*, Akım başladıktan 1 saniye sonra aynı sıvılar. *C*. Düzensiz bir şekilde hareket eden sıvı bileşenleri ile türbülan akım.

dalgalar arasındaki frekans farkını tayin eder. Böylece kan akım hızı tayin edilir.

Elektromanyetik akımölçer gibi Doppler akım ölçer sabit akımdaki kadar iyi bir şekilde, hızlı pulsatil değişiklikleri de ölçmeye elverişlidir.

Damarlarda Kanın Laminer Akımı. Kanın uzun, düz bir damardan sabit bir hızla akışı düzgün bir akıştır. Bu akımda kan tabakaları çeperden aynı uzaklıkta akmaya devam eder. Aynı şekilde kanın orta bölümü de damarın merkezindeki yerini korur. Bu çeşit akıma *laminer* ya da *düzgün akım* denir. Bunun tersi olan *türbülan akımda*, aşağıda belirtileceği gibi, kan damarda her doğrultuda akarak damar içinde sürekli karışır.

Laminer Akım Esnasında Parabolik Hız Profili. Laminar akım meydana geldiği zaman, damarın merkezindeki akım hızı daha dış tabakalardakinden çok fazladır. Bu, Şekil 14-6'da gösterilen deney ile kanıtlanabilir. Şekil 14-*A*'daki damarın sol tarafına boya ile renklendirilmiş bir sıvı, sağ tarafına da renksiz bir sıvı konmuştur ve damarda akım yoktur. Sıvılar akıtıldığı zaman, 1 saniye sonra Şekil 14-6*B*'de görüldüğü gibi, iki sıvı arasında parabolik bir sınır çizgisi belirir. Damarın çeperine yakın sıvı kısmı hemen hiç hareket etmediği halde, çeperin az uzağındaki tabaka küçük bir mesafe katetmişken, ortadaki kısım daha uzağa hareket etmiştir. Bu etki, "kan akım hızının parabolik profili" olarak adlandırılır.

Parabolik profilin nedeni aşağıdaki gibidir: Damara değen tabakadaki sıvı molekülleri çeperle arasındaki

adhezyon kuvveti nedeni ile zor hareket ederler. Diğer molekül tabakası bunların üzerinden kayar. Üçüncü ikincinin, dördüncü üçüncünün üzerinden, sonraki öncekinin olmak üzere kayar. Bundan dolayı damarın ortasındaki sıvı hızlı hareket edebilir, çünkü orta bölümle damar duvarı arasında birçok kayan molekül tabakası vardır. Böylece, merkeze daha yakın tabakalar diğer tabakalardan giderek daha hızlı akabilir.

Bazı Özel Şartlarda Türbülan (Girdaplı) Kan Akımı. Kan akım hızı çok yüksek olduğunda, damardaki bir darlıktan geçtiğinde, keskin bir dönüş yaptığında ya da pürüzlü yüzey üzerinden geçtiğinde akım *türbülan* (girdaplı) olabilir, ya da düzenli bir akımdan çok, düzensiz bir akım şeklinde olabilir (bakınız Şekil 14-6*C*). Türbülan akımda kan, damar boyunca olduğu kadar, çapraz yönde de akımlar şeklinde girdaplar oluşturarak akar ve bunlara *eddy akımları* denir. Bunlar, hızlı akan bir ırmağın daraldığı yerde görülen girdaplara benzer.

Eddy akımları mevcut ise, damardaki kanın sürtünmesine çok fazla miktarda eddy akımlarının eklenmesi nedeniyle kan düzgün akımda olduğundan çok daha büyük bir dirençle karşılaşarak akacaktır.

Türbülan akım eğilimi aşağıdaki denklemde ifade edildiği gibi, kan akım hızı, kan damarının çapı ve kanın yoğunluğu ile doğru orantılı, kan viskozitesi ile ters orantılı olarak artar.

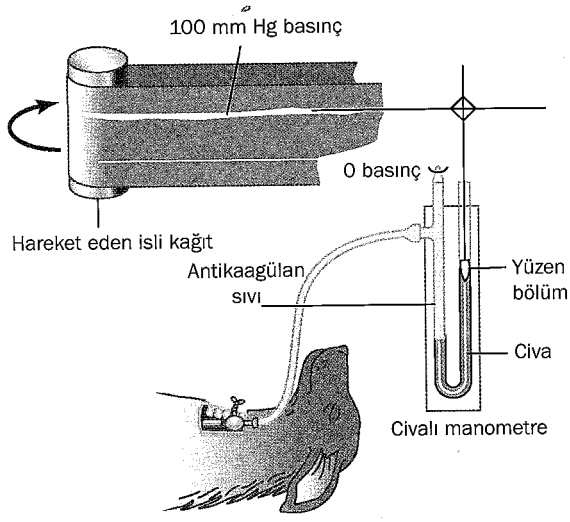
$$Re = \frac{V\,d\,p}{\eta}$$

Burada Re, *Reynolds sayısıdır* ve türbülans meydana gelebilme ölçüsüdür, v kan akımının ortalama hızıdır (santimetre/saniye), p yoğunluk ve η viskozite (pois cinsinden)'dir. Kanın viskozitesi normal olarak, 1/30 pois ve yoğunluk 1'den az büyüktür. Reynolds sayısı 200-400'ün üzerine çıktığında damarların bazı dallarında türbülan akım oluşacaktır, fakat damarın düzgün bölümleri boyunca sönecektir. Ancak Reynolds sayısı yaklaşık 2000'in üzerine çıktığında kıvrımsız, düzgün yüzeyli damarlarda bile daima türbülans oluşacaktır.

Vasküler sistemdeki akım için Reynolds sayısı büyük arterlerde 200-400'e yükselse bile sonuç olarak bu damarların dallarındaki akımda hemen hemen daima türbülans vardır. Aort ve pulmoner arterin proksimal bölümlerinde ventrikül ejeksiyonunun hızlı fazı esnasında Reynolds sayısı birkaç bine yükselebilir. Bu, proksimal aort ve pulmoner arterde önemli derecede türbülansa neden olur. Buralarda türbülansa neden olabilen birçok koşul mevcuttur: (1) yüksek kan akım hızı, (2) akımın pulsatil özelliği, (3) damar çapındaki ani değişiklik ve (4) geniş damar çapı. Bununla beraber, küçük damarlarda Reynolds sayısı hemen hemen hiçbir zaman türbülans oluşturacak kadar yükselmez.

Kan Basıncı

Standart Basınç Birimleri. Kan basıncı hemen daima milimetre civa (mmHg) ile belirtilir. Çünkü eskiden beri kan basıncının ölçümü için standart olarak (Şekil 14-7'de gösterilen) civalı manometreler kullanılmıştır. Gerçekten, *kan basıncı kanın damar çeperinin herhangi bir birim alanına uyguladığı basınç* demektir. Bir damarda basıncın 50 mmHg olduğu söylendiği zaman, bu, kanın uyguladığı kuvvetin bir civa sütununu yerçekimine karşı 50 mm'lik düzeye çıkarabileceği anlamına gelir. Eğer basınç 100 mm Hg ise civa sütununu 100 milimetre yukarıya çıkarabiliyor demektir.

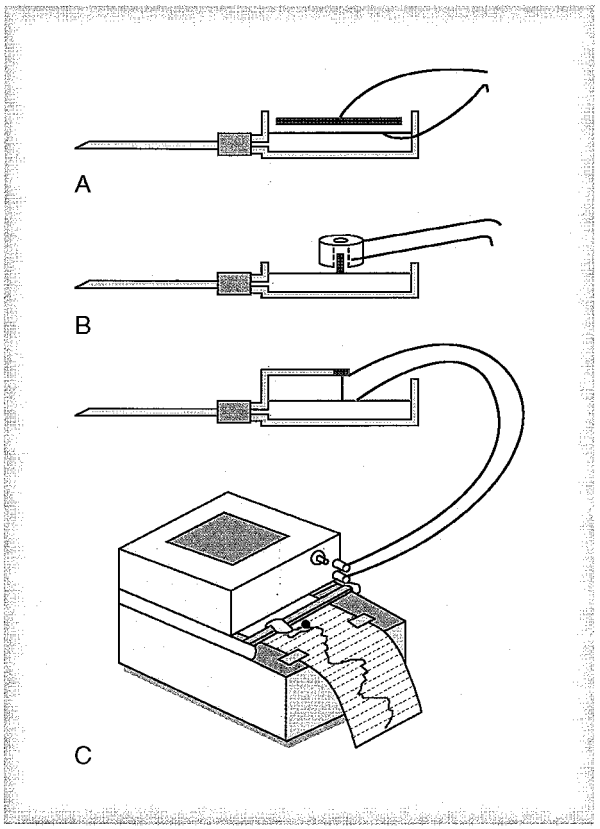


ŞEKİL 14-7

Civalı manometre ile arteryel basınç kaydı. Bu yöntem, fizyoloji tarihi boyunca kan basıncını kaydetmek için yukarıda gösterilen biçimde uygulanmıştır.

Bazen de basınç, *santimetre su (cm H_2O)* ile ölçülür. 10 cm su basıncı, su sütununu yer çekimine karşı 10 cm'ye çıkaran basınç demektir. *Bir milimetre civa basıncı 1,36 cm su basıncına eşdeğerdir.* Çünkü civanın özgül ağırlığı suyun 13,6 katı ve 1 santimetre, 1 milimetrenin 10 katıdır.

Kan Basıncı Ölçümünde Yüksek Duyarlıklı Yöntemler. Civalı manometredeki civanın eylemsizliği çok büyük olduğundan hızla inip çıkamaz. Bu nedenle, civalı manometreler sabit basınç düzeyini kaydetmek için mükemmel bir araç olduğu halde, her 2 -3 saniyede birden fazla oluşan, hızla gelişen siklik basınç değişikliklerine cevap veremez. Basınçtaki hızlı değişimleri kayıt etmek istendiğinde başka tipteki kaydediciler gerekmiştir. Şekil 14-8'de üç elektronik basınç *transdüserinin* (*çevirici*) temel prensipleri gösterilmiştir. Bunlar kan basıncını ve/veya basınçtaki hızlı değişiklikleri elektrik sinyallerine çevirerek, yüksek hızdaki elektrikli kaydedicilere kaydetmek için yaygın biçimde kullanılırlar. Transdüserlerin her birinde sıvı kamarasının bir duvarını oluşturan çok ince ve çok esnek bir metal zar bulunur. Bu sıvı kamarası, bir iğne ya da kateterle içindeki basınç ölçülecek damara bağlanır. Basınç yükseldiği zaman zar hafifçe dışarıya yükselir ve basınç düştüğü zaman dinlenim durumuna döner.



ŞEKİL 14-8

Hızlı değişen kan basınçlarını kayıt için kullanılan üç elektronik transdüser tipinin ilkeleri (metin içinde açıklanmıştır).

Şekil 14-8*A*'da, zarın üzerine, zarın santimetrenin birkaç yüzde biri kadar üstüne basit bir metal plak yerleştirilmiştir. Zar yükseldiği zaman plakaya yaklaşır, bu da ikisi arasındaki *elektriksel kapasitansı* artırır ve kapasitanstaki bu değişiklik uygun bir elektronik sistem kullanılarak kaydedilebilir.

Şekil 14-8*B*'de zarın üzerinde küçük bir demir parçası bulunmaktadır ve bu demir parçası yukarıda bulunan elektrikli tel bobinin içindeki boşluğun merkezine doğru hareket edebilir. Demirin bobinin içine doğru hareketi bobinin *indüktansını* artırır ve bu da elektronik olarak kaydedilebilir.

Son olarak Şekil 14-8*C*'de çok ince ve gergin bir rezistans teli zara bağlanmıştır. Bu tel çok fazla gerildiği zaman, direnci yükselir; daha az gerildiği zaman, direnci azalır. Bu değişiklikler de elektronik bir sistem aracılığı ile kaydedilebilir.

Bu yüksek derecede duyarlı kayıt sistemlerinin bazıları ile saniyede 500 kadar basınç değişikliği doğru biçimde kayıt edilmiştir. Yaygın olarak kullanılan kaydediciler, Şekil 14-8*C*'de gösterilen kayıt kağıtları kullanılarak saniyede 20 – 100 defalık hızlı basınç değişikliklerini kaydedebilirler.

Kan Akımına Direnç

Direnç Birimleri. Direnç kan damarlarındaki kan akışını engelleyen bir durumdur, fakat doğrudan ölçülmesini sağlayan bir yöntem yoktur. Bunun yerine, bu direnç, kan akımı ve damardaki iki nokta arasındaki basınç farkının ölçülmesinden hesaplanmalıdır. Eğer iki nokta arasındaki basınç farklılığı 1 mm Hg ve akım 1 ml /sn ise, direncin 1 *perifer direnci birimi PDB* olduğu söylenir.

Direncin SGS birimleri ile ifadesi: Bazen direnci ifade etmek için, temel SGS (santimetre, gram, saniye) birimleri olarak isimlendirilen fizik birimleri kullanılır. Bu birim, din saniye/santimetre^5'dir. Bu birimlerle direnç, aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$R\left(\frac{\text{din sn}}{\text{cm}^5}\text{cinsinden}\right) = \frac{1333 \times \text{mmHg}}{\text{ml/sn}}$$

Toplam Perifer Damar Direnci ve Toplam Pulmoner Damar Direnci. Tüm dolaşım sistemindeki kan akım hızı kalbin kanı pompalama hızına eşittir—yani kalp debisine eşittir. Yetişkin bir insanda bu oran ortalama 100 ml/sn'dir. Sistemik arterlerle sistemik venler arasındaki basınç farkı yaklaşık 100 mm Hg'dır. Bunun için, *toplam perifer direnci* olarak adlandırılan tüm sistemik dolaşımdaki direnç, 100/100 veya 1 PDB'dir.

Vücuttaki tüm kan damarlarının güçlü bir şekilde daraldığı durumlarda, toplam periferik direnç bazen 4 PDB'ye kadar çıkabilir. Tersine, damarların ileri derecede dilate olduğu durumlarda direnç 0,2 PDB seviyelerine kadar düşebilir.

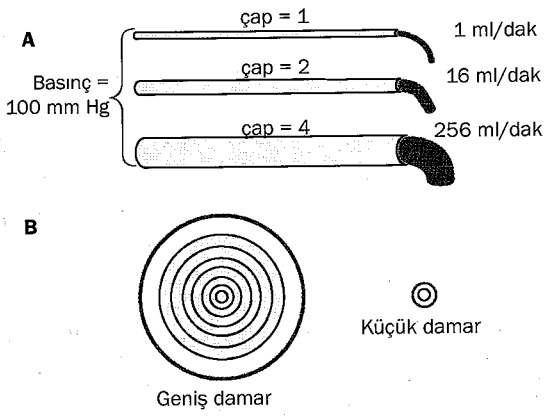
Pulmoner sistemde, ortalama pulmoner arteryel basınç yaklaşık 16 mm Hg ve ortalama sol atriyum basıncı yaklaşık 2 mm Hg'dir, buna göre net basınç farkı 14 mm Hg bulunur. Bunun için, kalp debisi ortalama 100 ml/sn ile normal değerinde olduğu zaman, *toplam pulmoner damar direnci* yaklaşık olarak 0,14 PDB olarak hesaplanır (sistemik dolaşımdakinin yaklaşık yedide biri kadar).

Bir Damarda Kanın "İletkenliği" ve Dirençle İlişkisi. İletkenlik, bir damardaki belirli bir basınç farkına karşılık oluşan kan akımının ölçüsüdür. Bu genellikle ml/sn/mm Hg olarak ifade edilir, fakat litre/sn/mm Hg veya herhangi bir kan akımı ve direnç birimi ile de belirtilebilir.

Aşağıdaki eşitlikten de anlaşılacağı gibi iletkenlik direncin tersidir;

$$\text{İletkenlik} = \frac{1}{\text{Direnç}}$$

Bir Damarın Çapındaki Çok Küçük Değişiklikler Onun İletkenliğini Önemli Biçimde Değiştirir. Kan akımı düz bir şekilde devam ediyorsa, bir damarın çapındaki çok küçük değişiklikler damarın kanı iletme yeteneğinde büyük değişikliklere neden olabilir. Bu durum, Şekil 14-9*A*'da gösterilen deney ile kanıtlanmıştır. Şekil 14-9A'da çapları ortalama olarak 1, 2 ve 4 olan ancak damarların iki ucu arasındaki basınç farklılığının aynı olduğu (100 mm Hg'lık) üç damar gösterilmektedir. Bu



ŞEKİL 14-9

A, Kan akımı üzerine damar çapının etkisinin gösterilmesi. *B*, Değişik hızlardaki kan akımını gösteren iç içe halkalar; damar çeperinden uzaklaştıkça, akım hızlanmaktadır.

damarların çapı sadece 4 kat arttığı halde, kan akımı sırasıyla 1, 16, ve 256 ml/mm olur ve kan akımı 256 kat artmıştır. Sonuç olarak, kan damarının iletkenliği aşağıdaki formülde olduğu gibi *çapın dördüncü kuvveti* ile orantılı artar.

$$\text{İletkenlik} \propto \text{Çap}^4$$

Poiseuille Yasası. Çapın büyümesi ile iletkenlikte görülen bu büyük artışın nedeni Şekil 14-9*B* ile açıklanabilir. Şekilde bir küçük ve bir büyük damarın enine kesitleri görülmektedir. Damarların içindeki konsantrik halkalar, her halkadaki hızın daha önceki bölümde tartışılan *laminar akım* nedeni ile diğerlerinden farklı oluşunu göstermektedir. Öyle ki, damar çeperine değen halkadaki kan, damar endoteli ile arasındaki adezyon nedeni ile zorlukla akmaktadır. İkinci halkadaki kan onun üstünden kaymakta ve bu yüzden daha büyük hızla akmaktadır. Üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı halkalarda kan aynı şekilde giderek artan hızla akmaktadır. Böylece, damar duvarına en yakın kan en yavaş, ortadaki ise son derece hızlı akmaktadır.

Küçük damarlarda hemen bütün kan çepere yakındır. Bu nedenle kanın çok hızlı akan merkez akımı bulunmamaktadır. Akan kanın bütün konsantrik halkalarındaki hızların entegrasyonundan ve hızların halkaların alanları ile çarpımından Poiseuille yasası olarak bilinen aşağıdaki formül elde edilebilir:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

Burada F kanın akış hızı, ΔP damarın iki ucu arasındaki basınç farkı, r damarın yarı çapı, l damarın uzunluğu ve η kanın viskozitesidir.

Denklemde özellikle kan akım hızının damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile doğru orantılı olmasının *damarda kan akış hızını belirleyen* tüm faktörler içinde en önemlisinin, kan damarının çapı (yarıçapın iki katı) olduğuna dikkat ediniz.

Arteriyol Direncinin Saptanmasında Damar Çapının Önemi "Dördüncü Kuvvet Yasası". Sistemik dolaşımda, kan akımına karşı duran toplam sistemik direncin yaklaşık üçte ikisi, küçük arteriyollerdeki arteriyol direncidir. Arteriyollerin iç çapları 4 mikrometreden 25 mikrometreye kadar değişir. Bununla beraber güçlü damar duvarı yapıları iç çaplarının 4 katına kadar olan değişikliklere izin verir. Daha önce damar çapları ile kan akımı arasındaki ilişkide dördüncü kuvvet yasasından söz edildi. Bu yasaya göre damar çapında 4 katlık bir artış görülürken, kan akımında teorik olarak 256 kat bir artış olmaktadır. Bu nedenle, bu 4. kuvvet yasası, arteriyollerin sinirsel sinyallere ya da lokal doku kimyasal sinyallerine damar çapında sadece küçük değişikliklerle cevap vermesine, kan akımını ya tamamen kesmesine ya da kan akımında büyük artışlara yol açmasına neden olur. Gerçekten, maksimum arteriyol kontraksiyonu ve maksimum arteriyol dilatasyonu sınırları arasında küçük doku alanları içinde yüz kattan fazla değişiklik kaydedilmiştir.

Seri ve Paralel Düzenlenmiş Vasküler Dolaşımda Kan Akımına Karşı Direnç. Kan, kalp tarafından seri ve paralel şekilde düzenlenmiş binlerce kilometre uzunluğundaki kan damarları içinde sistemik dolaşımın yüksek basınçlı bölgelerinden (örneğin, aort) düşük basınçlı bölgelerine (örneğin, vena kava) pompalanır. Arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venler seri olarak düzenlenmişlerdir. Kan damarları seri şekilde düzenlendiğinde her bir kan damarının içindeki akım aynıdır ve kan akımına (R_{toplam}) toplam direnç, her bir damardaki direncin toplamına eşittir.

$$R_{toplam} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ldots$$

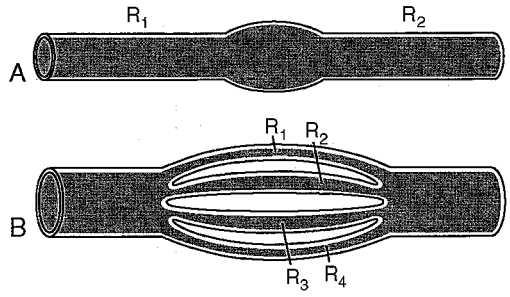
Bu yüzden toplam perifer damar direnci, arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venlerin dirençlerinin toplamına eşittir. Şekil 14-10*A*'da görünen örnekte toplam damar direnci R_1 ve R_2 toplamına eşittir.

Kan damarları vücuttaki birçok organ ve dokunun kan ihtiyacını karşılayan paralel devreler oluşturmak için çok sayıda dallara ayrılmışlardır. Bu paralel düzen her dokuya büyük ölçüde diğer dokulara olan kan akımından bağımsız biçimde, kendi kan akımını düzenleme olanağı tanır.

Paralel düzenlenmiş kan damarları için (Şekil 14-10*B*) kan akımına karşı toplam direnç şu şekilde ifade edilir.

$$\frac{1}{R_{toplam}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R2} + \frac{1}{R3} + \frac{1}{R4} \cdots$$

Açıktır ki, aynı basınç farkı altında, bu paralel sistemdeki kan akımı, herhangi bir tek kan damardakine



ŞEKİL 14-10

A Seri, ve *B* paralel damarlarda direnç

göre daha fazla olacaktır. Böylece, toplam direnç, tek kan damardakinden çok daha düşüktür. Şekil 10-4*B*'deki paralel damarlardan her birindeki akım, diğer paralel kan damarlarının direnci ile değil, basınç farkı ve kendi direnci tarafından belirlenir. Bununla beraber, kan damarlarının herhangi birinin direncinin artması, toplam damar direncini artırır.

Bir devreye başka kan damarı eklemenin toplam damar direncini azaltması zıt görünmektedir. Bununla beraber, ilave kan damarı, devredeki kan akımını kolaylaştırır. Çünkü her bir paralel damar, kan akımı için ek bir yol ya da *iletkenlik* demektir: Toplam iletkenlik (C_{toplam}) her bir paralel yolda iletkenliğin toplamıdır.

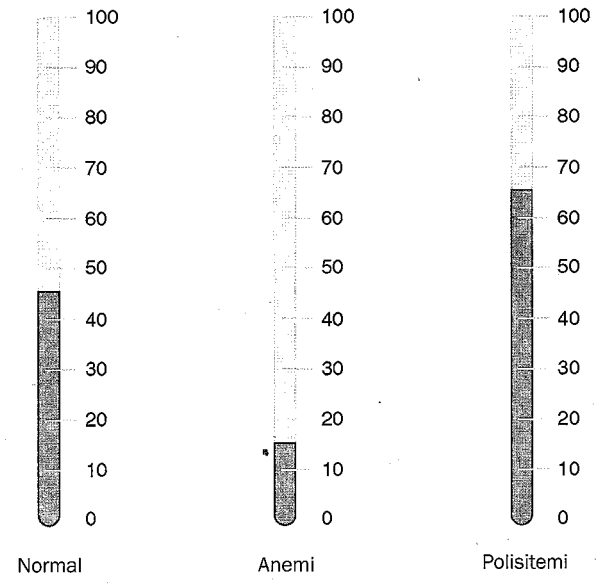
$$C_{toplam}=C_1+C_2+C_3+C_4+...$$

Örneğin, beyin, böbrek, kas, gastrointestinal sistem, deri ve koroner dolaşımlar paralel düzenlenmişlerdir ve her doku, sistemik dolaşımın bir bütün olarak iletkenliğine katkı sağlar. Her bir dokunun kan akımı toplam kan akımının (kalp debisinin) bir bölümüdür ve basınç farkının yanısıra dokudaki kan akımına karşı direnç (iletkenliğin tersi) tarafından belirlenir. Bu yüzden bir bacağın ampütasyonu ya da bir böbreğin cerrahi olarak çıkarılması ile paralel devreler de uzaklaştırılmış olur ve toplam perifer damar direnci artarken, toplam damar iletkenliği ve toplam kan akımı azalır.

Kan Hematokrit ve Viskozitesinin Damar Direnci ve Kan Akımı Üzerine Etkisi

Poiseuille eşitliğindeki önemli faktörlerden bir diğeri de kanın viskozitesidir. Tüm diğer faktörler sabit kalmak koşulu ile, viskozite ne kadar büyükse, damardaki kan akımı o kadar azalır. Ayrıca, *normal kan viskozitesi suyun viskozitesinin yaklaşık 3 katıdır.*

Fakat kanı bu kadar viskoz yapan nedir? Kanda asılı şekilde duran çok miktarda eritrosit vardır. Bunların



ŞEKİL 14-11

Normal kişilerde, anemisi olan ve polisitemili hastalarda hematokrit değerleri.

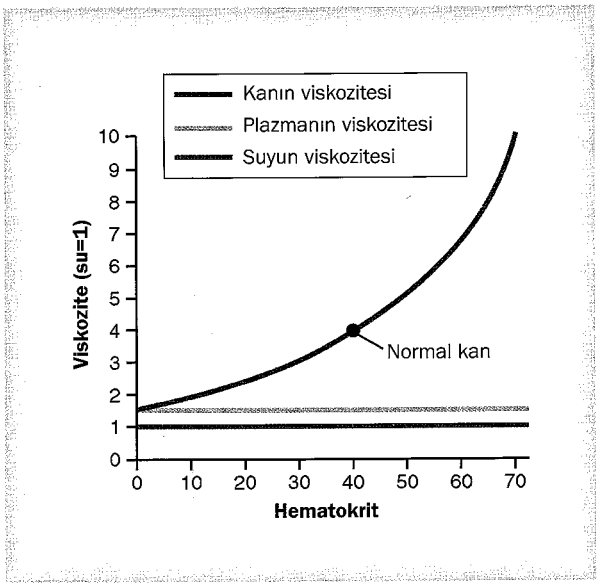
her biri diğer hücrelere ve damar duvarına karşı büyük bir sürtünme oluşturur.

Hematokrit. Kandaki hücrelerin yüzde oranına *hematokrit* denir. Bu yüzden eğer bir kişide hematokrit 40 ise, kan volümünün yüzde kırkı hücre, geri kalanı plazmadır. Erkeklerde hematokrit ortalama 42, kadınlarda 38 kadardır. Bu değerler kişilerde anemi olup olmamasına, vücut faaliyetine, kişinin yaşadığı yüksekliğe göre çok geniş sınırlar arasında değişir. Hematokritteki bu değişiklikler Bölüm 32'de alyuvarlar ve onların oksijen taşıma fonksiyonu ile ilişkisi nedeniyle tartışıldı.

Hematokrit Şekil 14-11'da gösterildiği gibi, dereceli bir tüpte kan santrifüje edilerek tayin edilir. Derecelerden hücrelerin yüzdesi doğrudan okunabilir.

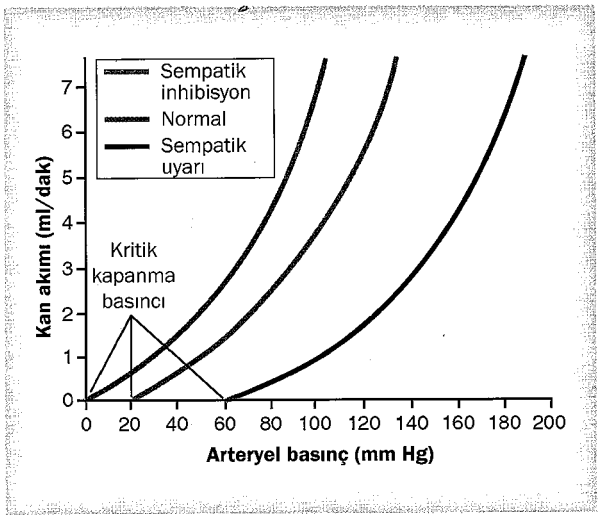
Hematokritin Kan Viskozitesine Etkisi. Hematokrit artarken kanın viskozitesi de Şekil 14-12'de gösterildiği gibi aşırı biçimde artar. Normal hematokritte tüm kanın viskozitesi yaklaşık 3'tür. Bu, tüm kanın aynı damarda akışını sağlamak için suya göre 3 kat fazla bir kuvvet gerektiği anlamına gelir. *Polisitemide* olduğu gibi, hematokrit 60 veya 70'e yükseldiği zaman, kan viskozitesi suyunkinin 10 katı kadar olabilir ve kanın damarlardaki akışı büyük ölçüde geciktirilir.

Kan viskozitesini etkileyen başka bir faktör de plazmadaki proteinlerin konsantrasyonu ve tipleridir. Fakat bu etkiler, hematokritin etkisi yanında o kadar küçüktür ki, çoğu hemodinamik çalışmada fazla dikkate alınmaz.



ŞEKİL 14-12

Hematokritin kan viskozitesine etkisi. (Su viskozitesi = 1.)



ŞEKİL 14-13

Sempatik uyarının artırılması ya da azaltılması ile oluşturulan farklı vasküler tonus derecelerindeki damarlarda arteryel basıncın kan akımı üzerine etkisi.

Kan plazmasının viskozitesi, suyunkinin yaklaşık 1,5 katıdır.

Basıncın Damar Direnci ve Doku Kan Akımı Üzerine Etkileri

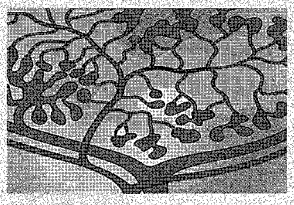
Buraya kadarki tartışmalardan, arteryel basınçtaki artışın, vücudun çeşitli dokularındaki kan akımını orantılı olarak artıracağı anlaşılmaktadır. Ancak basıncın kan akımı üzerine etkisi, Şekil 14-13'teki yukarı doğru kıvrılan eğrilerde görüldüğü gibi, beklenenden daha büyüktür. Bunun nedeni arteryel basınçtaki artışın, yalnız kanı damarlarda ilerletmekle kalmayıp, aynı zamanda damarları genişleterek direnci de azaltmasıdır. Böylece artan basınç, kan akımını iki ayrı yoldan da çoğaltır ve dokuların çoğunda 100 mm Hg arteryel basınçtaki kan akımı 50 mm Hg'daki kan akımından genellikle 4 ile 6 kez daha yüksek olur. Oysa artan basıncın damar çapını artırıcı etkisi olmasaydı kan akımı 2 kez daha yüksek olacaktı.

Şekil 14-13'te aynı zamanda periferdeki kan damarlarında artan ya da azalan sempatik uyarı tarafından oluşan kan akımındaki büyük değişiklikler görülmektedir. Bu nedenle şekilde gösterildiği gibi, sempatik uyarının *inhibisyonu* damarları çok genişleterek kan akımını iki kat ya da daha fazla artırabilir. Tersine çok kuvvetli *sempatik uyarı* damarları o kadar daraltabilir ki, kan akımı bazen yüksek arteryel basınca rağmen birkaç saniyeliğine sıfıra kadar inebilir.

Kaynaklar

Bölüm 15'in kaynaklarına bakınız.

Damarların Gerilebilme Yeteneği, Arteryel ve Venöz Sistemlerin İşlevleri



Damarların Gerilebilmesi

Kan damarlarının *gerilebilmesi* damar sisteminin önemli bir özelliğidir. Bölüm 14'de bunun bir örneğini görmekteyiz: Kan damarlarında basınç arttığında, bu basınç artışı kan damarlarının genişlemesine ve bundan dolayı da dirençlerinin azalmasına yol açar. Sonuç olarak, basınçtaki her artışa karşı kan akımında beklenen en az iki kat bir artış, yalnız basınçtaki yükselmeye bağlı değil, aynı zamanda azalan dirence de bağlıdır.

Damarların gerilebilme yeteneğinin dolaşım fonksiyonlarında diğer önemli rolleri de vardır. Örneğin, arterlerin esnek yapısı onlara kalbin kanı pulsatil bir şekilde pompalamasına uyum sağlama imkânı verir. Bu özellik kanın dokuların çok küçük damarları içerisinden düzgün ve sürekli olarak akımını sağlar.

Tüm damarlar içerisinde en fazla gerilebilme yeteneği olan damarlar venlerdir. Oldukça hafif bir basınç artışı bile venlerde 0,5–1 L ekstra kan depolanmasına sebep olur. Bundan dolayı venler, dolaşımın başka bir yerinde herhangi bir zaman gerektiğinde kullanılmak üzere büyük miktarlardaki kanın depolanması için bir *depo işlevi* görürler.

Damarların Gerilebilme Yetenekleri ile İlgili Birimler. Damarların gerilebilme yeteneği normalde, basınçtaki her milimetre civa artışa karşılık gelen hacim artış oranıyla aşağıdaki formüle göre ifade edilir:

$$\text{Vasküler gerilebilirlik} = \frac{\text{Hacim artışı}}{\text{Basınç artışı x Orijinal hacim}}$$

Şöyle ki, 1 mm Hg kadar bir basınç yükselmesi önceden 10 ml kan içeren bir damarda 1 ml'lik bir hacim artışına sebep oluyorsa, bu durumda gerilebilirlik, mmHg başına 0,1 veya mmHg başına %10 olacaktır.

Arter ve Venlerin Gerilebilme Yetenekleri Arasındaki Farklılıklar. Anatomik olarak arterlerin duvarları venlerin duvarlarından çok daha güçlüdür. Dolayısıyla arterler venlere oranla ortalama sekizde bir oranında gerilebilme yeteneğine sahiptirler. Yani belirli bir basınç artışı bir vende, benzer ebattaki bir arterdekine oranla 8 kat fazla kan artışına yol açar.

Pulmoner dolaşımdaki venlerin gerilebilme yetenekleri sistemik dolaşımdaki venlere benzer. Ancak, pulmoner sistemin arterlerinin sistemik arteryel sistemin altıda biri kadar bir basınca maruz kalmalarına bağlı olarak, gerilebilme yetenekleri sistemik arterlere oranla altı kat daha fazladır.

Damar Uyumu (Vasküler Kapasitans; Kompliyans)

Hemodinami üzerine yapılan araştırmalarda, damarların gerilebilme yeteneklerini tek tek bilmekten daha önemlisi, dolaşımın belirli bir bölgesinde her bir mm Hg basınç artışına karşılık *depo edilebilen toplam kan miktarını* bilmektir. Bu

değere söz konusu damar yatağının *uyumu* (*kompliyansı* veya *kapasitansı*) denir ve şu şekilde ifade edilir,

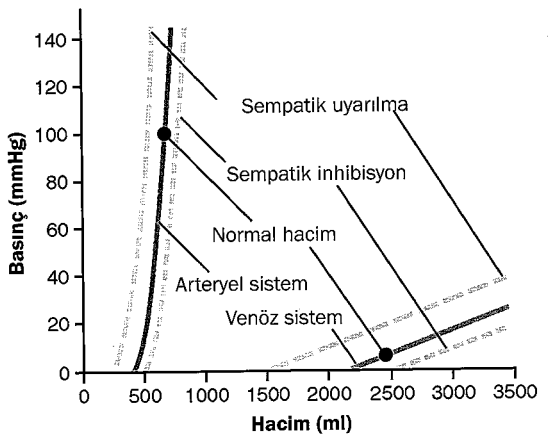
$$\text{Damar uyumu} = \frac{\text{Hacim artışı}}{\text{Basınç artışı}}$$

Uyum ve gerilebilirlik birbirlerinden bütün yönleriyle farklıdır. Çok gerilebilen küçük hacimdeki bir damarın uyumu, çok geniş fakat daha az gerilebilen bir damardan daha fazla olabilir. Çünkü *uyum gerilebilirlik ile hacmin çarpımına eşittir.*

Bir venin artere göre yaklaşık olarak 8 kat fazla gerilebilmesinden dolayı ve 3 kat fazla hacmi olduğundan, ona karşılık gelen bir artere göre uyumu 24 kat fazladır (8 x 3 = 24).

Arteryel ve Venöz Dolaşımların Hacim-Basınç Eğrileri

Bir damardaki veya dolaşımın herhangi bir bölgesindeki basınç ile hacim arasındaki ilişkiyi belirlemede kullanışlı bir yöntem *hacim - basınç eğrisi* denilen eğrilerin kullanılmasıdır. Şekil 15-1'de normal sistemik arteryel ve venöz sistemlerin hacim - basınç eğrileri sırasıyla kırmızı ve mavi düz eğriler ile gösterilmiştir. Erişkin bir kişinin normal arteryel sistemi (büyük arterler, küçük arterler ve arteriyollerden oluşan sistem) 700 ml kan ile dolu iken, ortalama arteryel basınç 100 mm Hg iken, arteryel sistemdeki kan 400 ml'ye düştüğünde basınç sıfıra düşmektedir.



ŞEKİL 15-1

Dolaşım sistemi üzerine sempatik sinirlerin uyarılma veya inhibisyonunun etkilerini gösteren sistemik arteryel ve venöz sistemlere ait "hacim-basınç eğrileri".

Normalde 2000 - 3500 ml kan bulunduran tüm venöz sistemde, venöz basıncı sadece 3-5 mm Hg değiştirmek için, mevcut hacimde birkaç yüz ml değişiklik gerekir. Bu durum, sağlıklı bir kişiye yarım litre kadar kanın birkaç dakika içinde dolaşım fonksiyonlarında büyük bir değişikliğe yol açmaksızın nakledilebilmesini izah etmektedir.

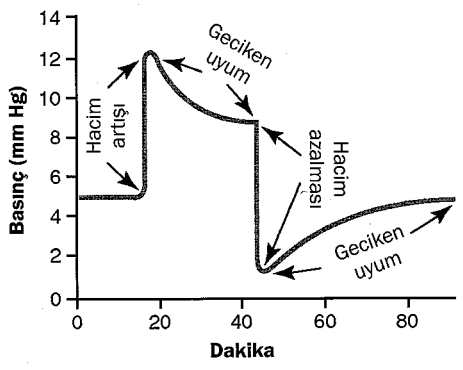
Sempatik Stimülasyon veya Sempatik İnhibisyonun Arteryel ve Venöz Sistemlerde Hacim - Basınç İlişkileri Üzerine Etkileri. Şekil 15-1'de vasküler sempatik sinirlerin uyarılma veya inhibisyonlarının hacim-basınç eğrileri üzerine olan etkileri de gösterilmiştir. Bilindiği üzere sempatik uyarılmaya bağlı olarak damar düz kas tonüsündeki artış, arterler veya venlerdeki her hacimde basıncın yükselmesine sebep olmaktadır. Sempatik inhibisyon ise eşdeğer hacimlerde basıncı düşürmektedir. Dolaşımın herhangi bir kısmında, sempatik sistem aracılığıyla damar çaplarında değişiklik yaparak damarların bu yolla kontrolü, kanın diğer kısımlara transferi yönünden oldukça önemlidir. Örneğin, sistemik dolaşım boyunca vasküler tonüsteki bir artış, kalbe dönen kan hacminde sıklıkla büyük artışa neden olur. Bu da, organizmanın kalbin pompalama gücünü yükseltmekte kullandığı temel yöntemlerden biridir.

Vasküler kapasitansın sempatik kontrolü, kanama esnasında da özellikle büyük önem taşır. Damarlarda özellikle venlerde sempatik tonusun artması, damar boyutlarını azaltarak, toplam kan hacminin %25'i kaybedilse bile dolaşımın normal olarak devamını sağlar.

Damarların Geciken Uyumu (Stres-Gevşeme)

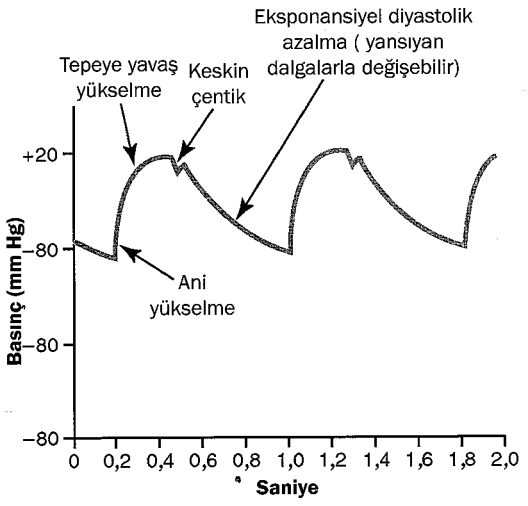
"Geciken uyum" terimi hacim artışına maruz kalan bir damarın başlangıçta büyük miktarda basınç artışı göstermesi, fakat dakikalardan saatlere kadar varabilen bir sürenin geçmesiyle, damar duvarının tekrar normal bir basıncın oluşumunu sağlayacak bir şekilde gecikmiş bir gevşeme göstermesi anlamına gelmektedir. Bu etki şekil 15-2'de gösterilmektedir. Bu şekilde, basınç iki ucu kapatılan küçük bir ven parçasında kaydedilmiştir. Fazladan bir miktar kan, basıncı 5 mm Hg'dan 12 mm Hg'ya çıkaracak şekilde aniden enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra hiç kan alınmasa bile, basıncın hemen düşmeye başladığı ve bir kaç dakika sonra yaklaşık 9 mm Hg değerine ulaştığı görülür. Bir diğer deyişle enjekte edilen kan derhal *elastik* bir genişlemeye yol açmış, fakat sonrasında venin düz kas lifleri uzamaya başlamış, buna bağlı olarak gerim düşmüştür. Bölüm 8'de izah edildiği gibi, bu etki tüm düz kas dokularının bir özelliğidir ve buna *stres-gevşeme* denir.

Geciken uyum, oldukça fazla kan transfüzyonunun gerekli olduğu durumlarda, dolaşımın fazladan dolaşıma giren bu kan miktarına uyumunu sağlayan en değerli mekanizmadır. Zıt yöndeki geciken uyum, ciddi kanama sonrası dakikalar veya saatler içerisinde, dolaşımın kendisini azalan kan hacmine karşı otomatik olarak ayarladığı yollardan birisidir.



ŞEKİL 15-2

Venöz bir segmente enjekte edilen ve daha sonra geri alınan fazla kanın damar içi basıncına etkisi, geciken uyum ilkelerini göstermektedir.



ŞEKİL 15-3

Çıkan aorttan kaydedilen normal basınç pulsasyonu eğrisi (Opdyke DF: Fed. Proc. 11: 734, 1952.'den alınmıştır.)

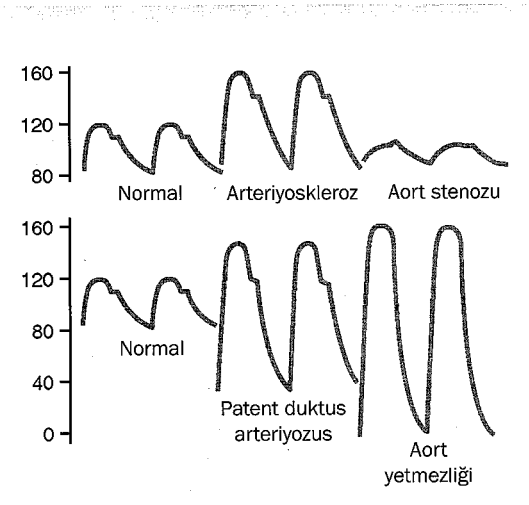
Arteryel Basınç Pulsasyonları

Kalbin her bir vuruşuyla yeni bir kan dalgası arterleri doldurur. Arteryel sistemin gerilebilme yeteneği olmasaydı bu yeni kan periferdeki damarlarda sadece sistol sırasında akardı ve diyastol esnasında hiç kan akımı olmazdı. Bununla birlikte, arter ağacının normal uyumu basınç pulsasyonlarını kanın kapillerlere varıncaya kadar neredeyse hiçbir pulsasyon alınamayacak bir şekilde azaltır; böylece doku kan akımı çok küçük bir pulsasyonla sürekli olmaktadır.

Şekil 15-3' te aort kökünde kaydedilen *basınç pulsasyonlarının* tipik bir kaydı gösterilmektedir. Normal genç erişkinde her pulsasyonun tepe noktasındaki basınç olan *sistolik basınç* yaklaşık 120 mm Hg'dır. Her bir pulsasyonun en düşük noktasındaki basınç olan *diyastolik basınç* ise yaklaşık 80 mm Hg kadardır. Bu iki basınç arasındaki yaklaşık 40 mm Hg'lık fark *nabız basıncı* adını alır.

İki önemli faktör nabız basıncını etkiler: (1) kalbin *vurum hacmi* ve (2) *arter ağacının uyumu (toplam gerilebilme yeteneği)*. Üçüncü, daha az önemli bir faktör de sistol esnasında kalpten fırlatılma tarzıdır.

Genel olarak kalbin vurum hacmi artıkça her bir vurumla arter ağacına uyum göstermesi gereken atılan kan miktarı da artar, böylece sistol ve diyastol sırasında basınç artışı ve azalması daha fazla olur ve bundan dolayı daha yüksek bir nabız basıncı ortaya çıkar. Aksine, arteryel sistemin uyumu azaldıkça, belirli bir vurum hacmiyle arterlere pompalanan kanın basıncı da o oranda artacaktır. Örneğin, Şekil 15-4'deki orta yükseklikte basınç eğrisiyle gösterildiği gibi, arterlerin *arteriyoskleroz* ile sertleşmesinden ve buna bağlı olarak komp-



ŞEKİL 15-4

Arteriyoskleroz, aort stenozu, patent duktus arteriyozus ve aort yetmezliğinde aort basıncına ait pulsasyon eğrileri.

liyans göstermeyişlerinden dolayı yaşlılıkta bazen nabız basıncı normalin en az iki katına kadar yükselir.

Bu durumda nabız basıncı, *vurum hacminin arter ağacının uyumuna oranından* yaklaşık olarak belirlenebilir. Dolaşımda bu iki faktörden herhangi birini değiştiren bir durum nabız basıncını da etkileyecektir.

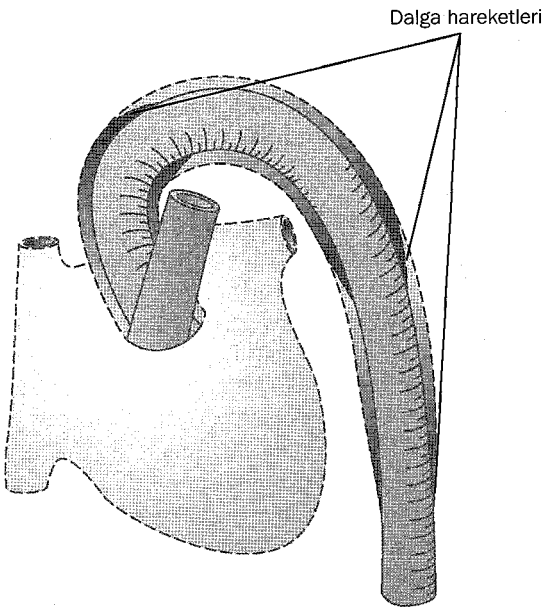
Anormal Basınç Nabız Dalgaları

Dolaşımın bazı koşulları nabız basıncında değişikliğe sebep oldukları gibi, buna ek olarak *anormal nabız dalgalarına da neden olurlar*. Bunlar arasında özellikle, Şekil 15-4'te de gösterildiği gibi, aort stenozu, patent duktus arteriyozus ve aort yetmezliği ayrıcalık gösterir.

Aort stenozunda, aort kapağı ağzının çapında önemli ölçüde azalma vardır, daralan aort kapağından dışarı doğru akan kanın azalmasına bağlı olarak nabız basıncı büyük oranda azalır.

Patent duktus arteriyozusta, sol ventrikül tarafından aorta pompalanan kanın yarısı veya daha fazlası, açık olan duktustan hızla pulmoner artere ve akciğer kan damarlarına geçiş göstermektedir. Böylece bir sonraki vurumdan önce diyastolik basınç önemli ölçüde azalmaktadır.

Aort yetmezliğinde, aort kapağı bulunmamaktadır veya kapak tam olarak kapanmamaktadır. Bundan dolayı her vurumdan sonra daha önce aorta pompalanmış olan kan derhal sol ventriküle döner. Bunun bir sonucu olarak, kalp vurumları arasında aort basıncı tamamen sıfıra düşebilir. Kapanan bir aort kapağı olmadığından, nabız eğrisinde hiçbir çentik oluşumu da gözlenmez.



ŞEKİL 15-5

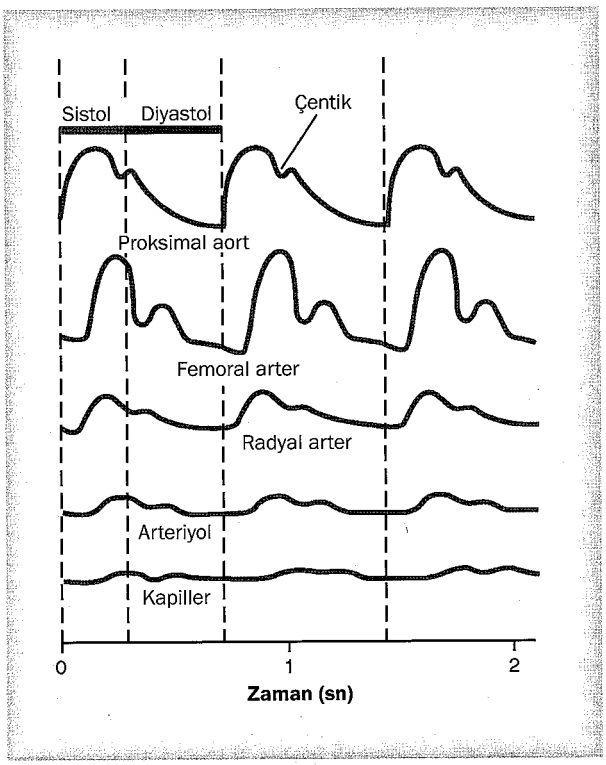
Nabız basıncının aort boyunca ilerleme aşamaları.

Basınç Nabızlarının Periferdeki Arterlere İletilmesi

Kalp sistol esnasında kanı aorta fırlattığında, aorttaki hareketsiz kanın daha periferdeki kısımlara doğru olan ani hareketi önlemesine bağlı olarak, önce sadece aortun proksimali genişler. Bununla beraber, aort merkezindeki yükselen basınç bu hareketsizliği yenerek gerilen kısmın önündeki basınç dalgasının Şekil 15-5'te görüldüğü gibi aort boyunca daha ilerilere iletilmesini sağlar. Bu olaya *basınç nabzının arterlerde iletilmesi adı* verilir.

Normal aortta basınç nabzının iletilme hızı 3-5 m/sn, büyük arterlerde 7-10 m/sn ve küçük arterlerde 15-35 m/sn kadardır. Genellikle herhangi bir damar segmentinde uyum arttıkça iletilme hızı azalır. Bu durum, aortta iletimin yavaş olmasını ve uyumu daha az olan küçük distal arterlerde iletilme hızının daha fazla olmasını izah eder. Aortta basınç nabız hızı kan akım hızından 15 kat hatta daha fazladır, çünkü basınç nabzı çok küçük hacimde ileri doğru hareket eden kanın neden olduğu basit bir *basınç* dalgasından ibarettir.

Küçük Arterler, Arteriyol ve Kapillerde Basınç Nabızlarının Sönmesi. Periferdeki damarlarda, basınç nabız eğrisindeki tipik değişiklikler Şekil 15-6'da gösterilmektedir. Küçük arterlerde, arteriyollerde ve özellikle kapillerlerde pulsasyon yoğunluğunun giderek azaldığını gösteren altta yer alan üç eğriye dikkat ediniz. Gerçekte, ancak aort pulsasyonları oldukça geniş olduğunda veya arteriyoller çok fazla dilatasyona uğradığı zaman kapillerlerdeki pulsasyonlar gözlenebilir.



ŞEKİL 15-6

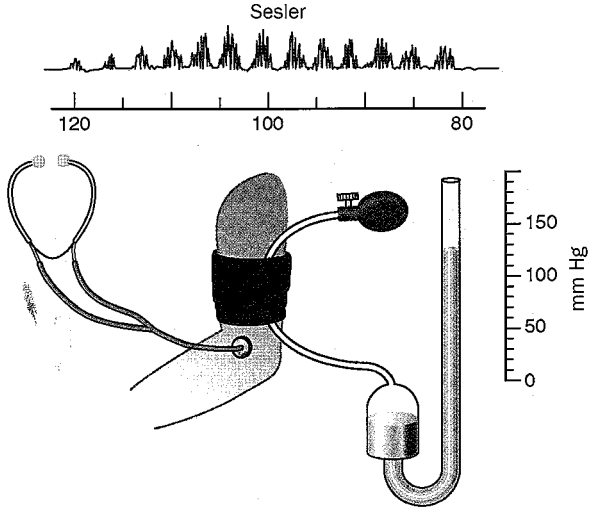
Nabız dalgası küçük damarlara doğru ilerlerken, nabız basıncı eğrisindeki değişiklikler.

Bu pulsasyonların periferde giderek azalmasına basınç nabzlarının *sönmesi* denir. Bunun iki sebebi vardır: (1) Kanın damarlarda hareketine karşı direnç ve (2) damarların uyumu. Direnç nabzın sönmesine neden olur, çünkü nabız dalgasının önünde küçük bir kan miktarı ileri doğru akıp damarın sonraki segmentini genişletmek zorundadır, direnç ne kadar büyükse bunun gerçekleşmesi o kadar güç olur. Uyum nabzın sönmesine neden olur, çünkü bir damarın uyumu arttıkça pulsasyon dalgasının önünde bir basınç artışı sağlamak için gereken kanın miktarı da artar. Bundan dolayı, *sönmenin derecesi ile direncin uyumla çarpımı neredeyse doğru orantılıdır.*

Sistolik ve Diyastolik Basınçların Ölçümlerinde Klinik Yöntemler

Özel araştırmalar yapılması gerektiğinde kullanılsalar bile, rutin basınç ölçme yöntemleri için, bir arter içine iğne uygulanmasını gerektiren yöntemlerle hastalarda kan basıncının ölçülmesi hiç uygun değildir. Onun yerine, klinisyenler genellikle dolaylı olarak *oskültasyon yöntemini* kullanarak sistolik ve diyastolik basınçları ölçerler.

Oskültasyon Yöntemi. Şekil 15-7 sistolik ve diyastolik arter basınçlarını tayin etmek için kullanılan oskültasyon yöntemini göstermektedir. Antekübital arter üzerine bir steteskop yerleştirilir, üst kola sarılan manşon şişirilir. Brakiyal arteri kapatmak için çok küçük bir basınç ile manşet kolu sıkıştırdığı sürece, steteskopta antekübital arterden hiçbir ses işitilmez. Ancak, manşondaki basınç arteryel basınç döngüsünün bir döneminde arteri kapatmaya yetecek kadar büyük olduğunda her pulsasyonda bir ses işitilir. Bu seslere *Korotkoff sesleri* denir.



ŞEKİL 15-7

Sistolik ve diyastolik arteryel basınçların oskültasyon yöntemi ile ölçülmesi.

Korotkoff seslerinin esas nedeni hala tam olarak bilinmemekle beraber, kanın kısmen kapanmış olan damardan hızla fırlatılmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Fırlatma manşonun ilerisindeki açık damarda türbülansa neden olur, bu da steteskopta duyulan titreşimleri oluşturur.

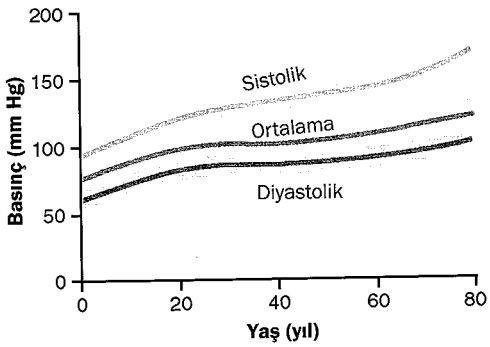
Oskültasyon yöntemiyle kan basıncı ölçülürken, önce manşondaki basınç arteryel sistolik basıncın üzerine çıkarılır. Bu basınç arteryel sistolik basıncın üstünde olduğu sürece, brakiyal arter kollabe durumda kalır ve basınç döngüsü boyunca kan arterin alt kısmına akamaz. Bu nedenle arterin alt bölümünde Korotkoff sesleri de duyulamaz. Hemen sonrasında manşonun basıncı kademeli bir şekilde azaltılır. Manşondaki basınç sistolik basıncın altına iner inmez, kan sistolik basıncın tepe noktasında manşonun altındaki damardan kaymaya başlar ve antekübital arterden kalp vurumu ile eşzamanlı olarak sesler işitilmeye başlanır. Bu sesler işitilir hale gelir gelmez, manşona bağlı manometrenin gösterdiği basınç düzeyi yaklaşık olarak sistolik basıncı gösterir.

Manşondaki basınç daha da azaltılırsa, Korotkoff seslerinin kalitesi değişerek hafif vurumlar azalır, sesler daha ritmik ve daha kaba bir hal alır. Sonrasında, manşondaki basınç diyastolik basınca eşit olduğunda, diyastol sırasında artık arter sıkışmamaktadır, yani seslerin oluşumuna neden olan temel faktör (kanın sıkıştırılmış arterden fırlatılması) artık mevcut değildir. Bu nedenle, sesler aniden örtülü ve boğuk bir nitelik kazanır, sonrasında manşetteki basınç 5-10 mm düştüğünde tamamen kaybolur. Korotkoff seslerinin boğuk nitelik aldığı manometre basıncı yaklaşık olarak diyastolik basınca eşittir. Sistolik ve diyastolik basıncın oskültasyon yöntemi ile belirlenmesi tümüyle hassas bir ölçüm değildir, genellikle arterlerin içinden doğrudan kateterle yapılan ölçümlerden %10 kadar farklı değerler alınabilmektedir.

Oskültasyon Yöntemi ile Ölçülen Normal Arter Basınçları. Şekil 15-8 değişik yaşlardaki yaklaşık olarak normal sistolik ve diyastolik basınçları göstermektedir. Yaşlanmanın kan basıncı kontrol mekanizmaları üzerine olan etkisine bağlı olarak, yaşlanmayla birlikte kan basıncında giderek bir artış meydana gelmektedir. Arteryel kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde öncelikli olarak böbreklerin sorumlu olduğunu Bölüm 19'da göreceğiz. Yaşlanmayla birlikte özellikle 50 yaşların üzerindeki dönemde böbreklerin belirgin değişiklikler gösterdiği çok iyi bilinmektedir.

Altmış yaşın üzerindeki kişilerde *sistolik* basınçta bir artış görülür. Bu durum son dönem *ateroskleroz* ile sonuçlanan damar sertliğine bağlı olmaktadır. Son etki, daha önce de izah edildiği gibi, nabız basıncında çok ciddi bir yükselmeyle birlikte, giderek yükselen bir sistolik basınçtır.

Ortalama Arter Basıncı. Ortalama arter basıncı belirli bir zaman kesiti içinde ölçülen arteryel basınçların ortala-



ŞEKİL 15-8

Sistolik ve ortalama arteryel basınçların yaşla değişimi. Gölgeli alanlar diyastolik yaklaşık normal aralıkları göstermektedir.

masıdır. Bu basınç, sistolik ve diyastolik basınçların ortalaması ile eşit değildir; çünkü, kalp döngüsünün büyük bölümünde basınç sistolik basınca oranla diyastolik basınca daha yakındır. Bu yüzden ortalama arter basıncı %60 oranında diyastolik basınç ve %40 oranında sistolik basınç tarafından belirlenir. Şekil 15-8'de bütün yaşlarda ortalama basıncın (düz yeşil çizgi) sistolik basınçtan çok, diyastolik basınca daha yakın olduğuna dikkat ediniz.

Venler ve İşlevleri

Uzun yıllar, venlerin kan akımının kalbe dönüş yollarından başka bir şey olmadığı düşünülmüştür, ancak artık gerektiğinde dolaşımın düzgün işlemesini sağlayan diğer özel fonksiyonlarının da olduğu ortaya çıkmıştır. Venlerin kasılma ve genişleme yetenekleriyle az veya çok fazla miktarlarda kanı depo etmeleri ve dolaşımın herhangi bir yerinde gerektiğinde kullanıma hazır durumda tutmaları özellikle önemlidir. Periferdeki venler *venöz pompa* denilen etki ile kanı ileriye doğru iterek, kalp debisinin düzenlenmesine de yardımcı olurlar. Bu önemli fonksiyon Bölüm 20'de ayrıntılı olarak tarif edilecektir.

Venöz Basınçlar - Sağ Atriyum Basıncı (Santral Venöz Basınç) ve Periferdeki Venöz Basınçlar

Venlerin değişik fonksiyonlarını anlamak için, öncelikle venlerdeki basıncı ve bu basıncı neyin belirlediğini bilmek gerekir.

Bütün sistemik venlerden gelen kan sağ atriyuma akar; bu durumda sağ atriyumdaki basınca *santral venöz basınç* denir.

Sağ atriyum basıncı, (1) kalbin kanı sağ atriyumdan ve sağ ventriküle, oradan da akciğerlere pompalama yeteneği ve (2) kanın periferdeki venlerden kalbe dönme eğilimi arasındaki bir denge ile düzenlenir. Eğer kalp güçlü bir şekilde pompalarsa sağ atriyum basıncı azalır. Aksine kalbin zayıflığı sağ atriyum basıncını artırır. Keza, venlerden sağ atriyuma kanın hızlı akmasına neden olan herhangi bir etken de sağ atriyum basıncını yükseltir. Venöz dönüşü (ve aynı zamanda sağ atriyum basıncını) artırabilen bazı faktörler şunlardır: (1) kan hacminin artması, (2) bütün vücutta büyük damarların tonusunun artmasıyla periferdeki venöz basıncın yükselmesi, (3) periferdeki direnci düşürerek, arterlerden venlere kanın hızlı akışını sağlayan arteriyollerin dilatasyonu.

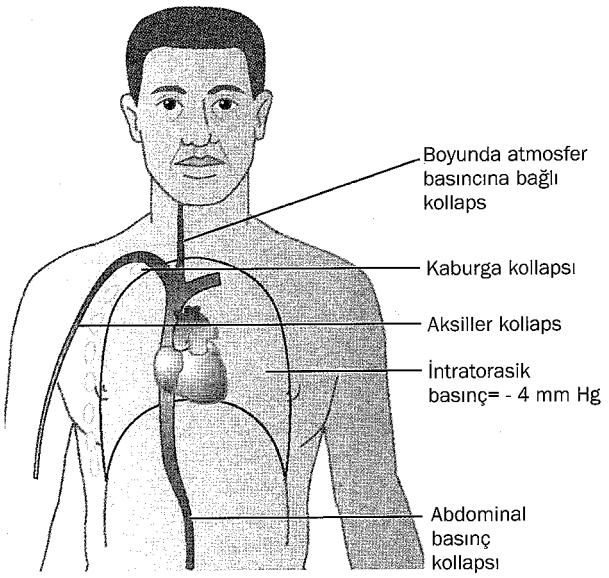
Sağ atriyum basıncını düzenleyen faktörler aynı şekilde kalp debisinin regülasyonuna da katılırlar. Kalp tarafından pompalanan kan miktarı hem kalbin pompalama yeteneğine hem de periferdeki damarlardan kalbe dönen kana bağımlıdır. Bu nedenle sağ atriyum basıncının düzenlenmesini, kalp debisinin regülasyonu ile beraber Bölüm 20'de daha geniş bir şekilde tartışacağız.

Normal sağ atriyum basıncı, vücudu çevreleyen atmosfer basıncına neredeyse eşit olup yaklaşık 0 mm Hg'dır. Bununla beraber, (1) ciddi kalp yetmezliği, (2) aşırı miktarda kanın kalbe gelmesine ve kalp tarafından periferdeki damarlara gönderilmesine neden olan, masif kan transfüzyonu gibi anormal koşullarda 20-30 mm Hg'ya kadar yükselebilir.

Sağ atriyum basıncının alt sınırı genellikle atmosfer basıncının altında yaklaşık olarak -3 ile -5 mm Hg kadardır. Bu basınç, kalbi saran göğüs boşluğundaki gibidir. Kalbin kanı olağanüstü güçlü pompaladığında veya ciddi bir kanamadan sonra olduğu gibi, periferdeki damarlardan kalbe doğru kan akımının oldukça azaldığı durumlarda sağ atriyum basıncı bu çok düşük değerlere ulaşır.

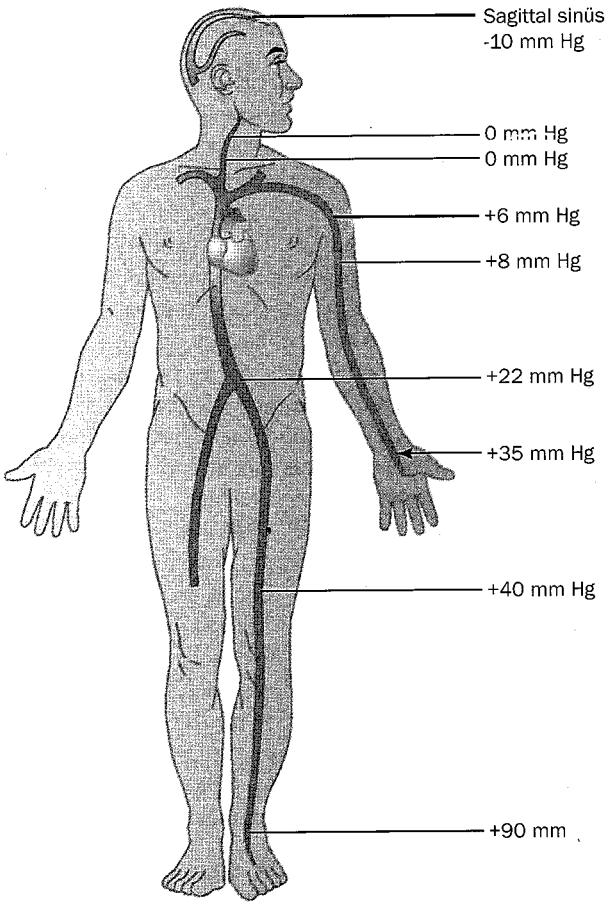
Venöz Direnç ve Perifer Venöz Basıncı

Büyük venler genişledikleri zaman kan akımına karşı dirençleri o kadar azalır ki bu durumda direnç neredeyse sıfırdır ve hemen hemen önemsizdir. Bununla beraber, Şekil 15-9'de görüldüğü gibi, göğüs boşluğuna giren büyük venlerin çoğu, birçok noktada etraftaki dokular tarafından sıkıştırılır ve böylece kan akımı bu noktalarda engellenir. Örneğin, kollardan gelen venler dik açıları nedeniyle birinci kaburga üzerinde sıkışırlar. Keza, boyun venlerindeki basıncın, boyun dışındaki atmosfer basıncından daha düşük düzeye inmesi bu venlerin kollabe olmalarına yol açar. Son olarak, karın içinde seyreden venler çok defa farklı organlar ve intra-abdominal basınç tarafından sıkıştırılır ve böylece en azından kısmen kollabe hale gelerek yassı ve yarık şeklini alırlar. Bu nedenlerle *büyük venler genellikle kan akımına bir miktar direnç gösterirler.* Bu yüzden, yatan bir kişide daha küçük perifer venlerinin basıncı sağ atriyum basıncından genellikle +4 ile +7 mm Hg daha yüksektir.



ŞEKİL 15-9

Toraksa giren venleri kollabe etmeye zorlayan sıkıştırma noktaları.



ŞEKİL 15-10

Ayakta duran bir kişide yerçekimi basıncının vücuttaki venöz basınçlara etkisi.

Yüksek Sağ Atriyum Basıncının Perifer Venöz Basıncı Üzerine Etkisi. Sağ atriyum basıncı normal değeri olan 0 mm Hg değerinin üzerine çıktığında, kan büyük venlere doğru geri itilmeye başlar. Bu etki venleri açar, venlerdeki tüm kollabe noktalar sağ atriyum basıncı + 4 ile +6 mm Hg üzerine yükseldiğinde açılır. Eğer sağ atriyum basıncı daha da yükselirse, basınçtaki bu ek artış ekstremitelerde ve diğer yerlerdeki perifer venöz basıncında artışa neden olur. Kalp, sağ atriyum basıncında +4 ile +6 mm Hg değerine yükselmeye neden olacak kadar çok zayıflamadıkça, çoğu kez yetmezliğin ilk dönemlerinde dikkate değer bir perifer venöz basıncı yüksekliği gözlenmez.

İntraabdominal Basıncın Bacakların Venöz Basıncına Etkisi. Normal periton boşluğundaki basınç yatan bir kişide ortalama + 6 mm Hg kadardır. Fakat gebeliğe, periton boşluğunda sıvı toplanmasına ya da büyük tümörlere veya intraabdominal boşluktaki aşırı sıvı birikimine bağlı olarak bu basınç +15 ile +30 mm Hg'ya kadar yükselebilir. İntraabdominal basınç arttığı zaman, bacak venlerindeki basınç abdominal basıncın üzerine çıkmalıdır ki, abdominal venler açılsın ve kan bacaklardan kalbe doğru akabilsin. Bu durumda, intraabdominal basınç +20 mm Hg ise, femoral venlerde basınç da en az +20 mm Hg olacaktır.

Yerçekimine Bağlı Basıncın Venöz Basınca Etkisi

Hava ile temas halindeki herhangi bir su kitlesinde, su yüzeyindeki basınç atmosfer basıncına eşittir, fakat yüzeyden aşağıya doğru uzaklaştıkça, her 13,6 mm mesafede basınç 1 mm Hg yükselir. Suyun ağırlığından kaynaklanan bu basınca *yerçekimine bağlı basınç* veya *hidrostatik basınç* adı verilir.

Yerçekimine bağlı basınç, Şekil 15-10'de görüldüğü gibi, damarlardaki kanın ağırlığı nedeniyle insanlardaki vasküler sistemde de ortaya çıkar. Şahıs ayakta dururken, sağ atriyumdaki basınç yaklaşık 0 mm Hg düzeyinde kalır. Çünkü kalp bu noktada toplanmak üzere olan kanı arterlere pompalar. Oysa *hiç hareket etmeden* ayakta duran bir kişide ayak venlerindeki basınç, sadece kalple ayaklar arasındaki mesafede bulunan kanın yerçekimine bağlı ağırlığı nedeniyle, yaklaşık +90 mm Hg kadardır. Vücudun öteki seviyelerindeki basınç da orantılı olarak 0 ila 90 mm Hg arasında değişir.

Kol venlerinde, üst kaburga düzeyinde, subklavya veninin bu kaburga üzerinden geçerken sıkışması nedeniyle basınç genellikle +6 mm Hg kadardır. Kol boyunca aşağıya doğru, yerçekimine bağlı basınç, bu kaburga düzeyinin altındaki mesafe ile belirlenir. Eğer el ile ka-

burga düzeyi arasındaki yerçekimi farkı +29 mm Hg ise, bu basınç venin kaburgayı geçmesi sırasında sıkışmasından kaynaklanan +6 mm Hg değerindeki basınca eklenir ve böylece el venindeki toplam basınç +35 mm Hg olur.

Ayakta dimdik duran bir kişinin boyun venleri, boynun dışındaki atmosfer basıncının etkisiyle kafatasına giden bütün yollarda hemen tamamen kollabe durumdadırlar. Bu kollaps durumu, venlerin uzunluğunca basıncın sıfır olarak kalmasına yol açar. Bundan dolayı, basıncın bu düzeyin üzerine çıkması ile ilgili herhangi bir eğilim venleri açar ve böylece gelişen kan akımına bağlı olarak basınç tekrar sıfıra iner. Aksine, boyun venlerindeki basıncın sıfırın altına inme eğilimi venleri daha da kollabe eder, ancak sonrasında dirençleri artar ve basınç tekrar geriye sıfır değerine döner.

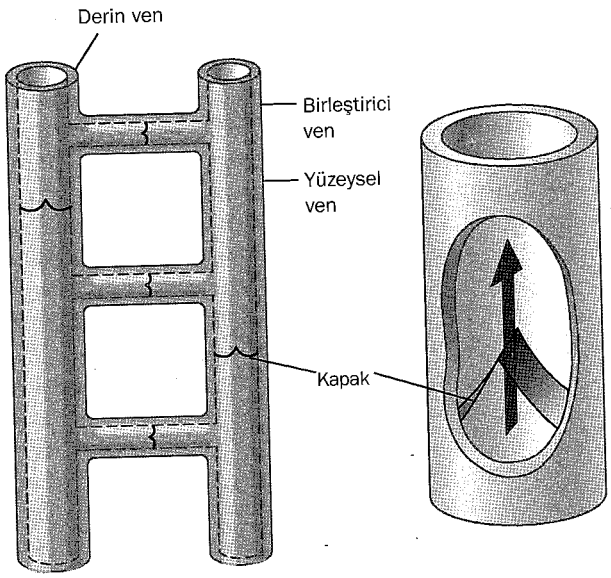
Diğer taraftan, kafatası içindeki venler sıkıştırılamayan bir odacıkta (kafa içi boşluk) bulunduklarından dolayı kollabe olmazlar. Bunun sonucu olarak, *başın dural sinüslerinde negatif basınç mevcut olabilir*; ayakta durma pozisyonunda kafanın üst noktası ile tabanı arasındaki hidrostatik "emme" den dolayı sagittal sinüsteki venöz basınç yaklaşık -10 mm Hg'dır. Bu nedenle cerrahi girişim sırasında sagittal sinüs açılırsa, hava aniden venöz sistem içine emilir; hatta aşağıya doğru gidip kalpte hava embolisi yapabilir ve bunu takiben ölüm olabilir.

Yerçekimi Faktörünün Arteryel ve Diğer Basınçlar Üzerine Etkisi. Yerçekimi faktörü venleri olduğu kadar arter ve kapillerlerdeki perifer basınçlarını da etkiler. Örneğin, ayakta duran bir kişinin kalp düzeyindeki ortalama arteryel basıncı 100 mm Hg iken ayaklarındaki arter basıncı 190 mm Hg kadardır. Bu nedenle arter basıncı 100 mm Hg'dir denildiğinde, bu değer genel olarak kalbin yerçekimi düzeyindeki basıncına karşılık gelir, fakat başka seviyelerdeki arteryel basınçla pek ilgili değildir.

Ven Kapakları, "Venöz Pompa" ve Bunların Venöz Basınç Üzerine Etkileri

Ayakta duran bir erişkinde yerçekimine bağlı basınç nedeniyle ayaklardaki venöz basınç daima +90 mm Hg kadar olacaktır. Bununla beraber bacaklar hareket ettirilince kasların kasılması, kaslardaki ya da onlara bitişik yapılardaki venleri sıkıştırır ve içlerindeki kanı iter. Ancak, Şekil 15-11'de gösterildiği gibi, venlerdeki kapaklar o şekilde yerleşmişlerdir ki, kanın akış yönü sadece kalbe doğru olabilir. Bunun sonucu, bir kişi bacaklarını hareket ettirdiği ya da bacak kaslarını gerdiği zaman belirli bir miktarda kan kalbe doğru gönderilir. Bu pompa sistemi "ven pompası" ya da "kas pompası" olarak bilinir. Bu pompa, olağan koşullarda yürüyen bir erişkinin ayaklarındaki ven basıncını +20 mm Hg'dan daha düşük bir düzeyde tutmaya yeterlidir.

Eğer bir kişi ayakta tamamen hareketsiz olarak durursa, venöz pompa çalışmadığı için bacakların aşağısındaki venöz basınç 30 saniye içinde 90 mm Hg'lık basınç değerine yükselir. Bu durumlarda, kapillerlerdeki basınç da hızla yükseldiği için dolaşım sisteminden doku aralıklarına sıvı sızar. Sonuçta, bacaklar şişer ve kan hacmi azalır. Bir asker hazırol vaziyetinde durduruldu-ğunda sıklıkla olduğu gibi, ayakta tam hareketsizken, dolaşım sisteminden 15 ila 30 dakika içinde kan hacminin %10-20 kadarı kaybedilebilir.



ŞEKİL 15-11

Bacaktaki ven kapakları.

Ven Kapaklarının Yetersizliği "Variköz" Venlere Sebep Olur. Venöz sistemdeki kapaklar sıklıkla "yetersiz" hale gelebilir, hatta bazen harap olabilir. Bu durum, özellikle gebelikte ve zamanının çoğunluğunu ayakta geçirenlerde olduğu gibi, venlerin haftalara veya aylara varan uzun bir sürede aşırı basınç altında genişlemesi sonucu ortaya çıkar. Venlerin genişlemesi enine kesit alanlarını artırır, fakat kapakların büyüklüğü artmaz. Buna bağlı olarak kapakçıklar artık tam olarak kapanmaz. Bu durum ortaya çıktığında, venöz pompanın yetmezliğine bağlı olarak bacak venlerindeki basınç daha fazla artar, bu durum sonrasında venlerin boyutlarını daha da genişletir ve en sonunda kapakların fonksiyonunu tamamen bozar. Böylece şahısta, tüm bacakta, özellikle bacağın aşağı kısmında deri altında genişlemiş, balon gibi çıkıntılarla karakterize "varisli venler" gelişir.

Variköz venleri olan kişiler birkaç dakikadan fazla ayakta durduklarında, venöz ve kapiller basınç çok yükselir, kapillerlerden dokuya sızan sıvı bacaklarda sabit ödemlere neden olur. Ödem besleyici materyalin kapillerlerden kas ve deri hücrelerine yeterli difüzyonunu engellediği için, kaslar ağrılı ve zayıf duruma gelir; deri sıklıkla kangrenli ve ülserli hale gelir . Bu durumda en iyi tedavi, bacakların en az kalp düzeyinde bir seviyeye yükseltilmesidir. Bacaklara uygulanan sıkı bandajlar da

ödem ve sonuçlarından korunmada önemli ölçüde yardımcı olabilir.

Ven Basıncının Klinik Tahmini. Ven basıncı çoğu zaman, periferdeki venlerin, özellikle boyun venlerinin dolgunluklarının derecesi basitçe gözlenerek tahmin edilebilir. Örneğin, oturma pozisyonundayken, istirahat halindeki normal bir kişide boyun venleri hiçbir zaman dolgun değildir. Bununla beraber sağ atriyum basıncı +10 mm Hg'ya kadar yükseldiğinde, boynun alt bölümündeki venler oturur durumda bile belirginleşmeye başlar; sağ atriyum basıncı +15 mm Hg olduğu zaman esasen boyundaki venlerin tümü dolgun duruma gelir.

Venöz Basıncın ve Sağ Atriyum Basıncının Doğrudan Ölçülmesi

Venöz basınç, bir iğnenin doğrudan ven içine uygulanması ve bunun bir kaydediciye bağlanması suretiyle de kolayca ölçülebilir. *Sağ atriyum basıncının* ancak doğru bir şekilde ölçülebilmesi, bir kateterin periferik bir venden sağ atriyuma kadar sevkedilmesiyle mümkündür. *Santral venöz kateterle* basıncın bu şekilde ölçülmesi, hastaneye yatırılan bazı kalp hastalarında kalbin pompalama kabiliyetini sürekli olarak değerlendirmek için, neredeyse rutin olarak kullanılmaktadır.

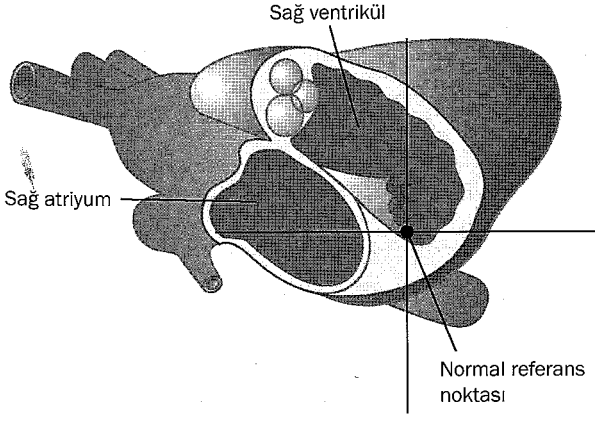
Ven ve Öteki Dolaşım Basınçlarının Ölçülmesinde Basıncın Referans Düzeyi

Buraya kadar yaptığımız tartışmalarda, sağ atriyum basıncının 0 mm Hg ve arter basıncının 100 mm Hg olduğundan söz edildi, fakat dolaşım sistemindeki bu basınç için referans düzeyi olarak kabul edilebilecek yerçekimine bağlı bir basınç düzeyi belirtilmedi. Sağlıklı bir kişide, dolaşım sisteminde yerçekimi basıncının vücut durumundaki değişikliklere bağlı olarak basınç ölçümünü 1-2 mm Hg'dan fazla etkilemeyen yalnız bir nokta vardır. Bu nokta, Şekil 15-12 gösterildiği gibi, triküspit kapağın üzerinde veya yakınındaki bir seviyededir. Bundan dolayı bu bölümde tartışılan bütün basınç ölçümleri, *basınç ölçülmesinde referans düzeyi* denilen bu seviyeye göre değerlendirilmektedir.

Triküspit kapakta yerçekimi etkilerin bulunmaması, bu noktadaki ciddi yerçekimi basıncı değişmelerini kalbin otomatik olarak engellemesine bağlıdır. Bu durum şöyle gerçekleşir:

Eğer triküspit kapaktaki basınç normalin üzerine hafifçe çıkarsa, sağ ventrikül normalden daha fazla dolar. Bu durum, kalbin kanı daha hızlı pompalamasına ve böylece triküspit kapaktaki basıncın ortalama normal değerine dönmesine neden olur. Aksine, basınç düşerse sağ ventrikül yeterince dolamaz, pompa gücü azalır ve triküspit düzeyindeki basınç tekrar normal değere yükselinceye kadar kan venöz sistemde göllenir. Bir diğer deyişle, kalp triküspit kapakta *basıncın geribildirim düzenleyicisi* olarak görev yapar.

Bir kişi sırt üstü uzandığında, triküspit kapak göğüs kalınlığının hemen hemen tam olarak %60 kadar ön kısmında yer alır. Bu seviye yatan bir kişi için *sıfır basınç referans düzeyidir.*



ŞEKİL 15-12

Dolaşım basıncı ölçümü için referans noktası (triküspit kapağa yakın yerleşimlidir).

Venlerin Kan Depolama İşlevi

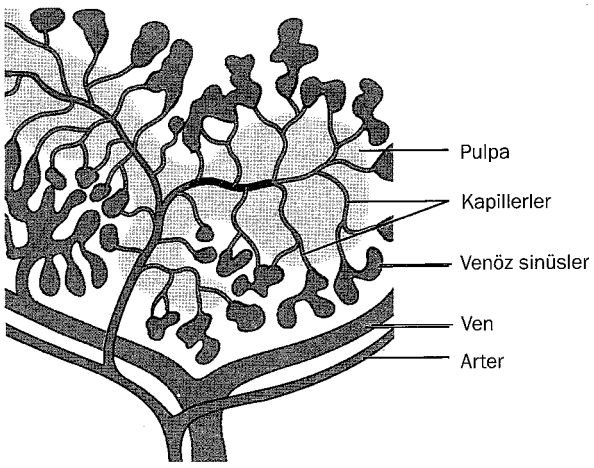
Bölüm 14'de işaret edildiği gibi dolaşım sistemindeki bütün kanın yüzde 60'tan fazlası genellikle sistemik venlerde bulunur. Bu nedenle ve venlerin uyumunun çok fazla olmasına bağlı olarak, venöz sistemin dolaşımın *kan depoları* görevini yaptığı söylenir.

Vücuttan kan kaybı olduğu ve arteryel basınç düşmeye başladığı zaman, Bölüm 18'de tartışıldığı gibi, karotid sinüslerden ve dolaşımın öteki basınca duyarlı bölgelerinden sinirsel sinyaller doğar. Bu sinyaller beyinden ve medulla spinalisten dönen sinirsel sinyallerin doğmasına ve bu uyarıların başlıca sempatik sinirlerle, kasılmalarına neden olacak şekilde, venlere gitmelerine yol açar. Bu durum dolaşım sisteminde kan kaybının neden olduğu azalmanın çoğunu telafi eder. Gerçekten de, toplam kan hacminin %20 kadarı kaybedilse bile, venlerin bu değişken depo fonksiyonları sayesinde dolaşım sistemi neredeyse normal bir şekilde görevini sürdürür.

Özel Kan Depoları. Dolaşım sisteminin bazı bölgeleri o kadar geniştir ve/veya fazla uyuma sahiptir ki, bunlara "özel kan depoları" adı verilir. Bu yapılar şunlardır :(1) Bazen boyutlarını yeterince azaltabilerek dolaşımın diğer bölgelerine 100 ml kadar kan gönderebilen *dalak*, (2) sinüslerinden dolaşımın geri kalan kısımlarına bir kaç yüz mililitre kan salabilen *karaciğer* (3) 300 ml kadar kan verebilen geniş *abdominal venler*, (4) yine birkaç yüz mililitre kan sağlayan *deri altındaki venöz pleksüsler*. *Kalp* ve *akciğerler* her ne kadar sistemik ven depo sisteminin kısımlarından değillerse de, kan deposu olarak düşünülmelidir. Örneğin kalp sempatik stimülasyon sırasında küçülerek 50-100 ml kanla dolaşıma katkıda bulunur, pulmoner basınçlar düşük değerlere indiğinde ilave 100-200 ml kan ile akciğerler de dolaşıma katkıda bulunur.

Bir Alyuvar Deposu Olarak Dalak

Şekil 15- 13 dalakta kanın depolandığı iki ayrı bölgeyi göstermektedir: *venöz sinüsler* ve *pulpa*. Sinüsler venöz sistemin herhangi bir yerindeki venlerde olduğu gibi aynı şekilde genişleyebilirler ve tam kan depolarlar.



ŞEKİL 15-13

Dalağın işlevsel yapıları (Dr. Don W. Fawcett'in izniyle. Montana.)

Dalak pulpasında kapillerler o kadar geçirgendir ki; alyuvarların da dahil olduğu tüm kan *kırmızı pulpayı* oluşturmak üzere kapillerin duvarlarından trabekül ağına geçiş gösterir. Alyuvarlar trabeküller tarafından yakalanırken, plazma ise venöz sinüslere ve oradan da tekrar genel dolaşıma geri döner. Sonuç olarak, *dalağın kırmızı pulpası yüksek miktarlarda konsantre alyuvar ihtiva eden özel bir depodur.* Sempatik sinir sistemi her ne zaman uyarılır ve dalakta veya dalağın damarlarında kasılmaya neden olursa, bu büyük miktarlardaki konsantre kan genel dolaşıma gönderilebilir. Hematokrit değerini %1-2 oranında yükselten 50 ml kadar konsantre alyuvar hücresi dolaşıma verilebilir.

Dalak pulpasının akyuvarların birikerek toplandığı adacıkların oluşturduğu diğer bölgelerine *beyaz pulpa* adı verilir. Burada lenf düğümlerinde üretilen hücrelere benzerlik gösteren lenfoid hücreler üretilmektedir. Bunlar Bölüm 34'de anlatılan immün sistemin kısımlarıdırlar.

Dalağın Kan Temizleme İşlevi - Yaşlı Hücrelerin Uzaklaştırılması. Sinüslere girmeden önce dalak pulpasından geçen kan hücreleri sıkışmaya uğrarlar. Bu durumda, kırılgan alyuvarların bu travmaya dayanamayacakları beklenir. Bundan dolayı, vücutta yok edilen alyuvarların çoğunun ölüm yeri dalak olmaktadır. Hücreler parçalandıktan sonra hemoglobin ve hücre stroması dalağın retikülöendotelyal hücreleri tarafından sindirilir, ve sindirim ürünleri yeni kan hücrelerinin üretiminde kullanılmak üzere besin maddeleri olarak vücut tarafından kullanılır.

Dalağın Retiküloendotelyal Hücreleri

Dalağın pulpası çok sayıda iri fagositik retiküloendotelyal hücreler ihtiva eder ve venöz sinüsler de benzer hücrelerle kaplıdırlar. Bu hücreler karaciğerin venöz sinüslerindeki retikülöendoteliyal sistem hücrelerine benzer şekilde hareket ederler ve böylece kanın temizleme sisteminin bir bölümünü oluşturacak şekilde işlev görürler. Kan enfeksiyon ajanlarıyla istila edildiğinde, dalağın retiküloendotelyal hücreleri artık maddeleri, bakteri, parazit vb. etkenleri hızla uzaklaştırırlar. Keza birçok kronik enfeksiyon durumunda dalak, aynen lenf düğümleri gibi genişler, temizleme fonksiyonunu daha da etkin bir şekilde gerçekleştirir.

Kaynaklar

Badeer HS: Hemodynamics for medical students. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.

Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, et al: Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. Am J Hypertens 15:1101, 2002.

Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al: Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 902:230, 2000.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.

Guyton AC, Jones CE: Central venous pressure: physiological significance and clinical implications. Am Heart J 86: 431, 1973.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Hall J: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22:s174, 1999.

Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: "open" vs."closed"systems.Am J Physiol 262: R725-R732, 1992.

Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, et al: Measuring blood pressure accurately: New and persistent challenges. JAMA 289:1027, 2003.

Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a "set up"for vascular disease. Circulation 107:139, 2003.

McAlister FA, Straus SE: Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. BMJ 322:908, 2001.

O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 21:821, 2003.

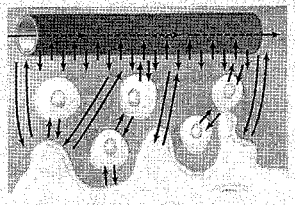
Perloff D, Grim C, Flack J, et al: Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation 88:2460, 1993.

Rothe CF, Gersting JM: Cardiovascular interactions: an interactive tutorial and mathematical model. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 26:98, 2002.

Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 107:2864, 2003.

Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R: Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. J Am Soc Nephrol 15(Suppl 1):S30, 2004.

Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, İnterstisyel Sıvı ve Lenf Akımı



Mikrosirkülasyon, dolaşımın en önemli fonksiyonu olan besin *maddelerinin dokulara taşınması ve hücresel atıkların uzaklaştırılması* işlevini görür. Küçük arteriyoller her bir doku alanına giden kan akımını kontrol ederken, dokulardaki lokal faktörler arteriyollerin çapını kontrol eder. Bu nedenle genellikle her dokunun, kendi ihtiyaçlarına göre kan akımını belirlediği kabul edilmektedir. Bu konu detayları ile Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kapillerler geçirgenliği fazla, tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş, çok ince yapılardır. Burada, dokular ve kan arasında besin maddelerinin ve hücresel atıkların değişimi görülür.

Yüzey alanı 500-700 metre kare (yaklaşık bir futbol sahasının sekizde biri kadar) olan yaklaşık 10 milyar kapiller damar vücudun tümünde bu fonksiyonu yerine getirmektedir. Gerçekte herhangi bir fonksiyonel hücrenin bir kapillerden 20-30 mikrometreden daha uzak olması enderdir.

Mikrodolaşım ve Kapiller Sistemin Yapısı

Her organın mikrosirkülasyonu bu organın özel gereksinimlerini karşılamak üzere organize olmuştur. Genelde organa giren her besleyici arter altı ile sekiz kez dallanma gösterdikten sonra *arteriyol* olarak adlandırılacak kadar küçülür ve genellikle iç çapı 10-15 mikrometredir. Daha sonra arteriyoller iki ile beş kez dallanıp kanı kapillerlere ulaştırdıkları uç noktalarda 5-9 mikrometre çapına inerler.

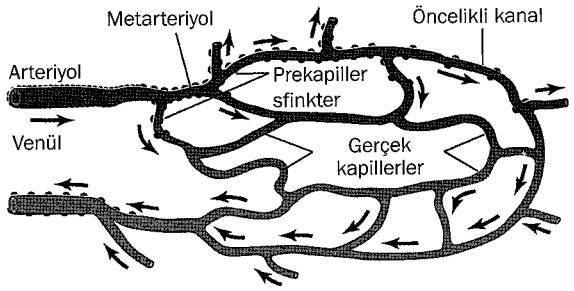
Arteriyoller gelişmiş kas yapısı içerdikleri için çaplarını büyük oranda değiştirebilirler. Metarteriyoller (terminal arteriyoller) ise süreklilik gösteren bir kas tabakası ile çevrili değildirler, ancak Şekil 16-1'de büyük siyah noktalar olarak gösterilen ara noktalarda, düz kas lifleri tarafından çevrilmişlerdir.

Gerçek kapillerlerin metarteriyollerden çıktığı noktalarda kapillerin genellikle düz kas lifleri tarafından çevrelendiği görülür. Bu yapıya *prekapiller sfinkter*'ler adı verilmektedir. Sfinkter, kapillerlerin girişini kapayıp açabilir.

Venüller, arteriyollerden çok daha büyük damarlardır ve kas tabakaları da arteriyollere göre daha incedir. Ancak burada hatırlanması gereken nokta venüllerin içindeki basıncın arteriyollere göre daha az olduğudur. Böylece venüller zayıf kas yapılarına karşın önemli miktarda kasılma gösterebilirler.

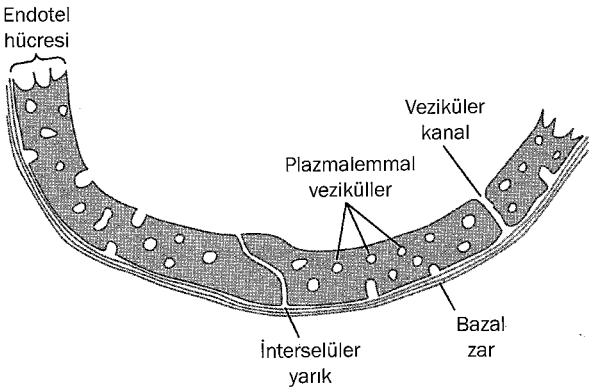
Kapiller yataktaki bu tipik düzenleme vücudun bütün kısımlarında görülmeyebilir. Ancak benzer yapılanmaların amacı aynıdır. En önemlisi metarteriyollerin (eğer bulunuyorsa prekapiller sfinkterlerin) bulundukları doku ile çok yakın bir ilişkide olmalarıdır. Bu sayede dokulardaki bölgesel değişiklikler (besin maddelerinin konsantrasyonu, metabolik son ürünler, hidrojen iyonları, vb) metarteriyoller üzerinde doğrudan etki göstererek dokudaki kan akımını her dakika kontrol edebilir.

Kapiller Duvarın Yapısı. Şekil 16-2, özellikle kas ve bağ dokusu olmak üzere vücudun birçok organında bulunan tipik bir kapiller duvarın ultramikroskopik yapısını göstermektedir. Görüldüğü gibi damar duvarı dışardan bir bazal zar ile çevre-



ŞEKİL 16-1

Mezenterik kapiller yatağın yapısı. (Zweifach: Factors Regulating Blood Pressure. New York, Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950).



ŞEKİL 16-2

Kapiller duvarın yapısı. Komşu endotel hücreleri arasındaki interselüler yarıklara dikkat ediniz; birçok suda eriyebilen maddenin kapiller zarlardan bu yarık aracılığı ile difüze olduğuna inanılmaktadır.

lenmiş tek sıra endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Duvarın toplam kalınlığı 0,5 mikrometredir. 4-9 mikrometre olan kapiller çapı ancak kırmızı kan hücrelerinin veya diğer kan hücrelerinin sürtünerek geçebilmesi için yeterlidir.

Kapiller Membrandaki "Porlar". Şekil 16-2'ye bakıldığında kapillerin iç kısmı ile dışını birbirine bağlayan iki küçük geçit görülecektir. Bunlardan bir tanesi, komşu endotel hücreleri arasında bulunan ve oldukça dar olan *hücrelerarası yarıktır*. Bu yarıklardan her biri endotel hücrelerini birarada tutan kısa protein uzantıları tarafından belirli aralıklarla kesilmekte ancak her bir uzantı kısa bir mesafeden sonra kırılmaktadır. Böylece kırılan uzantıların arasından sıvı geçişi gerçekleşebilir. Yarıkporlar normalde açıklığı yaklaşık olarak 6-7 nanometre (60-70 angstrom) olan, oldukça uniform bir yapı gösterirler.

Bu açıklık bir protein molekülü olan albuminin çapından biraz daha küçüktür. Endotel hücreleri arasındaki yarıklar sadece hücre kenarlarında bulunduğu için kapillerlerin toplam yüzey alanının 1/1000'inden daha fazlasını oluşturmaz. Ancak su moleküllerinin, suda eriyen birçok diğer iyonların ve maddelerin termal hareketi çok hızlı olduğu için, bu maddeler "yarık porlar" vasıtasıyla kapillerlerin içi ve dışı arasından kolaylıkla difüze olabilirler.

Endotel hücrelerindeki diğer bir oluşum da çok sayıda bulunan küçük *plazmalemmal veziküllerdir*. Bunlar hücrenin bir yüzünde oluşan ve az miktarlarda plazma veya ekstraselüler sıvıyı içine alabilen küçük paketçiklerdir ve endotel hücresi boyunca yavaşça hareket edebilirler. Aynı zamanda bazı veziküllerin Şekil 16-2'de gösterildiği gibi membran boyunca dizilip *veziküler bir kanal* oluşturdukları da düşünülmektedir. Ancak laboratuvar hayvanlarında yapılan dikkatli çalışmalar plazmalemmal veziküllerin kapiller duvardan madde transportunda küçük bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Bazı Organ Kapillerlerinde Görülen Özel Por Tipleri. Organların kapillerlerinde bulunan por sistemi organın özgül gereksinmelerini karşılamak üzere farklılıklar gösterebilmektedir. Bunlardan bazıları:

1. *Beyinde* endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar sadece küçük moleküllerin beyin dokusuna geçişine izin verir.
2. *Karaciğerde* tamamen tersi bir durum söz konusudur. Kapiller endotel hücreleri arasındaki yarıklar geniş bir açıklık gösterdiği için plazmada erimiş halde bulunan bütün maddeler (plazma proteinleri de dahil olmak üzere) kandan rahatlıkla karaciğer interstisyel aralığına geçebilir.
3. *Gastrointestinal kapiller membranların porları* kaslardaki ve karaciğerdeki kapiller porların arasında bir yerde bulunur.
4. *Böbreğin glomerüler yumağında* bulunan çok sayıda küçük oval pencereler; endotel hücresini ortadan *penetre* ederek büyük miktarda maddenin endotel hücreleri arasındaki yarıklardan geçmeden glomerüllerden filtre olmasını sağlar.

Kapillerde Kan Akımı-Vazomosyon

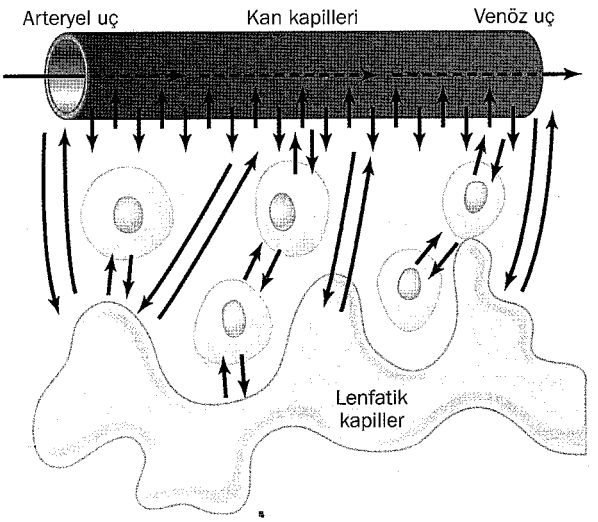
Kan, kapillerlerden genellikle sürekli bir şekilde akmaz. Bunun yerine her saniye veya dakikada bir, aralıklı olarak akar veya akım durur. Bu aralıklı olaya metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin (bazen çok küçük arteriyollerin de) aralıklı kasılması anlamına gelen *vazomosyon* adı verilir.

Vazomosyonun Regülasyonu. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin açılıp kapanma derecesini belirleyen en önemli

faktörün, dokudaki *oksijen* konsantrasyonu olduğunu göstermiştir. Doku tarafından oksijen kullanımı fazlalaştığında doku oksijen konsantrasyonu azalır, kan akımına izin veren aralıklı dönemler daha sık görülür, ve herbir dönemin süresi uzar. Bu olay dokuya daha fazla miktarda oksijen (aynı zamanda besin maddeleri) taşınmasını sağlar. Kan akımını belirleyen bu etki ve bunun gibi diğer faktörler Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kapiller Sistemin Ortalama Fonksiyonu

Kapiller sistemdeki kan akımının aralıklı olmasına karşın, fonksiyonun tamamı düşünüldüğünde dokularda çok sayıda kapiller olduğu için ortalama bir fonksiyondan bahsedilebilir. Bu nedenle, kapiller yataktaki *ortalama kan akım hızı*, *ortalama kapiller basıncı* ve maddelerin kapillerlerdeki kandan çevre interstisyel sıvıya *ortalama geçiş hızından* söz edilir. Bu bölümün kalan kısmında bu ortalama değerler dikkate alınacaktır. Ancak ortalama değerlerin gerçekte milyarlarca bağımsız kapillerin fonksiyonu olduğu, herbirinin dokulardaki lokal değişikliklere bağlı olarak çalıştığı unutulmamalıdır.



ŞEKİL 16-3

Sıvı moleküllerinin ve erimiş maddelerin kapiller ve interstisyel sıvı arasındaki difüzyonu.

Kan ve İnterstisyel Sıvı Arasında Besinlerin ve Diğer Maddelerin Değişimi

Kapiller Membrandan Difüzyon

Maddelerin plazma ile interstisyel sıvı arasındaki geçişini sağlayan en önemli yol *difüzyondur*. Şekil 16-3, kanın kapiller boyunca geçişi sırasında çok sayıda su molekülünün ve erimiş partikülün kapiller duvar boyunca ileri-geri difüze olduğunu ve bu sırada interstisyel sıvı ile plazmanın sürekli bir şekilde karıştığını göstermektedir. *Difüzyon su moleküllerinin ve erimiş maddelerin termal hareketinden meydana gelmektedir*. Farklı partiküller önce bir yönde hareket etmekte, daha sonra farklı yöne hareket etmeye başlayarak rastlantısal bir şekilde her yönde ilerlemektedir.

Yağda Eriyebilen Maddeler Doğrudan Kapiller Endotel Hücre Membranından Difüze Olabilir. Eğer bir madde yağda eriyebilir özellikte ise porlardan geçmek zorunda kalmadan doğrudan kapiller hücre membranından geçebilir. Bu tür maddeler arasında özellikle *oksijen* ve *karbon dioksit* sayılabilir. Bu maddeler kapiller membranın bütün alanlarından geçebildiği için kapiller membrandan transport hızları sodyum iyonları ve glikoz gibi yağda erimeyen birçok maddeye göre çok daha fazladır.

Suda Eriyen Maddeler Sadece Kapiller Membrandaki Hücreler Arası Porlardan Difüze Olabilir. Dokunun ihtiyacı olan birçok madde suda eriyebilir özellik gösterdiği için endotel hücrelerinin lipit özellikteki membranlarından geçemez. Bu tür maddeler arasında *su moleküllerinin* kendisi, *sodyum iyonları, klorün iyonları* ve *glikoz* sayılabilir. Endotel hücreleri arasındaki yarıkların kapiller yüzey alanının 1/1000'inden daha fazla yer tutmamasına karşın, yarıklardaki moleküllerin termal hareketi çok fazla olduğu için bu çok küçük alan bile su ve suda eriyebilir maddelerin önemli oranda yarık-porlardan difüze olabilmesine olanak verir. *Su moleküllerinin kapiller zarlardan difüzyonunun, kapillerden doğrusal bir şekilde akan plazmanın akış hızından 80 kat fazla olması bu maddelerin difüzyon hızı* hakkında fikir verebilir. Bu olay, plazmanın tüm kapiller boyunca ilerlemeden önce plazmanın su kısmının interstisyel sıvının suyu ile 80 kez değiştiğini göstermektedir.

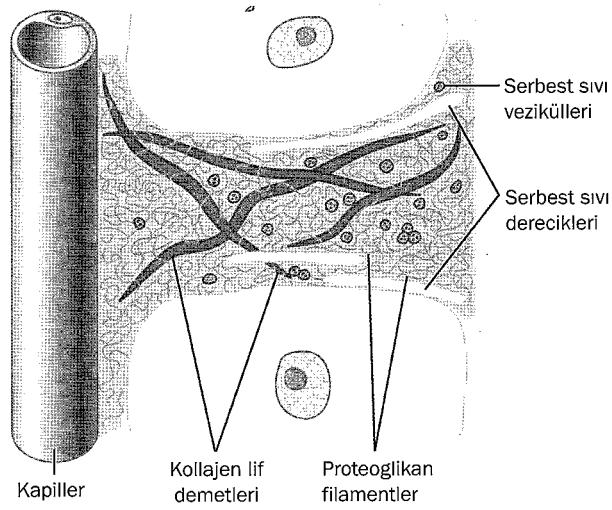
Porlardan Geçişte Moleküler Büyüklüğün Etkisi. Kapillerlerdeki hücrelerarası yarık-porların genişliği 6-7 nanometredir. Bu genişlik, kapiller porlardan geçen en küçük molekül olan su molekülünden 20 kat daha büyüktür. Diğer taraftan, plazma proteinlerinin çapı porların genişliğinden biraz daha büyüktür. Sodyum iyonları, klor iyonları, glikoz ve üre gibi diğer moleküllerin çapı bu iki örneğin ortasında yer almaktadır. Bu neden-

TABLO 16-1

Farklı Büyüklükteki Moleküllerin Kas Kapiller Porlarındaki Göreceli Geçirgenlikleri

Madde	Moleküler Ağırlık	Geçirgenlik
Su	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Üre	60	0,8
Glikoz	180	0,6
Sukroz	342	0,4
İnülin	5.000	0,2
Miyoglobin	17.600	0,03
Hemoglobin	68.000	0,01
Albumin	69.000	0,001

Pappenheimer, Physiol. Rev., 33:387, 1953'den modifiye edilmiştir.



ŞEKİL 16-4

İnterstisyumun yapısı. Proteoglikan filamentler kollajen lif demetlerinin arasını doldurmaktadır. Serbest sıvı vezikülleri ve küçük miktarda serbest sıvı birikintileri görülmektedir.

le değişik maddelerin kapiller por geçirgenlikleri moleküler çaplarına göre değişmektedir.

Tablo 16-1, genelde kapiller membrandan geçiş yapan maddelerin kastaki göreceli kapiller por geçirgenliklerini göstermektedir. Tabloda glikoz molekülünün geçirgenliği su molekülüne göre 0,6 kat olarak görülürken, albumin molekülünün geçirgenliği çok az, suya geçirgenliğin 1000 de 1'i kadar gözükmektedir.

Bu konuda dikkat edilmesi gereken nokta, değişik doku kapillerlerinin geçirgenliği özelliklerinin de çok farklı olabileceğidir. Örneğin, karaciğer kapiller sinüzoidlerinin geçirgenliği çok fazla olduğundan plazma proteinleri bile, su ve diğer maddeler gibi kapiller duvarı kolaylıkla geçebilmektedir. Ayrıca böbrek glomerüler kapillerlerinin su ve elektrolitlere geçirgenliği, kas kapillerleri ile karşılaştırıldığında 500 kat daha fazla olmakla beraber glomerüler ve kas kapillerlerinin proteine geçirgenliği yaklaşık aynıdır. Bazı dokuların geçirgenliği diğerlerinden neden daha fazla olduğu bu bölümün ilerleyen kısımlarında daha net bir şekilde anlaşılacaktır. Buna örnek olarak karaciğerde, kan ve karaciğer parenkim hücreleri arasında büyük miktarda görülen madde alışverişi veya böbreğin idrar oluşumu için bol sıvı filtrasyonuna ihtiyacı gösterilebilir.

Konsantrasyon Farkının Kapiller Membran Boyunca Görülen Net Difüzyona Etkisi. Bir maddenin herhangi bir membran boyunca net difüzyon hızı membranın iki tarafındaki *konsantrasyon farkları* ile doğru orantılıdır. Bu olay, kapiller membranın iki tarafındaki konsantrasyon farkı ne kadar büyükse membranın bir tarafına doğru net madde hareketinin de o kadar büyük olacağını gösterir. Normalde kandaki oksijen konsantrasyonu interstisyel sıvıdan daha büyüktür. Bu nedenle büyük miktarda oksijen kandan interstisyel sıvıya geçebilir. Bu olayın tersi de görülür. Yani, karbon dioksidin dokularda kana göre daha yüksek konsantrasyonda olması karbon dioksidin dokulardan uzaklaştırılarak kana geçmesini sağlar.

Dokuların beslenmesi için önemli olan birçok maddenin kapiller membran boyunca difüzyon hızı çok fazla olduğu için küçük bir konsantrasyon farkı bile plazma ve interstisyel sıvı arasında normalden fazla madde geçişi için yeterli olur. Örneğin, kapillerlerin hemen dışındaki interstisyel sıvının oksijen konsantrasyonu olasılıkla kan plazmasındaki konsantrasyonundan %1-2 oranında azdır. Ancak bu fark bile doku metabolizması için gerekli olan bütün oksijenin kandan interstisyel aralığa geçmesi için yeterlidir. Bu oran vücut aktifken dakikada birkaç litre oksijen geçişine neden olabilir.

İnterstisyum ve İnterstisyel Sıvı

Vücudun yaklaşık altıda birini *interstisyum* olarak adlandırılan hücrelerarası boşluk oluşturmaktadır. Bu boşluklardaki sıvıya *interstisyel sıvı* adı verilir.

İnterstisyumun yapısı Şekil 16-4'te gösterilmiştir. İnterstisyum iki temel tip katı yapı içermektedir. (1) *kollajen lif demetleri* ve (2) *proteoglikan filamentler.* Kollajen lif demetleri interstisyum içinde uzun mesafeler boyunca uzanır. Bunlar oldukça sağlam ve bu nedenle dokuların sıkılığını yani gerim direncinin büyük bir kısmını sağlayan yapılardır. Diğer taraftan proteoglikan filamentler yüzde 98'i *hyalüronik asid*, yüzde 2'si proteinden oluşan, çok ince kıvrık moleküllerdir. Bu moleküller o kadar incedir ki ışık mikroskopu ile görülemezler hatta elektron mikroskopu ile bile gösterilme-

leri zordur. Bunlar çok ince retiküler filamenterlerden oluşan ve "fırça-kılı" olarak adlandırılan bir yapı oluştururlar.

İnterstisyel "Jel". İnterstisyumdaki sıvı, filtrasyon veya difüzyon yolu ile kapillerlerden gelmektedir. Proteinler kapiller duvarlardan kolaylıkla dışarı çıkamadığı için interstisyel sıvının içeriği, proteinleri çok daha az miktarda içermesi dışında plazma ile aynıdır. İnterstisyel sıvı proteoglikan filamentlerin arasındaki çok küçük boşluklar içinde hapis olmuş durumdadır. Proteoglikan filamentler ve onların içinde hapis olmuş sıvı, *jel* özelliği gösterdiği için *doku jeli* olarak adlandırılmaktadır.

Proteoglikan filamentlerin fazla sayıda olması nedeniyle *sıvının doku jeli içinden akması* zordur. Bunun yerine, büyük sayıdaki moleküllerin beraberce hareket etmesinden çok moleküllerin kinetik hareketliliği nedeniyle bir yerden diğer yere doğru *difüze olması* söz konusudur.

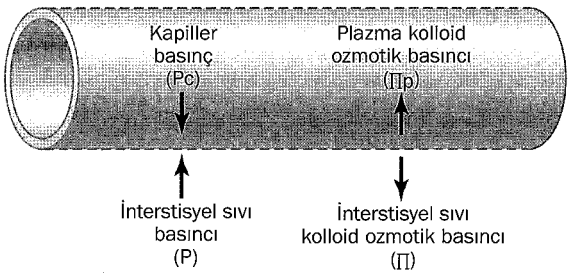
Jeldeki difüzyon hızı serbest sıvıdaki difüzyonun yaklaşık yüzde 95-99'u oranındadır. Kapillerler ile hücreler arasındaki kısa mesafede görülen bu difüzyon sadece su moleküllerinin değil elektrolitler, hücresel atıklar, oksijen, karbon dioksit gibi çeşitli maddelerin de interstisyumdan hızlı bir şekilde geçişini sağlar.

İnterstisyumdaki "Serbest" Sıvı. Her ne kadar normalde interstisyumdaki sıvının tamamına yakını doku jeli içinde hapis olmuş durumda ise de, proteoglikan filamentlerden bağımsız, bu nedenle de *serbest olarak akabilen küçük sıvı vezikülleri* ve *sıvı dereciklerine* rastlanabilir. Dolaşıma bir boya enjekte edildiğinde bu boyanın interstisyum boyunca ilerleyerek hücrelerin yüzleri ve kollajen lifler boyunca uzanan küçük sıvı birikintilerine ulaştığı görülür.

Normal dokulardaki serbest sıvı miktarı azdır ve genellikle yüzde 1'i geçmez. Ancak dokuda *ödem* gelişirse bu *serbest sıvı derecikleri ve veziküller anormal bir şekilde genişleyerek*, sıvının yarısı veya yarıdan fazlası proteoglikan filamentlerden bağımsız olarak akan sıvı haline gelebilir.

Kapillerden Sıvı Filtrasyonu Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Basınçlar ile Kapiller Filtrasyon Sabiti Tarafından Belirlenir

Kapillerler içindeki basınç, sıvı ve içinde çözünen maddelerin kapiller porlardan geçerek interstisyel aralığa geçmesini sağlar. Bu olaya zıt olarak, plazma proteinleri tarafından meydana getirilen ozmotik basınç (*kolloid ozmotik basınç* olarak da adlandırılır) sıvıların interstisyel alanlardan kana ozmoz yolu ile geçişini sağlar. Bu ozmotik basınç, önemli miktarda sıvı hacminin kandan interstisyel alana kaybını engeller.



ŞEKİL 16-5

Membrandaki porlardan sıvının kapiller membrandan dışarı veya içeri itilmesine etkili olan sıvı basıncı ve kolloid osmotik basınç güçleri.

Aynı şekilde önemli olan bir diğer sistem de interstisyel alanlara sızan küçük miktarlardaki proteinlerin dolaşıma geri döndürülmesini sağlayan *lenfatik sistemdir*. Bu bölümün kalan kısımlarında bu etkilerin plazma ve interstisyel sıvı hacimlerini nasıl kontrol ettiği tartışılacaktır.

Kapiller Membrandan Sıvı Geçişini Dört Ana Hidrostatik ve Kolloid Ozmatik Güçler Belirler. Şekil 16-5 sıvının kandan interstisyel sıvıya doğru mu yoksa ters yönde mi akacağını belirleyen dört ana gücü göstermektedir. Bu güçlere ilk defa bu dört ana etkenin önemini gösteren bilim adamı anısına "Starling güçleri" adı verilir. Bu güçler:

1. *Kapiller basınç* (Pc), sıvıyı kapiller membrandan dışarıya doğru iten güç.
2. *İnterstisyel sıvı basıncı* (Pif), pozitif olduğu zaman sıvıyı interstisyumdan kapiller membranın içine iten, negatif olduğu zaman ise ters yönde hareketlendiren güç.
3. *Plazma kolloid ozmotik basıncı* (Πp), kapiller membrandan içeriye doğru sıvı osmozuna neden olan güç.
4. *İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı* (Πif), sıvının kapiller membrandan dışarı ozmozunu sağlayan güç.

Eğer bu güçlerin toplamı yani net *filtrasyon basıncı* (NFP) pozitif ise kapillerlerden net *sıvı filtrasyonu* olacaktır. Eğer Starling güçlerinin toplamı negatif ise intertisyel alandan doku içine net *sıvı absorpsiyonu* meydana gelecektir. Net filtrasyon basıncı (NFP) aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$NFP = Pc - Pif - \Pi p + \Pi if$$

Daha sonra tartışılacağı gibi NFP normal durumlarda az da olsa pozitif bir değere sahiptir. Bu nedenle birçok organda kapillerlerden interstisyel alana net sıvı filtrasyonu görülür. Bir dokudaki net sıvı filtrasyon oranını belirleyen faktörlerden biri de kapillerlerin sayısı ile birlikte bu kapillerlerin porlarının çapı ve sayısıdır. Bu fak-

törlerin tümü genel olarak *kapiller filtrasyon sabiti* olarak adlandırılırlar (K_f). Bu nedenle K_f belirli bir NFP altında kapillerlerin suyu filtre etme kapasitesi olarak düşünülebilir ve genellikle ml/dakika/mm Hg net filtrasyon basıncı olarak ifade edilir.

Bu nedenle net kapillerler sıvı filtrasyon oranı:

$$\text{Filtrasyon} = K_f \times \text{NFP}$$

Bundan sonraki paragraflarda her bir gücün kapiller sıvı filtrasyonu üzerindeki etkisi detaylı olarak tartışılacaktır.

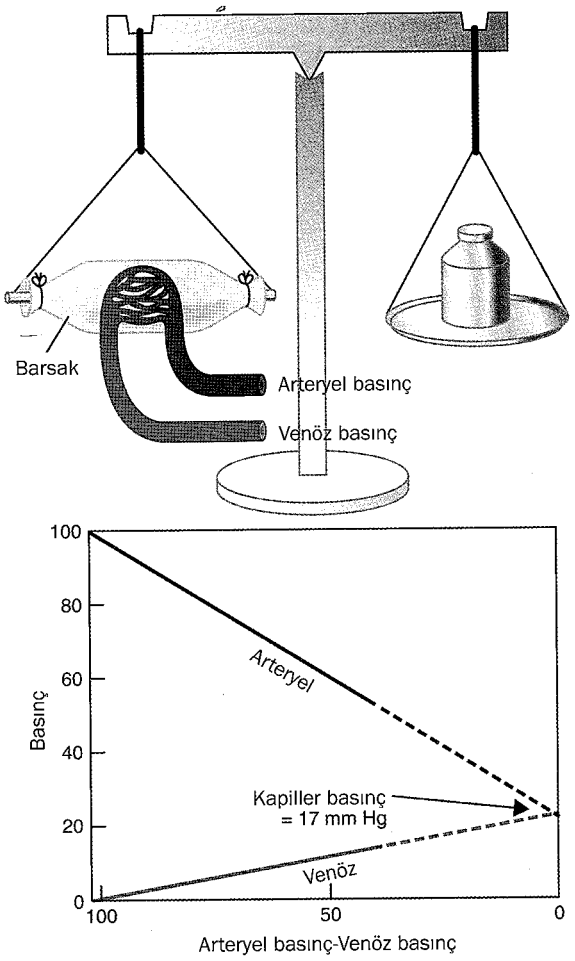
Kapiller Hidrostatik Basınç

Kapiller basıncı ölçmek için iki deneysel yöntem kullanılmıştır. Bunlar: (1) *kapillerlerin doğrudan mikropipetle kanüle edilerek*, ortalama kapiller basıncın yaklaşık olarak 25 mm Hg olarak ölçüldüğü ve (2) *kapiller basıncının fonksiyonel olarak dolaylı yolla ölçülüp* yaklaşık 17 mm Hg olarak saptandığı yöntemlerdir.

Kapiller Basıncın Mikropipet Yöntemi ile Ölçümü. Kapiller basıncı kanülasyon yöntemi ile ölçmek için mikroskopik bir cam pipet doğrudan kapillerin içine sokulur ve basınç uygun bir mikromanometre sistemi ile kaydedilir. Bu yöntem kullanılarak hayvan dokularında ve insan tırnak dibindeki büyük kapillerlerde ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümler ile kapillerlerin arteryel uçlarında 30-40 mm Hg, venöz uçlarında 10-15 mm Hg, orta kısımlarında ise yaklaşık 25 mm Hg basınç değerleri elde edilmiştir.

Kapiller Basıncın İzogravimetrik Yöntem İle Dolaylı Yolla "Fonksiyonel" Ölçümü. Şekil 16-6, kapiller basıncın dolaylı olarak, izogravimetrik yöntem ile ölçümünü göstermektedir. Şekil, gravimetrik bir teraziye yerleştirilen ince barsak segmentini göstermektedir. Barsağın kan ile transfüzyonu sağlanmıştır. Arteryel basınç azaltıldığında buna bağlı olarak kapiller basınçta da azalma meydana gelmekte ve bu olay plazma proteinlerinin ozmotik basıncı nedeniyle barsak duvarından sıvı emilimine izin vererek barsak ağırlığını azaltmaktadır. Sonuçta terazinin ibresinde ani bir değişme görülmektedir. Barsak ağırlığında meydana gelen bu azalmayı engellemek için arteryel basınçta azalma ile meydana gelen değişikliği kompanse edecek oranda venöz basınç artırılmaktadır. Diğer bir deyişle arteryel basınç azaltılıp venöz basınç artırılırken kapiller basınç sabit kalmaktadır (organ ağırlığında değişim olmadığı için).

Şeklin aşağı bölümünde barsak ağırlığındaki değişimleri tamamen etkisiz hale getiren arteryel ve venöz basınç değişiklikleri gösterilmiştir. Arteryel ve venöz çizgiler birbirini 17 mm Hg değerinde kesmektedir. Bu nedenle kapiller basıncın 17 mm Hg düzeyinde olması gerekir. Aksi takdirde kapiller duvar boyunca sıvı filtrasyonu veya absorpsiyonu görülecektir. Sonuç olarak, "fonksiyonel" kapiller basınç değeri ortalama 17 mm Hg'dır.



ŞEKİL 16-6

Kapiller basıncın ölçümünde izogravimetrik yöntem.

Fonksiyonel Kapiller Basıncın Mikropipet Yöntemi İle Ölçülen Değerden Daha Az Olmasının Nedeni. Yukarıda anlatılan iki modelin aynı kapiller basınç değerlerini vermediği açıktır. İzogravimetrik yöntem, sıvının kapillerlerden dışarı veya içeri girmesini sağlayan tüm güçlerin dengesini göstermektedir. Bu güçler arasındaki denge normal durumu gösterdiği için ortalama fonksiyonel kapiller basınç izogravimetrik yöntem ile ölçülen basınca yakın olmalıdır. Bu nedenle gerçek fonksiyonel kapiller basıncın yaklaşık 17 mm Hg olduğuna inanılmaktadır.

Kanülasyon yönteminin neden daha yüksek değerleri verdiğini açıklamak kolaydır. En önemli neden, bu tür ölçümlerin kanın, açık olan arteryel uçtan kapiller içine aktif olarak akabildiği kapillerlerde yapılmasıdır. Ancak daha önceki tartışmadan da hatırlanacağı gibi normal vazo-

mosyon döngüsünün büyük bir bölümünde metarteriyoller ve prekapiller sfinkterler kapalıdır. Bu durumda kapalı olan bölgenin ilerisindeki basıncın kapillerin venöz ucundaki basınca eşit olması gerekir (yaklaşık 10 mm Hg). Yani kapiller içi ortalama basınç değerleri belirli bir zaman dilimi içinde düşünüldüğünde, *fonksiyonel* ortalama kapiller basıncın, kapillerlerin arteryel ucundan ziyade venöz ucundaki basınca yakın olması beklenir.

Fonksiyonel kapiller basıncın kanülasyonla ölçülen değerlerden daha düşük olmasının iki farklı nedeni daha vardır. Bunlardan birincisi, venöz kapillerlerin arteryel kapillerlere göre çok daha fazla sayıda olmasıdır. İkincisi, venöz kapillerlerlerin permeabilitesinin arteryel kapillerlere göre birkaç kat daha fazla olmasıdır. Bu ilave iki neden fonksiyonel kapiller basıncın neden daha düşük değerlerde olduğunun anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır.

İnterstisyel Sıvı Hidrostatik Basıncı

Kapiller basınç ölçüm yöntemlerinde olduğu gibi interstisyel sıvı basıncının ölçülmesinde de değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bu ölçüm sonuçları arasında az da olsa farklılıklar görülse de genelde atmosfer basıncından birkaç milimetre civa düşük değerler bulunmaktadır. Buna *negatif interstisyel sıvı basıncı* denir. En sık kullanılan yöntemler arasında (1) mikropipet kullanılarak dokuların doğrudan kanülasyonu, (2) delikli kapsüllerin dokuya implante edilmesi yöntemi ile basıncın ölçümü, ve (3) doku içine yerleştirilmiş pamuk fitiller aracılığı ile basıncın ölçülmesini sayabiliriz.

Mikropipet Kullanılarak İnterstisyel Sıvı Basıncının Ölçülmesi. Kapiller basıncı ölçmek için kullanılan mikropipetin benzeri, interstisyel sıvı basıncının ölçümünde de kullanılabilir. Mikropipetin ucu yaklaşık 1 mikrometre çapında olmakla beraber bu çap interstisyumdaki proteoglikan filamentlerin arasındaki boşluklardan en az 20 kat daha büyüktür. Bu nedenle ölçülen basınç olasılıkla serbest sıvı topluluklarının basıncıdır.

Mikropipet yöntemi kullanılması ile elde edilen ilk ölçümler -1 ile +2 mm Hg arasında değişmiş ancak genellikle pozitif değerler bulunmuştur. Bu ölçüm yöntemi ile deneyim kazanıldıkça ortalama değerlerin -2 mm Hg düzeyinde olduğu, *deri gibi* dokularda ise atmosfer basıncından biraz daha az değerler bulunduğu ortaya çıkmıştır.

İmplante Edilmiş Perfore Kapsüllerde İnterstisyel Serbest Sıvı Basıncının Ölçümü. Bu yöntem kullanılarak çapı 2 cm olan kapsüller ile yapılan ölçümler normal *gevşek* derialtı dokularda -6mm Hg gibi bir değerin bulunmasını sağlamıştır. Ancak Şekil 16-7'de görüldüğü gibi, daha küçük kapsüller ile yapılan ölçümler mikropipet yöntemi ile yapılan ölçümlere benzer şekilde -2 mm Hg değerine yakın değerlerin bulunmasına yol açmıştır.

Pamuk Fitillerin Dokuya Yerleştirilmesi ile Serbest İnterstisyel Sıvı Basıncının Ölçümü. Bir diğer yöntem ise bir teflon tübün hazırlanıp (içine iki ucundan dışarıya çıkacak şekilde yaklaşık sekiz pamuk lifin yerleştirilmesinden sonra) doku içine implante edilmesi ile uygulanmaktadır. Pamuk lifleri fitil gibi dışarı uzandıkları için çevredeki doku sıvıları ile rahatça ilişkiye geçip interstisyel sıvı basıncını teflon tübün içine iletmektedir. Manometreli ölçümler ile bu basıncın ölçülmesi kolaydır. Bu teknik kullanılarak *gevşek* derialtı dokusunda yapılan ölçümler de -1 ila -3 mm Hg arasında negatif değerler elde edilmiştir.

Sıkıca Sarılmış Dokulardaki İnterstisyel Sıvı Basıncı

Beynin içine yerleştiği kafatası, böbrekleri saran fibröz kapsül, kasların çevresindeki fibröz kılıf, gözdeki sklera örneklerinde olduğu gibi vücuttaki bazı dokular sıkı bir kılıf ile kaplanmıştır. Bu organların çoğunda ölçüm yöntemi ne olursa olsun interstisyel sıvı basıncı genellikle pozitif olarak bulunmaktadır. Ancak bu interstisyel sıvı basınçları çoğu kez çevrelerindeki dokuların basınçlarından daha az olarak bulunmaktadır. Örneğin bir hayvanda beyni saran serebrospinal sıvı basıncı yaklaşık +10 mm Hg değerinde iken *beyin interstisyel sıvı basıncı* +4 ile +6 mm Hg arasında değişmektedir. Böbreklerde, böbrekleri çevreleyen kapsül basıncı ortalama +13 mm Hg düzeyinde iken bulunan *interstisyel sıvı basınçları* +6 mm Hg civarındadır. Eğer deri üzerindeki basıncın atmosfer basıncına eşit olduğu yani "sıfır basınç" olduğu düşünülürse genel bir kural olarak, normal interstisyel basıncın dokunun çevresindeki basınca göre birkaç milimetre daha negatif olduğu söylenebilir.

Gevşek Derialtı Dokusundaki Gerçek İnterstisyel Sıvı Basıncı Atmosfer Basıncından Düşük mü?

İnterstisyel sıvı basıncının birçok dokuda atmosfer basıncından düşük olduğu kavramı, klinik gözlemler nedeniyle başlamıştır, çünkü bu gözlemler interstisyel sıvı basıncının her zaman pozitif olduğu şeklindeki daha önceki kavramla açıklanamamıştır. Bu gözlemlerden bazıları şöyledir:

1. Eğer bir deri grefti vücudun içbükey bir yüzeyine yerleştirilecek olursa (örneğin gözün çıkarılmasından sonra göz çukuruna) deri yerleştirilen yere yapışmadan önce greftin altına sıvı birikmesi görülür. Buna ilave olarak deri kısalma gösterir ve konkav durumdan uzaklaşmaya çalışır. Ancak, derinin altında gelişen negatif güç içeriye doğru sıvı absorpsiyonuna neden olurken deriyi tekrar konkav hale getirir.
2. Skrotum, aksiller boşluk, gözkapağının alt kısmı gibi gevşek derialtı dokuya büyük miktarlarda sıvı enjekte etmek için 1 mm Hg pozitif basınçtan daha azı yeterlidir. Bu alanlara enjeksiyon yapıldığında normalde interstisyel boşlukta bulunan sıvı miktarından 100 kat daha fazla miktarda sıvı girebildiği halde pozitif basınç artışı yaklaşık 2 mm Hg düzeyini aşmamaktadır. Bu gözlemlerin önemi, sağlam interstisyel lifler içermeyen dokuların sıvı birikimini engelleyemeyeceğini

göstermesidir. Bu nedenle, böyle bir sıvı birikimini engelleyen başka mekanizmalar bulunmalıdır.

3. İnterstisyel sıvılar ile dinamik bir denge halinde bulunan birçok doğal vücut boşluğundaki serbest sıvının basıncı negatif olarak ölçülmüştür. Bunlardan bazıları:
   İntraplevral boşluk: -8 mm Hg
   Eklem sinovyal boşluğu: -4 ila -6 mm Hg
   Epidural boşluk: -4 ila -6 mm Hg.
4. İnterstisyel sıvı basıncının ölçümünde kullanılan implante kapsül yöntemi bu basınçta meydana gelen değişiklikleri belirlemek için kullanılabilir. Tahmin edilebileceği gibi bu değişiklikleri (1) arteryel basıncın artması veya azalması, (2) çevre doku boşluklarına sıvı enjeksiyonu veya (3) konsantre kolloid ozmotik bir maddenin dokulardan sıvı absorbe etmesi için kana enjekte edilmesi gibi durumlar da ortaya çıkabilir. Bu dinamik değişiklikler kapsül basıncı gerçek interstisyel basınç ile dengelenmeden ölçülemez.

Özet-Gevşek Derialtı Dokusundaki Ortalama Negatif İnterstisyel Sıvı Basıncı. Yukarıda değinilen farklı yöntemler birbirine yakın değerler vermekle beraber birçok fizyolog arasındaki genel düşünce, *gevşek* ciltaltı dokusundaki gerçek interstisyel sıvı basıncının atmosfer basıncından biraz daha az olduğudur. Ortalama basınç olarak kabul edilen değer yaklaşık -3 mm Hg'dır.

Negatif İnterstisyel Sıvı Basıncının Temel Nedeni Lenfatik Sistemin Pompalama Yeteneğidir

Lenfatik sistem bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacak olmakla beraber bu sistemin interstisyel sıvı basıncının belirlenmesindeki temel rolünü anlamak zorundayız. Lenfatik sistem; fazla sıvıyı, protein moleküllerini, yıkım ürünlerini ve doku aralığındaki diğer maddeleri ortadan kaldırarak "temizleyici" bir sistem olarak işlev görmektedir. Normalde sıvı terminal lenf kanallarına girdiğinde lenf kanalı birkaç saniye süreyle otomatik olarak kasılmakta ve sıvıyı kan dolaşımına pompalamaktadır. Bu işlemlerin sonucunda interstisyel sıvıda negatif basınç oluşmaktadır.

Plazma Kolloid Ozmotik Basıncı

Plazmadaki Proteinler Kolloid Ozmotik Basınca Neden Olur. Bölüm 4'deki temel tartışmada sadece yarı geçirgen bir zarın porlarından geçemeyen molekül veya iyonların ozmotik basınç oluşturabileceğinden bahsedilmişti. Proteinler kapiller membranın porlarını rahatlıkla geçemeyen erimiş maddeler oldukları için, kapiller membrandaki ozmotik basınçtan sorumlu olan maddelerdir. Bu ozmotik basıncı, hücre zarında görülen ozmotik basınçtan ayırmak için *kolloid ozmotik basınç* veya *onkotik basınç* olarak adlandırırız. "Kolloid" terimi protein solüsyonlarının gerçek moleküler solüsyonlar olmasına karşın kolloid solüsyonlara benzetilmesinden kaynaklanmaktadır.

Plazma Kolloid Ozmotik Basıncının Normal Değerleri. Normal bir insanın plazmasındaki kolloid ozmotik basınç değeri yaklaşık 28 mm Hg düzeyindedir. Bunun 19 mm Hg'sı erimiş haldeki proteinlerden, 9 mm Hg ise proteinlerin *Donnan etkisi* ile tutmuş olduğu sodyum, potasyum ve diğer katyonlardan kaynaklanmaktadır.

Farklı Plazma Proteinlerinin Kolloid Ozmotik Basınca Etkisi. Plazma proteinleri, ortalama molekül ağırlığı 69.000 olan albumin, 140.000 olan globulin ve 400.000 olan fibrinojen proteinlerinin bir karışımıdır. Yani 1 gram globulindeki molekül sayısı, 1 gram albuminin molekül sayısının yaklaşık yarısı kadardır. Öte yandan 1 gram fibrinojen, 1 gram albuminin molekül sayısının altıda birini içerir. Bölüm 4'de bahsedilen ozmotik basınç konusunda da tartışıldığı gibi ozmotik basınç erimiş haldeki moleküllerin büyüklüğü tarafından değil moleküllerin sayısı tarafından belirlenmektedir. Moleküller, kütleleri değil sayıları bakımından değerlendirildiğinde, aşağıdaki tablo normal plazmada farklı tiplerdeki proteinlerin göreceli kütlesel konsantrasyonları ile buna bağlı olarak toplam plazma kolloid ozmotik basınca yaptıkları katkıyı göstermektedir.

	g/dl	Πp (mm Hg)
Albumin	4,5	21,8
Globulinler	2,5	6,0
Fibrinojen	0,3	0,2
Toplam	7,3	28,0

Yani, plazma toplam kolloid ozmotik basıncının yaklaşık yüzde 80'i albumin fraksiyonundan, yüzde 20'si globulinlerden kaynaklanırken fibrinojenin katkısı önemsizdir. Dolayısıyla, kapiller ve doku sıvı dinamikleri açısından özellikle önemli olan albümindir.

İnterstisyel Sıvının Kolloid Ozmotik Basıncı

Her ne kadar ortalama kapiller bir porun büyüklüğü plazma proteinlerinin büyüklüğünden daha küçük ise de, bu bütün porlar için geçerli değildir. Bu nedenle küçük miktarda da olsa, proteinler porlardan interstisyel aralığa geçerler.

Gerçekte, interstisyel sıvının tümündeki (ortalama 12 litre) toplam protein miktarı plazmanın içindeki toplam miktardan daha büyüktür. Bunun nedeni interstisyel sıvı hacminin plazmaya göre 4 kat daha fazla olma-

sıdır. Bu durumda interstisyel sıvıdaki ortalama protein *konsantrasyonu* genellikle plazmadakinin yüzde 40'ı veya 3 g/dl kadardır. Bu miktardaki proteinin meydana getirdiği ortalama kolloid ozmotik basınç değeri interstisyel sıvıda, yaklaşık olarak 8 mm Hg' dır.

Kapiller Membrandan Sıvı Hacmi Değişimi

Kapiller membranda görülen sıvı hareketini etkileyen çeşitli faktörler bilindiğine göre bunları birarada düşünerek normal kapillerlerin plazma ile interstisyel sıvı arasındaki normal sıvı değişimini nasıl devam ettirdiğini görebiliriz.

Kapillerlerin arteryel uçlarındaki ortalama basınç venöz uca göre yaklaşık 15-25 mm Hg daha büyüktür. Bu fark nedeni ile sıvı kapillerlerin arteryel uçlarından "filtre" olurken venöz uçlardan kapiller içine geri emilmektedir. Gerçekte küçük bir miktar sıvı, kapillerlerin arteryel uçlarından venöz uçlarına doğru doku içinde "akmaktadır". Bu akımın dinamiği aşağıdaki şekildedir.

Kapillerin Arteryel Ucunda Filtrasyona Neden Olan Güçlerin Analizi. Kapiller membranın *arteryel ucunda* etkili olarak kapiller membranda harekete neden olan ortalama güçler aşağıda belirtilmiştir.

	mm Hg
Sıvıyı dışarıya doğru iten güçler:	
Kapiller basınç (kapillerin arteryel ucu)	30
Negatif interstisyel serbest sıvı basıncı	3
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	8
DIŞARIYA DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	41
Sıvıyı içeriye doğru iten güçler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
İÇERİYE DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	28
Güçlerin toplamı:	
Dışarı	41
İçeri	28
NET DIŞARIYA DOĞRU GÜÇ (ARTERYEL UÇTA)	13

Kapillerin arteryel ucundaki güçlerin toplamı 13 mm Hg'lık *net filtrasyon basıncı* ile sıvıyı damar dışına doğru hareket ettirmektedir.

13 mm Hg'llk bu filtrasyon basıncı akan kan plazmasının yaklaşık yüzde 0,5'inin kapillerlerin arteryel ucundan çıkarak interstisyel aralığa filtre olmasına neden olur.

Kapillerin Venöz Ucunda Görülen Reabsorpsiyonun Analizi. Kapillerlerin venöz ucundaki basıncın düşük olması güç dengesinin aşağıda gösterildiği gibi absorpsiyon tarafına doğru kaymasına neden olur.

	mm Hg
Sıvıyı içeriye doğru iten güçler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
İÇERİYE DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	28
Sıvıyı dışarıya doğru iten güçler:	
Kapiller basınç (kapillerin venöz ucunda)	10
Negatif interstisyel serbest sıvı basıncı	3
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	8
DIŞARIYA DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	21
Güçlerin toplamı:	
İçeri	28
Dışarı	21
NET İÇERİYE DOĞRU GÜÇ	7

Yani sıvının içeriye doğru hareketi için sonuçta sıvıyı kapiller içine iten güç (28 mm Hg) interstisyel geri emilim gücünden (21 mm Hg) daha büyüktür. 7 mm Hg'lık fark kapillerlerin venöz uçlarındaki reabsorpsiyon basıncıdır. Bahsedilen reabsorpsiyon basıncı filtrasyon basıncına göre oldukça düşüktür. Ancak venöz kapillerlerin arteryel kapillerlere göre sayıca daha fazla ve daha geçirgen olduğu hatırlanmalıdır. Bu nedenle sıvının içeriye hareketini sağlamak için daha az basınca ihtiyaç vardır.

Reabsorpsiyon basıncı kapillerlerin arteryel uçlarından filtre olan sıvının yaklaşık onda dokuzunun venöz uçlardan geri emilimi sağlar, geriye kalan sıvı lenf damarları içine akar ve dolaşım kanına döner.

Kapiller Değişimde Starling Dengesi

E. H. Starling'in yüzyıl önce belirtiği gibi normal koşullar altında, bazı kapillerlerden dışarı filtre edilen sıvı miktarı ile diğer kapillerlerden reabsorbe edilen miktar arasında eşite yakın bir denge vardır. Az miktarda da olsa eşitsizliğe neden olan sıvı ise lenfatikler yolu ile geri döner.

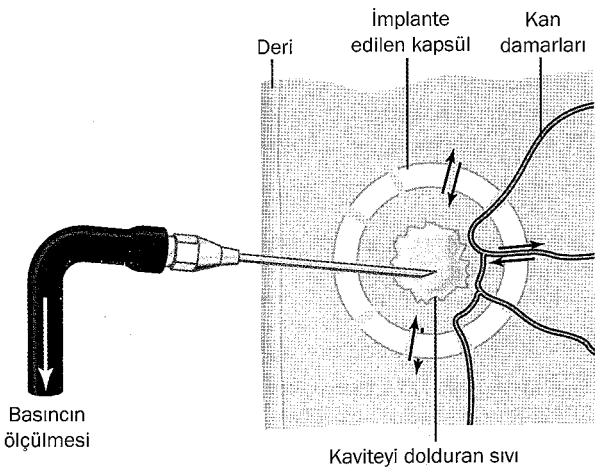
Aşağıdaki tablo Starling dengesinin temelini göstermektedir. Bu tabloda kapillerlerin arteryel ve venöz uçları arasındaki basınçlar ortalama bir değer olan fonksiyonel kapiller basınç olarak kabul edilmiştir. Bu değer 17,3 mm Hg olarak hesaplanmıştır.

	mm Hg
Sıvıyı dışarıya doğru iten ortalama güçler:	
Ortalama kapiller basınç	17,3
Negatif interstisyel serbest sıvı basıncı	3,0
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	8,0
DIŞARIYA DOĞRU GÜÇLERİN TOPLAMI	28,3
Sıvıyı içeriye doğru iten ortalama güçler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28,0
İÇERİYE DOĞRU GÜÇLERİN TOPLAMI	28,0
Güçlerin toplamı:	
Dışarı	28,3
İçeri	28,0
NET DIŞARIYA DOĞRU GÜÇ	0,3

Toplam kapiller dolaşım için toplam dışarı iten güçler ile (28,3 mm Hg) toplam içeri iten güçler (28,0 mm Hg) arasında yakın bir denge bulmuş olduk. Güçler arasında görülen küçük miktardaki eşitsizlik (0,3 mm Hg) interstisyel alana filtrasyon ile geriemilen miktara göre daha fazla sıvı girmesine neden olur. Filtrasyondaki bu fazlalığa *net filtrasyon* adı verilir ve sıvının lenfatikler yoluyla dolaşıma geri dönmesini sağlar. *Bütün vücuttaki* normal filtrasyon hızı sadece 2 ml/dak'dır.

Filtrasyon Sabiti. Önceki örnekte kapiller membranda 0,3 mm Hg düzeyinde görülen güçler arasındaki net dengesizlik bütün vücutta dakikada 2 ml net sıvı filtrasyonuna neden olmaktadır. Bu değer her bir milimetre civa dengesizlik için düşünülürse net filtrasyonun dakikada, bir milimetre civa basınç farkı için 6,67 mililitre olduğu hesaplanabilir. Bu değer *filtrasyon sabiti* olarak adlandırılmaktadır.

Filtrasyon sabiti vücudun değişik kısımları için dakikada, her bir milimetre civa için, 100 gram doku başına filtrasyon hızı olarak da ifade edilebilir. Bu durumda filtrasyon sabitinin ortalama bir dokuda yaklaşık olarak 0,01 ml/dak/mm Hg/100 gr doku olduğu görülür. Dokular arasında kapiller sistemlerdeki büyük farklılıklar nedeni ile filtrasyon sabiti farklı dokularda yüz kata kadar değişiklikler gösterebilir. Beyin ve kas dokusunda bu değerler çok küçük iken derialtı dokusunda ortalama bir değerde, barsakta fazla, porların sayıca fazla ve geniş olduğu karaciğer ve böbrek glomerüllerinde ise çok yüksektir. Bu nedenle proteinlerin kapiller membrandan permeabiliteleri de çok fazla değişiklik göstermektedir. Kas dokusu interstisyumundaki protein konsantrasyonu yaklaşık 1,5 gr/dl iken derialtı dokuda 2 gr/dl, ince barsakta 4 gr/dl, karaciğerde ise 6 gr/dl düzeyindedir.



ŞEKİL 16-7

İnterstisyel sıvı basıncının ölçümünde perfore kapsül metodu.

Güçlerdeki Anormal Dengesizliklerin Kapiller Membran Üzerine Etkisi

Eğer ortalama kapiller basınç 17 mm Hg'nın üzerine çıkarsa sıvıların doku içine filtrasyonuna neden olan net güç de artar. Böylece, ortalama kapiller basınçta 20 mm Hg'lık bir artış net filtrasyon basıncının 0,3 mm Hg değerinden 20,3 mm Hg'ya yükselmesine neden olur. Bu durumda normalde interstisyel aralığa filtre olan net sıvının miktarında da 68 katlık bir artış görülür. Fazla miktarda sıvının birikimini engellemek için lenfatik sistemdeki normal sıvı akışının 68 kat artması gerekecektir. Bu değer genelde lenfatik sistemin taşıyabileceği miktardan 2- 3 kat daha fazladır. Sonuçta sıvı interstisyel alanda birikmeye başlayıp ödem gelişir.

Tersine, eğer kapiller basınç çok düşük bir değere inerse, net filtrasyon yerine sıvının kapiller içine net reabsorpsiyonu görülür ve interstisyel sıvı hacminde azalma pahasına kan hacminde artma meydana gelir. Kapiller membranda görülen dengesizlikler ve bunların değişik ödem tiplerindeki rolleri Bölüm 25'te tartışılmıştır.

Lenfatik Sistem

Lenfatik sistem sıvının interstisyel alandan kana akmasını sağlayan alternatif bir yol oluşturmaktadır. En önemlisi ise lenfatiklerin proteinler ve büyük partiküller gibi, kapiller kana doğrudan absorpsiyonu mümkün olmayan maddeleri doku aralıklarından uzaklaştırabilmesidir. Proteinlerin interstisyel alanlardan uzaklaştırılması yaşamsal bir olaydır ve aksadığında yaklaşık 24 saat içinde ölüm görülür.

Vücudun Lenf Kanalları

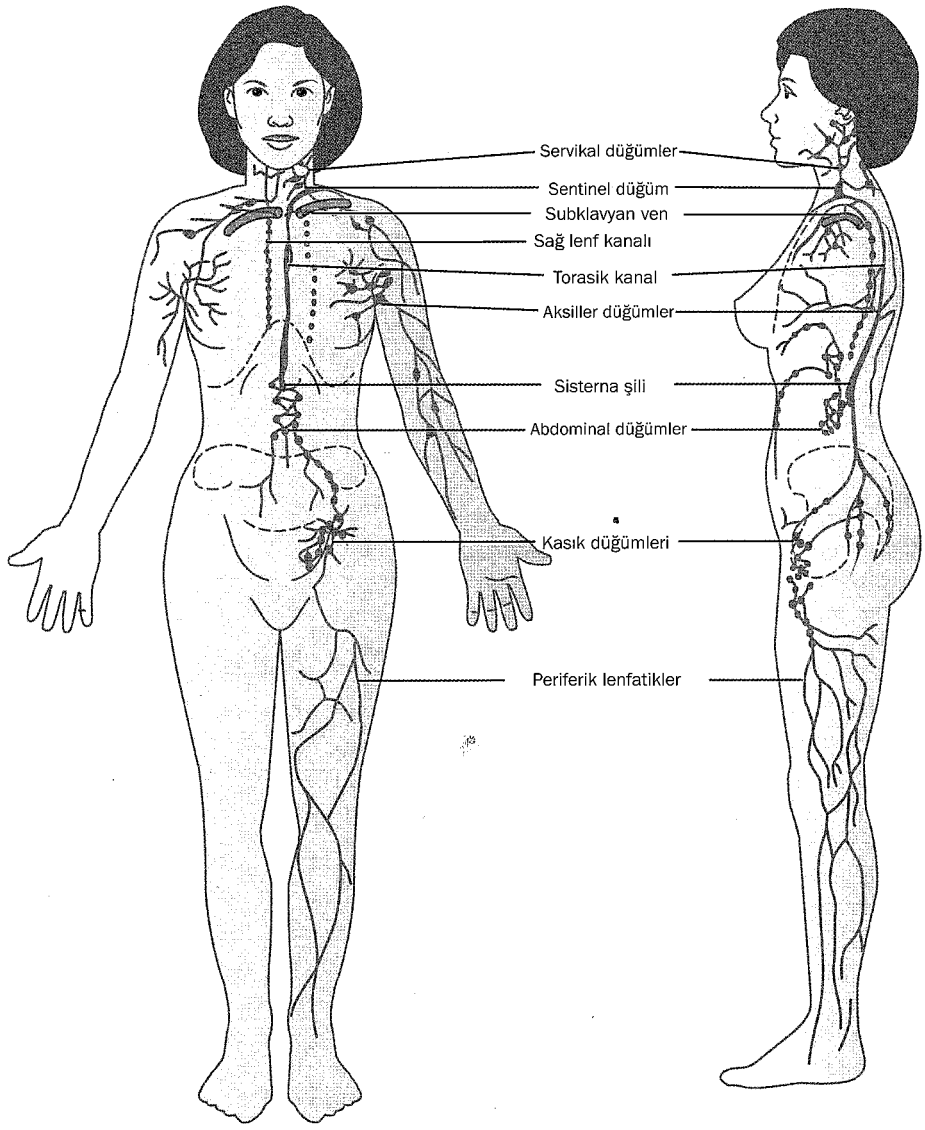
Vücuttaki hemen hemen bütün dokular fazla miktardaki sıvıyı interstisyel alandan uzaklaştırabilecek lenf sistemine sahiptir. İstisnalar arasında derinin yüzeysel kısımları, santral sinir sistemi, periferik sinirlerin iç kısımları, kasların endomisyum tabakası ve kemikler sayılabilir. Bu dokular bile *prelenfatikler* olarak adlandırılan ve interstisyel sıvının akabildiği küçük interstisyel kanallar içermektedir. Bu sıvı sonuç olarak lenfatik damarlara veya beyinde olduğu gibi serebrospinal sıvıya karışarak doğrudan kana geri döner.

Vücudun aşağı kısımlarından gelen lenf, *torasik kanal* ile akarak Şekil 16-8'da gösterildiği gibi *sol* internal jugular ven ile subklavyan venin birleşim noktasında venöz sisteme boşalır.

Başın sol kısmı, sol kol ve göğüs bölgesinin çeşitli kısımlarından gelen lenf de venlere karışmadan önce torasik kanala girer.

Boyun ve başın sağ kısmından, sağ kol ve toraks bölümlerinden toplanan lenf ise *sağ lenf kanalına* karışır ve daha sonra *sağ* subklavyan ven ile internal juguler venin birleşim noktasında venöz sisteme boşalır.

Terminal Lenfatik Kapiller ve Permeabiliteleri. *Arteryel* kapillerlerden filtre olan sıvının büyük bir kısmı hücreler



ŞEKİL 16-8

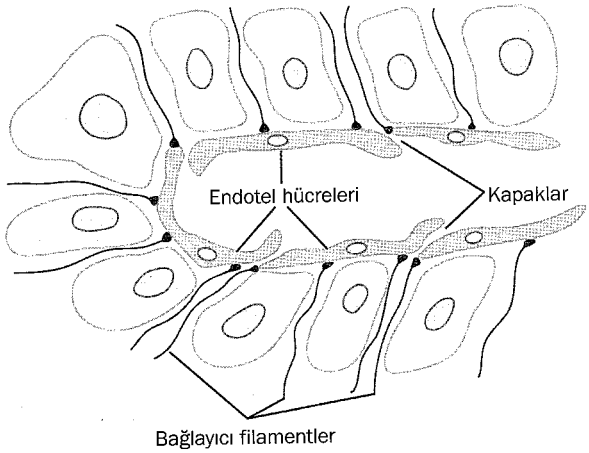
Lenfatik sistem.

arasından akarak *kapillerlerin* venöz uçlarından geri emilirler. Ancak bu sıvının yaklaşık olarak onda biri venöz kapillerlerden reabsorbe olmak yerine *lenfatik kapillerlere* girerek kana geri döner. Normalde bu lenfin toplam miktarı günde sadece 2-3 litredir.

Lenfatikler ile kana geri dönen sıvı miktarının az olmasına karşın, proteinler gibi moleküler ağırlığı büyük maddelerin kana geri dönmesi için başka bir yolu olmayan maddelerin geriemiliminin sağlanması açısından lenfatiklerin önemi büyüktür. Bu maddeler önemli bir engel ile karşılaşmadan kolayca lenfatik kapillerlere girerler. Bunun nedeni Şekil 16-9'de gösterilen lenfatik kapillerlerin özel yapısıdır. Bu şekilde kapiller endotel hücrelerinin çevredeki bağ dokusuna *bağlayıcı filamentleri* ile tutunduğunu gösterilmektedir. Genellikle komşu endotel hücrelerinin birleşim yerlerinde bir endotel hücresinin kenarı serbest bir şekilde hareket eden içeriye dönük bir kapak oluşturacak şekilde komşu hücrenin kenarı ile üst üste gelmektedir. Böylelikle kapillerin içine doğru açılan küçük bir kapak sistemi oluşmaktadır. İnterstisyel sıvı, içindeki partiküllerle birlikte kapağı itip açabilir ve doğrudan lenfatik kapillerin içine akabilir. Ancak bu sıvı bir kez içeri girdikten sonra lenfatik kapilleri kolaylıkla terk edemez. Bunun nedeni geri akımın kapağı kapamasıdır. Lenfatikler terminal lenfatik kapillerin uç kısımlarından başlayıp kan dolaşımına katıldıkları noktalardaki büyük damarlara kadar kapaklar içerir.

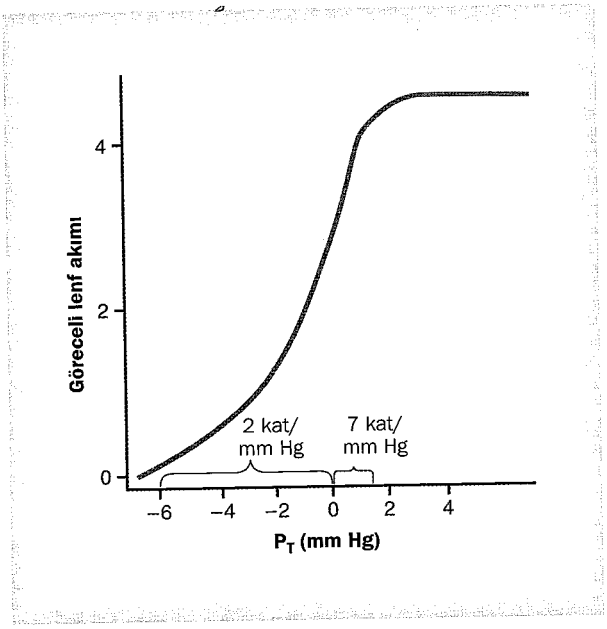
Lenf Yapımı

Lenf, interstisyel sıvıdan oluşarak lenfatikler içinde akar. Bu nedenle lenf içerik olarak kaynaklandığı dokudaki interstisyel sıvı ile aynı bileşimdedir.



ŞEKİL 16-9

Lenfatik kapillerlerin büyük molekül ağırlıklı maddelerin lenfe geçişine olanak veren özel yapısı.



ŞEKİL 16-10

Bir köpeğin bacağında lenf akımı ile interstisyel sıvı basıncı arasındaki ilişki. İnterstisyel basıncın atmosfer basıncının (0 mm Hg) biraz üzerine çıkması halinde lenf akımının en yüksek düzeye (P_T) eriştiğine dikkat ediniz. (Dr. Harry Gibson ve Dr. Aubrey Taylor'un izniyle).

Birçok dokudaki interstisyel sıvı protein konsantrasyonu 2 gr/dl değerinde iken bu dokulardan akan lenfteki protein konsantrasyonu da bu değere yakındır. Diğer taraftan karaciğerde meydana gelen lenfin protein konsantrasyonu 6 gr/dl, barsaklardan akan lenfin protein konsantrasyonu ise 3-4 gr/dl düzeyine kadar çıkar. Vücuttaki bütün lenfin yaklaşık üçte ikisi karaciğer ve barsaklar tarafından oluşturulduğu için vücudun bütün alanlarından gelen lenfin karışımı olan torasik lenfteki protein konsantrasyonu 3-5 gr/dl arasında değişmektedir.

Lenfatik sistem aynı zamanda gastrointestinal sistemden besin maddelerinin absorpsiyonunu sağlayan ana yollardan birini oluşturmaktadır. Bölüm 65'te tartışıldığı gibi özellikle yağların absorpsiyonunda büyük önem taşır. Gerçekten de yağlı besin alınmasından sonra torasik lenf kanalı yüzde 1-2 oranında yağ içerebilir.

Ayrıca, bakteri gibi büyük partiküller lenfatik kapillerlerin endotel hücreleri arasından ilerleyerek lenf içine girebilirler. Lenf düğümlerinden geçtikçe bu partiküller Bölüm 33'te anlatıldığı gibi parçalanarak etkisizleştirilirler.

Lenf Akım Hızı

Dinlenme halindeki bir insanda *torasik kanaldan* geçen saatte 100 mililitre, diğer kanallardan da 20 mililitre olmak üzere, toplam saatte 120 ml ve günde 2-3 litre lenf akımı vardır.

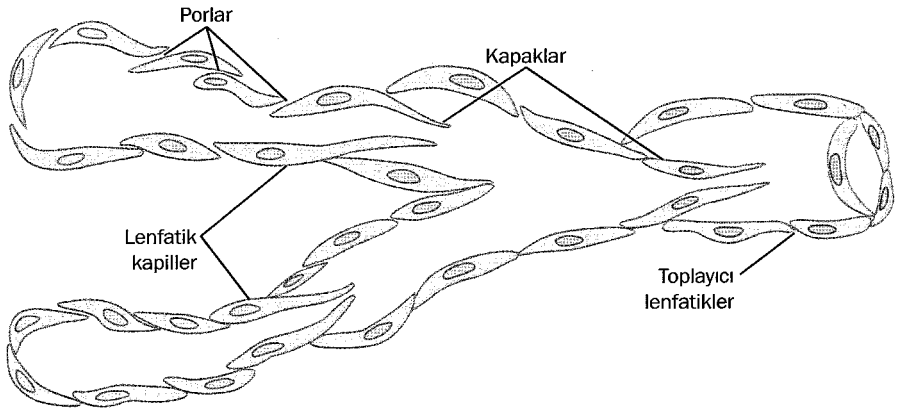
İnterstisyel Sıvı Basıncının Lenf Akımı Üzerine Etkisi. Şekil 16-10'da köpek bacağında, değişik düzeylerdeki interstisyel sıvı basıncının lenf akımı üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Görüldüğü gibi interstisyel sıvı basıncı -6 mm Hg'dan daha negatif olduğunda lenf akımı yavaştır. Basınç 0 mm Hg'nın (atmosfer basıncı) biraz üzerine doğru yükseldikçe akımın 20 kat veya daha fazla arttığı görülür. Bu nedenle interstisyel sıvı basıncını artıran herhangi bir faktör normalde lenf akımını da artırır. Bu faktörler arasında:

- Kapiller basıncın yükselmesi
- Plazma kolloid ozmotik basıncının düşmesi
- İnterstisyel sıvı proteininin artması
- Kapiller permeabilitenin artması sayılabilir.

Bu faktörlerin hepsi kapiller membranda sıvı değişiminin interstisyum lehine olmasına yol açarak interstisyel sıvı hacmini, interstisyel sıvı basıncını ve lenf akımını aynı anda artırır.

Ancak Şekil 16-10'da da görüldüğü gibi interstisyel sıvı basıncı atmosfer basıncından (0 mm Hg) 1 veya 2 milimetre civa daha yüksek olduğunda lenf akımındaki artış durur. Bunun muhtemel nedeni, doku basıncındaki artmanın sadece lenfatik kapillerlere giren sıvı miktarını artırmakla kalmayıp aynı zamanda büyük lenfatiklerin dış yüzlerine de basınç yaparak lenf akımını azaltmasıdır. Yüksek basınç değerlerinde bahsedilen bu iki faktör birbirini tamamen dengelemektedir. Böylece lenf akımı "en yüksek lenf akım hızı" denen bir hıza ulaşır. Bu, Şekil 16-10'da üstteki plato ile gösterilmiştir.

Lenfatik Pompa Lenf Akımını Artırır. Bütün lenfatik kanallarda kapaklar vardır. Tipik olanları Şekil 16-11'de len-



ŞEKİL 16-11

Lenfatik kapillerlerin, toplayıcı kapillerlerin ve lenfatik kapakların yapısı.

fatik kapillerlerin içine boşaldığı toplayıcı lenfatikler de gösterilmiştir.

İnsanda ve hayvanda hareket halindeki lenfatiklerin görüntülenmesi, toplayıcı lenfatiklerin veya daha büyük lenf damarlarının duvarlarındaki düz kasın sıvı ile gerilmesi sonucunda otomatik olarak kasıldığını göstermiştir. Ayrıca kapaklar arasındaki herbir lenfatik segment kendi başına fonksiyon gören otomatik bir pompa gibi çalışabilir. Bu olay, segmentin dolduğu zaman kasılması ve sıvıyı kapaktan geçirerek bir sonraki lenfatik segmente pompalaması anlamına gelmektedir. Yeni segmentin dolması ve birkaç saniye sonra bu segmentin de kasılması ile olay, sıvı tam anlamıyla boşaltılıncaya kadar bütün lenfatik damarlar boyunca devam eder. Torasik lenf kanalı gibi çok büyük bir lenf damarında lenfatik pompa 50-100 mm Hg'ya kadar çıkabilen basınçlara neden olabilir.

Lenfatiklerin Dıştan, Aralıklı Sıkıştırılmasına Bağlı Pompalama. Lenf damarlarının intrensek kasılmaları ile meydana gelen pompalamaya ek olarak aralıklı bir şekilde lenf damarını sıkıştıran herhangi bir eksternal faktör pompalamaya neden olabilir. Önem sırasına göre bu faktörler aşağıda belirtilmiştir.

- Çevredeki vücut kaslarının kasılması
- Vücudun çeşitli kısımlarının hareketi
- Arteryel pulsasyonlar
- Dokular üzerine vücut dışı objeler tarafından bası yapılması.

Lenfatik pompa egzersiz sırasında çok aktif bir rol oynayarak lenf akımını 10-30 kez artırabilmektedir. Diğer taraftan dinlenme durumunda lenf akımı hemen hemen sıfıra iner.

Lenfatik Kapiller Pompa. Bazı fizyologlar büyük lenf damarlarındaki lenfatik pompaya ek olarak terminal lenfatik kapillerlerin de özel bir şekilde lenfi pompalayabildiğine inanmaktadır. Daha önce açıklandığı gibi lenfatik kapillerlerin duvarları bağlayıcı filamentler ile çevre dokunun hücrelerine sıkıca tutunmaktadır. Fazla miktardaki sıvı dokuya girip dokunun şişmesine yol açtığında bağlayıcı filamentler lenfatik kapillerlerin açılmasına neden olarak endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinden sıvının lenfatik kapiller içine akmasına neden olmaktadır. Doku sıkıştığında ise kapiller içindeki basınç artmakta ve endotel hücrelerinin birbiri üzerine gelen serbest uçlarının bir kapak gibi kapanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, basınç, lenfi hücresel bileşkelere doğru itmek yerine, toplayıcı lenfatiklere doğru yönlendirmektedir.

Lenfatik kapillerlerin endotel hücreleri kasılabilen aktomiyozin filamentleri içermektedir. Bazı hayvan dokularında yapılan çalışmalar (örneğin yarasa kanadı) bu filamentlerin birçok küçük kan ve lenfatik damarda görüldüğü gibi ritmik kasılmalara yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle büyük müsküler lenfatiklerde görülen kasılmalara ek olarak lenfatik pompanın en azından bir kısmı lenfatik kapiller endotel hücre kasılmalarından meydana gelebilir.

Lenf Akımını Belirleyen Faktörlerin Özeti. Yukarıda anlatılanların ışığı altında lenf akımını belirleyen iki temel faktör olduğu görülebilir. (1) interstisyel sıvı basıncı ve (2) lenfatik pompanın aktivitesi. Kabaca denilebilir ki, *lenf akım hızı interstisyel sıvı basıncı ve lenfatik pompanın aktivitesi tarafından belirlenmektedir.*

İnterstisyel Sıvı Protein Konsantrasyonu, İnterstisyel Sıvı Hacmi ve İnterstisyel Sıvı Basıncının Kontrolünde Lenfatik Sistemin Rolü

Lenfatik sistemin doku aralıklarındaki fazla sıvıyı ve proteini dolaşıma geri döndüren bir taşıma sistemi olduğu açıktır. Bu nedenle lenfatik sistem (1) interstisyel sıvıdaki protein konsantrasyonunun, (2) interstisyel sıvı hacminin ve (3) interstisyel sıvı basıncının kontrolünde temel bir rol oynamaktadır. Şimdi bu faktörler arasındaki etkileşimi açıklayalım.

Öncelikle küçük miktarlarda proteinin kan kapillerlerinden sürekli bir şekilde interstisyel aralığa sızdığını

hatırlayalım. Ancak çok küçük miktarda interstisyel protein kan kapillerlerinin venöz uçlarından dolaşıma geri dönebilir. Bu nedenle proteinler interstisyel sıvıda birikme eğilimi gösterirler ve daha sonra da interstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncını artırırlar.

İkinci olarak, interstisyel sıvıda artan kolloid ozmotik basınç kapiller membrandaki güçler dengesini interstisyuma sıvı filtrasyonu lehine değiştirir. Dolayısıyla, sıvı proteinlerle birlikte kapiller duvardan interstisyuma doğru ozmotik şekilde hareket eder. Bu da hem interstisyel sıvı hacmini hem de interstisyel sıvı basıncını artırır.

Üçüncü olarak, interstisyel sıvı basıncındaki artış daha önce açıklandığı gibi, lenf akım hızını büyük ölçüde artırır. Bu durum interstisyel alanda biriken fazla miktardaki sıvının ve proteinin uzaklaştırılmasını sağlar.

İnterstisyel sıvı protein konsantrasyonunun belirli bir düzeye ulaşması interstisyel sıvı hacminde ve interstisyel sıvı basıncında buna uyan bir yükselmeye neden olur ve lenfatik sistem ile dolaşıma geri dönen protein ve sıvı miktarının artarak kan kapillerlerinden sızan miktar ile dengede kalmasını sağlar. Bu nedenle, bu faktörlerin tümü belirli bir değerde denge durumuna ulaşır. Denge durumu kan kapillerlerinden sıvı ve protein sızma oranı değişmedikçe sabit kalır.

Vücut Dokularını Bir Arada Tutma Anlamında Negatif İnterstisyel Sıvı Basıncının Önemi

Geleneksel olarak, vücuttaki farklı dokuların tamamen bağ dokusu lifleri tarafından birarada tutulduğu düşünülür. Ancak vücuttaki birçok dokuda bağ dokusu lifleri bulunmamaktadır. Bu özellikle dokuların birbiri üzerinde yerleşip kayabildiği durumlarda görülür (örneğin derinin, elin arka kısmı üzerinde veya yüzde rahatça kayabilmesi gibi). Ancak bu alanlarda bile dokular bir arada tutulur ve kısmi bir vakum etkisi yaratan negatif interstisyel sıvı basıncının bu olayda rolü vardır. Bu dokular negatif basınçlarını kaybettikleri zaman bu alanlara sıvı birikimi görülür ve Bölüm 25'de tartışılacağı gibi *ödem* gelişir.

Kaynaklar

Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. Physiol Rev 73:1, 1993.

D'Amico G, Bazzi C: Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int 63:809, 2003.

Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nat Rev Mol Cell Biol 5:261, 2004.

Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP: Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:1161, 2003.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function:current perspectives. Ann N Y Acad Sci 979:178, 2002.

Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. Circ Res 12:399, 1963.

Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. Circ Res 16:452, 1965.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Guyton AC, Prather J, Scheel K, McGehee J: Interstitial fluid pressure: IV. Its effect on fluid movement through the capillary wall. Circ Res 19:1022, 1966.

Guyton AC, Scheel K, Murphree D: Interstitial fluid pressure: III. Its effect on resistance to tissue fluid mobility. Circ Res 19:412, 1966.

Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology II.Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.

Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. Physiol Rev 79:703, 1999.

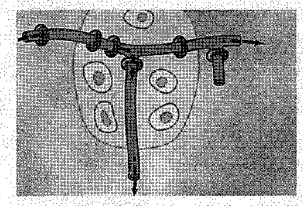
Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. Nat Rev Immunol 4:360, 2004.

Oliver G: Lymphatic vasculature development. Nat Rev Immunol 4:35, 2004.

Rippe B, Rosengren BI, Carlsson O, Venturoli D: Transendothelial transport: the vesicle controversy. J Vasc Res 39:375, 2002.

Taylor AE, Granger DN: Exchange of macromolecules ac mross the microcirculation. In: Renkin EM, Michel CC (eds): Handbook of Physiology. Sec. 2,Vol. IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 467.

Kan Akımının Dokular Tarafından Yerel ve Hümoral Kontrolü



Dokunun Gereksinimine Göre Kan Akımının Yerel Kontrolü

Dolaşımın en temel kurallarından birisi her dokunun kendi kan akımını metabolik gereksinimlerine göre yine kendisinin belirlemesidir.

Dokuların kan akımına neden ihtiyacı vardır? Bu soruya cevap olarak aşağıdaki faktörleri sıralayabiliriz.

1. Oksijenin dokulara taşınması
2. Glikoz, amino asitler, yağ asitleri gibi besin maddelerinin dokulara taşınması
3. Karbon dioksidin dokulardan uzaklaştırılması
4. Hidrojen iyonlarının dokulardan uzaklaştırılması
5. Dokulardaki diğer iyonların konsantrasyonlarının dengelenmesi
6. Çeşitli hormonların ve özgül moleküllerin farklı dokulara taşınması

Ayrıca belirli organlar kan akımına özel gereksinim gösterirler. Örneğin, derideki kan akımı vücuttan ısı kaybı miktarını belirleyerek vücut ısısının kontrolünü sağlar. Yeterli miktarda plazmanın böbreklere gidişi sayesinde vücuttaki atık maddelerin böbreklerden atılması sağlanır.

Daha sonra da görüleceği gibi, bu faktörlerin birçoğu yerel kan akımının kontrolünde çok önemli roller oynar.

Değişik Organ ve Dokuların Kan Akımındaki Farklılıklar. Genelde bir organın metabolizması ne kadar fazlaysa kan akımı da o kadar fazla olur. Örneğin, Tablo 17-1'de çeşitli salgı bezlerindeki kan akımının oldukça fazla olduğu görülmektedir; tiroid veya adrenal bezlerin 1 gramı başına düşen kan akımı miktarı birkaç yüz mililitre civarında, dakikada toplam 1350 ml kan alan karaciğerdeki kan akımı değeri ise 95 ml/dak/100 gr olarak bilinmektedir.

Böbreklerdeki kan akımı değerinin çok fazla olduğu tablodan anlaşılmaktadır (1100 ml/dak). Bunun nedeni böbreklerin vücuttaki atıkları temizleyebilmek için fazla miktarda kana ihtiyacı olmasıdır.

Diğer taraftan iskelet kaslarının toplam vücut ağırlığının yüzde 30-40'ını oluşturmalarına rağmen etkin olmadıkları durumda kan akımı değerlerinin toplam 750 ml/dak olması şaşırtıcıdır. Dinlenme halindeki kasların metabolik aktivitesi çok az olduğu için buna bağlı olarak kan akımı da düşüktür (sadece 4 ml/dak/100 gr). Ancak ağır egzersiz sırasında kasın metabolik aktivitesi 60 kat veya daha fazla arttığı için, kan akımı da yaklaşık 20 kat artarak 100 gram kas başına 80 ml/dak değerine kadar çıkabilir.

Kan Akımı Kontrolünün Yerel Dokular Tarafından Yapılmasının Önemi. Basit bir soru sorulabilir: Tüm dokulara, dokunun etkinliğinin az ya da çok olmasına bakmadan, dokunun gereksinimlerini her zaman karşılayacak kadar çok kan akımı neden sağlanmıyor? Bu sorunun yanıtı da aynı derecede basittir: Bunu sağlayabilmek için gereken kan miktarı, kalbin pompalayabileceği düzeyin çok üstündedir.

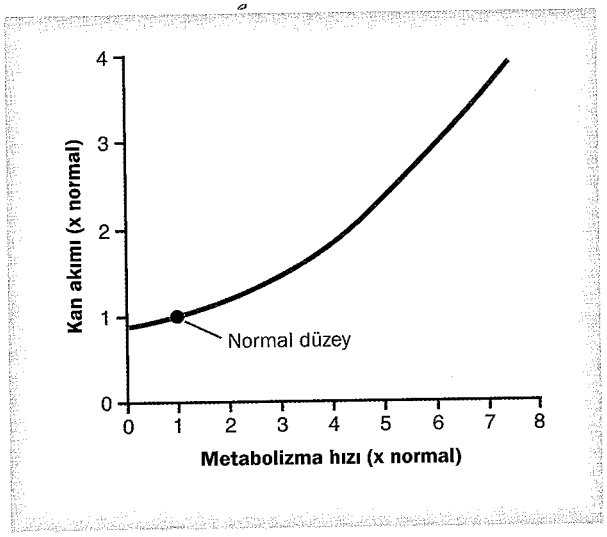
Yapılan deneysel çalışmalar her organa giden kan akımının ne eksik ne fazla, o organın en düşük düzeyde ihtiyaçlarını karşılayacak oranda düzenlendiğini göstermiştir. Örneğin, en önemli ihtiyacı oksijen olan dokulara giden kan akımı bu ihtiyacın biraz daha fazlasını karşılayacak düzeyde (bundan daha fazla değil)

TABLO 17-1

Bazal Koşullarda Farklı Doku ve Organlardaki Kan Akımı

	Yüzde	ml/dak	ml/dak/100 g
Beyin	14	700	50
Kalp	4	200	70
Bronşlar	2	100	25
Böbrekler	22	1100	360
Karaciğer	27	1350	95
Portal	(21)	(1050)	
Arteryel	(6)	(300)	
Kas (inaktif)	15	750	4
Kemik	5	250	3
Deri (soğuk hava)	6	300	3
Tiroid bezi	1	50	160
Adrenal bezler	0.5	25	300
Diğer dokular	3.5	175	1,3
Toplam	100,0	5000	

Dr. L.A. Sapirstein'in verileri baz alınmıştır.



ŞEKİL 17-1

Artan metabolizma hızının doku kan akımına etkisi.

tutulmaktadır. Yerel kan akımının bu şekilde kontrol edilmesi dokuların beslenme bozukluğu ile karşılaşmasını engellerken kalbin iş yükü de en düşük değerde tutulmuş olur.

Kan Akımının Kontrol Mekanizması

Yerel kan akımı iki kısımda incelenebilir. (1) akut kontrol ve (2) uzun süreli kontrol.

Akut kontrol arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin lokal konstriksiyonlarındaki hızlı değişikliklerle gerçekleştirilir ve lokal doku için gerekli kan akımını sağlamak üzere dakikalar veya saniyeler içinde görülür.

Uzun süreli kontrol ise, günler, haftalar hatta aylar içerisinde akımda meydana gelen yavaş değişiklikler anlamına gelir. Genel olarak, uzun sürede meydana gelen değişiklikler dokuların ihtiyacı olan kan akımının kontrolünde daha iyi sonuçlar verir. Bu değişiklikler dokuya kanı getiren damarların sayısında veya fiziksel boyutlarında artma veya azalma şeklinde kendini gösterir.

Yerel Kan Akımının Akut Kontrolü

Doku Metabolizmasının Yerel Kan Akımı Üzerindeki Etkisi. Şekil 17-1'de, kasta, lokal doku içerisinde artan metabolizma hızının kan akımı üzerindeki etkisi gösterilmektedir. Görüldüğü gibi metabolizmada normalin sekiz katı bir atış meydana gelirse kan akımı akut bir şekilde dört kat artmaktadır.

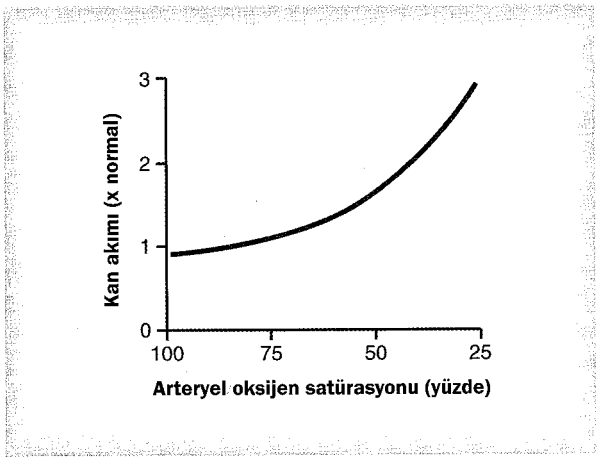
Oksijen Miktarı Değiştiğinde Yerel Kan Akımının Akut Regülasyonu. Dokunun beslenmesi için gerekli olan en önemli maddelerden bir tanesi oksijendir. (1) Yüksek irtifada, (2) pnömonide, (3) karbon monoksit zehirlenmesinde (hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini engeller) veya (4) siyanür zehirlenmesinde (zehir dokuların oksijen kullanmasını engeller) olduğu gibi dokulardaki oksijen miktarı düştüğü anda dokuya giden kan akımında belirgin bir artma meydana gelir. Şekil 17-2'de, arteryel oksijen satürasyonunun normalin yüzde 25'ine düşmesi halinde izole bacak preparatına giden kan akımının yaklaşık üç kat arttığı görülmektedir. Bu olay, kan akımının kanda azalan oksijen miktarını karşılamak için hemen hemen yeterli olabilecek oranda artarak otomatik bir şekilde dokulara sabit bir oksijen sunumu sağladığını göstermektedir.

Dokunun siyanür ile zehirlenmesi halinde lokal kan akımı yedi katlık bir artış gösterebilmektedir. Bu olay, oksijen yetersizliğinin doku kan akımını artıran en önemli etmenlerden biri olduğunu gösterir.

Doku metabolizma hızı veya oksijen ihtiyacı değiştiğinde yerel kan akımında meydana gelen değişiklikleri açıklayan iki temel teori öne sürülmüştür. Bunlar (1) *vazodilatatör teori*, (2) *oksijen ihtiyaç teorisidir*.

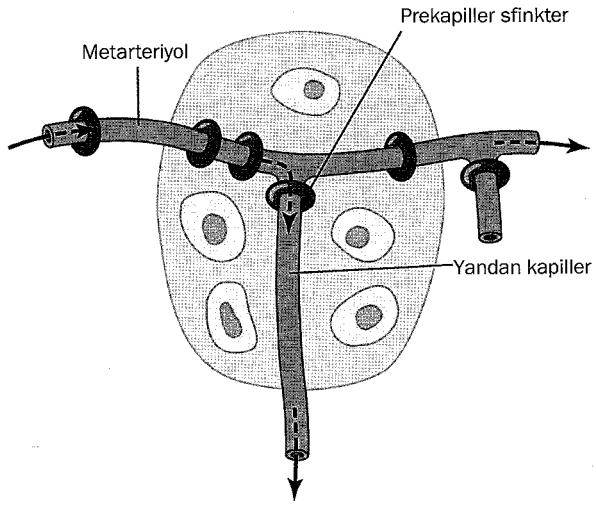
Akut Lokal Kan Akımı Regülasyonunda Vazodilatatör Teori-Adenozinin Özel Rolü. Bu teoriye göre, metabolizma hızı ne kadar fazla ise veya oksijen (veya diğer besin maddeleri) düzeyi ne kadar az ise *vazodilatatör maddenin* oluşumu da o kadar fazla olacaktır. Daha sonra vazodilatatör maddenin prekapiller sfinkterlere, metarteriyollere ve arteriyollere difüze olarak dilatasyona neden olduğuna inanılır. Öne sürülen vazodilatatör maddeler arasında *adenozin, karbon dioksit, laktik asit, adenozin fosfat bileşikleri, histamin, potasyum iyonları* ve *hidrojen iyonları* sayılabilir.

Vazodilatatör teorilerin birçoğunda, vazodilatatör maddelerin doku oksijenasyonunun azalmasına yanıt olarak serbestlendiği düşünülür. Örneğin, deneysel ça-



ŞEKİL 17-2

İzole köpek bacağında arteryel oksijen satürasyonunun kan akımına etkisi.



ŞEKİL 17-3

Akut lokal feedback kan akımı kontrolünü açıklayan bir doku birim alanının görünümü. Dokudan geçen metarteriyol ve kapiller kan akımının kontrolünü sağlamak üzere bir yandal kapilleri ve prekapiller sfinkteri görülmektedir.

lışmalar oksijen düzeyinin azaldığı hallerde dokulardan laktik asit ve adenozin açığa çıktığını göstermiştir. Bu maddeler güçlü vazodilatasyona neden olabilir ve lokal kan akımının düzenlenmesinde rol oynayabilir.

Bazı fizyologlar, *adenozinin* lokal kan akımının düzenlenmesinde rol oynayan en önemli lokal vazodilatatör olduğunu ileri sürmektedir. Örneğin, koroner kan akımı yetersiz olduğunda küçük miktarlarda adenozinin açığa çıktığına ve kalpte lokal vazodilatasyona neden olarak kan akımını normale doğru düzelttiğine inanılmaktadır. Ayrıca, kalp normalin üstünde aktif hale geldiğinde ve metabolizması arttığında fazlalaşan oksijen kullanımı nedeniyle (1) kalp kası oksijen konsantrasyonunda düşme meydana gelmektedir ve (2) buna bağlı adenozin trifosfatın harcanması ve (3) adenozin oluşumunda artma görülmektedir. Meydana gelen bu adenozinin hücre dışına sızarak koroner vazodilatasyona ve aktif kalbin ihtiyacını karşılayacak kan akımı artışına neden olduğuna inanılmaktadır.

Bu alandaki araştırma kanıtları daha az olmakla beraber, bazı fizyologlar aynı adenozin mekanizmasının iskelet kasında ve daha birçok dokuda da önemli bir rol oynadığına inanmaktadır. Yerel kan akımının düzenlenmesinde ileri sürülen vazodilatatör teorilerin aksayan noktası, doku oksijeni azaldığında veya metabolik ihtiyaç arttığında meydana gelen kan akımı artışlarının tek bir vazodilatatör maddeye bağlı olduğunu kanıtlamanın güç olmasıdır. Diğer taraftan kan akımındaki artışlar farklı vazodilatatörlerin kombine etkisi sonucunda meydana gelebilir.

Kan Akımının Yerel Kontrolünde Oksijen İhtiyaç Teorisi. Vasküler teori birçok fizyolog tarafından kabul edilmekle beraber birkaç nedenden dolayı bazı fizyologlar başka bir teori üzerinde de durmuşlardır. Bu teoriye oksijen ihtiyaç teorisi veya daha doğru olarak *besin maddeleri yokluğu teorisi* denmektedir (çünkü oksijen dışında diğer besin maddeleri de yer alır). Oksijen (diğer besin faktörleri de dahil olmak üzere) vasküler kasın kasılabilmesi için gereklidir. Bu nedenle oksijen veya diğer besin faktörlerinin yetersizliği söz konusu olduğunda kan damarlarının doğal olarak dilate olacağını düşünmek mantıklıdır. Ayrıca artan metabolizma sonucu oksijenin kullanımında meydana gelen artma teorik olarak lokal kan damarlarında oksijen miktarını azaltacak, bunun sonucunda lokal vazodilatasyon meydana gelecektir.

Şekil 17-3'de oksijen ihtiyaç teorisinin çalışma şekli gösterilmiştir. Şekilde doku-ünitesi olarak adlandırılabilecek yapı; metarteriyol, tek bir kapiller damar ve çevre dokusundan oluşmaktadır. Kapillerin başlangıç noktasında *prekapiller sfinkter*, metarteriyolün etrafında da diğer düz kas lifleri bulunmaktadır. Yarasa kanadı gibi ince bir dokunun ışık mikroskopu altında çalışılması sırasında prekapiller sfinkterlerin tam olarak kapalı veya tamamen açık oldukları ve metarteriyollerde meydana gelen kasılmaların değişik derecelerde olduğu görülebilir. Herhangi bir zamanda açık halde bulunan prekapiller sfinkterlerin sayısı dokunun beslenme ihtiyacına göre değişmektedir. Ayrıca prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller döngüsel olarak dakikada birkaç kez açılıp kapanmakta, açık oldukları süre dokuların metabolik ihtiyacına göre değişiklik göstermektedir. Bu döngüsel açılıp kapanma olayına *vazomosyon* adı verilir.

Dokudaki oksijen konsantrasyonunun kan akımını nasıl düzenlediğini şöyle açıklayabiliriz. Düz kas dokusu kasılı olarak kalabilmek için oksijen (veya oksijenin

yanında diğer besin faktörlerine) gereksinimi olan bir yapı olduğundan, oksijen konsantrasyonu arttıkça sfinkterlerin kasılma gücü artacaktır. Bu nedenle, dokudaki oksijen miktarı belirli bir düzeyi aştığında prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller olasılıkla kapanacak ve doku fazla oksijeni kullanıncaya kadar da kapalı kalacaktır. Oksijen konsantrasyonu yeterince düştüğünde ise sfinkterler tekrar açılacak ve bu döngü devam edecektir.

Sonuç olarak, elimizdeki bulgular dokuların metabolik ihtiyaçlarına göre akut yerel kan akımının düzenlenmesi olayını *vazodilatatör* madde teorisi veya *oksijen yokluğu teorisi* ile açıklayabilmektedir. Belki de her iki mekanizma beraber çalışmaktadır.

Yerel Kan Akımının Kontrolünde Oksijenin Yanısıra Diğer Besin Faktörlerinin Olası Rolü. Özel durumlarda, perfüze olan doku kanındaki glikoz miktarının birkaç dakikadan fazla süreyle düşük olmasının dokuda lokal vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca aynı etki amino asitler veya yağ asitleri gibi diğer besin maddelerinin eksikliğinde de ortaya çıkabilir. Ancak bu konu üzerinde henüz yeterince çalışılmamıştır. Vazodilatasyon vitamin eksikliği ile görülen bir hastalık olan *beriberi*de de görülmektedir (bu hastalıkta *tiyamin, niasin* ve *riboflavin* gibi B vitaminlerinde eksiklik söz konusudur). Beriberi hastalığında periferik damarlardaki kan akımı çoğu kez iki üç kat artmış olabilir. Bu vitaminler ATP sentezinde kullanılan oksidatif fosforilasyon mekanizmalarının işleyişinde gerekli olduğu için eksikliklerinde düz kas tonusunda azalma ve buna bağlı yerel vazodilatasyon görülebilir.

Kan Akımının "Metabolik" Kontrolüne Özel Örnekler

Lokal kan akımının kontrolü ile ilgili şimdiye kadar açıklanan mekanizmalar "metabolik mekanizmalar" olarak adlandırılabilir, çünkü hepsi dokuların metabolik gereksinmelerine cevap vermektedir. Lokal kan akımının metabolik kontrolünde iki özel durum daha vardır. Bunlar *reaktif hiperemi* ve *aktif hiperemi* olarak adlandırılabilir.

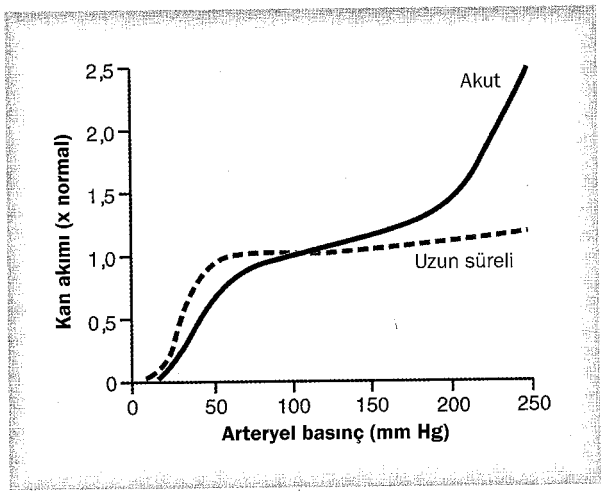
Reaktif Hiperemi. Bir dokunun kan akımı birkaç saniye veya dakika süreyle kesildikten sonra tekrar kanlandırılırsa dokuya giden kan akımı normale göre dört-yedi kat artar; eğer kansız bırakılan süre birkaç saniye ise kan akımında meydana gelen artış da bir kaç saniye süreyle olur. Ancak kan akımı bir saat veya daha fazla süreyle engellenirse bunu takip eden tekrar kanlanma döneminde kan akımında görülen artış da bir saat kadar sürebilir. Bu olaya *reaktif hiperemi* adı verilmektedir.

Reaktif hiperemi lokal kan akımının metabolik kontrolünün bir başka boyutu olarak karşımıza çıkar. Bunun nedeni kan akımı engellendiğinde vazodilatasyona neden olan bütün faktörlerin harekete geçmesidir. Kısa süreli vasküler tıkanmayı takip eden reaktif hiperemi döneminde kan akımında görülen artış tıkanma sırasında meydana gelen oksijen azlığını geri ödemeye yetecek kadardır. Bu mekanizma dokuya giden oksijen ve diğer besin maddeleri ile lokal kan akımı regülasyonu arasındaki ilişkiyi net bir şekilde göstermektedir.

Aktif Hiperemi. Egzersiz halindeki kas, hipersekresyon dönemindeki gastrointestinal bez veya ani mental aktivite gösteren beyin örneklerinde olduğu gibi eğer bir doku aktif hale gelirse bu dokuya giden kan miktarı da artar. Lokal kan akımı kontrolündeki temel mekanizmalar hatırlanırsa buradaki *aktif hiperemi* kolaylıkla açıklanabilir. Lokal metabolizma hızındaki artış, hücrelerin doku sıvılarındaki besin maddelerini harcamasına ve büyük miktarlarda vazodilatatör maddelerin birikmesine yol açacaktır. Sonuç olarak, lokal kan damarlarında gevşeme ve kan akımında artma olacaktır. Bu şekilde, aktif doku yeni fonksiyon düzeyine göre besin maddelerini daha fazla alır. Daha önce belirtildiği gibi, yoğun egzersiz sırasında iskelet kasında meydana gelen aktif hiperemi, lokal kan akımını 20 kat arttırabilir.

Arteryel Basıncın Normale Göre Değişmesi Halinde Kan Akımının "Otoregülasyonu"- "Metabolik" ve "Miyojenik" Mekanizmalar

Arteryel basınçta meydana gelen ani bir artış vücudun herhangi bir dokusuna giden kan akımını da artırır. Bir dakikadan daha kısa bir sürede, birçok dokudaki kan akımı normal düzeyine geri döner. Kan akımının normale dönüşüne "kan akımının *otoregülasyonu*" adı verilir. Otoregülasyon görüldükten sonra birçok dokudaki kan akımı Şekil 17-4'te "akut" olarak gösterilen kısımdaki arteryel basınç değerlerine uygunluk gösterecektir. Arteryel basıncın yaklaşık 70 mmHg ile 175 mmHg de-



ŞEKİL 17-4

Kasta, artan arteryel kan basıncının kan akımı üzerindeki etkisi. Düz kırmızı eğri, arteryel basıncın birkaç dakika süreyle artırılması halindeki etkiyi göstermektedir. Çizgili yeşil eğri, arteryel basıncın çok yavaş bir şekilde haftalar boyunca artırılması durumundaki etkiyi göstermektedir.

ğerleri arasında olması halinde arteryel basınç yüzde 150 artsa bile kan akımının sadece yüzde otuzluk bir artış göstermesi dikkat çekicidir.

Yaklaşık yüz yıl önce otoregülasyonu açıklayacak iki mekanizma ileri sürülmüştür. (1) metabolik teori ve (2) miyojenik teori.

Metabolik teori kan akımı kontrolü ile ilgili önceki tartışma düşünüldüğünde kolaylıkla anlaşılacaktır. Arteryel basınç arttığında fazla miktardaki akım dokulara fazla miktarda oksijen ve besin maddelerinin gitmesine neden olacak ve bu maddeler de kan damarlarının kasılmasını sağlayarak artmış basınca rağmen akımı normal düzeylerine geri döndürecektir.

Miyojenik teori ise, otoregülasyonun doku metabolizması ile ilgisi olmayan başka bir bileşenini oluşturur. Bu teori küçük kan damarlarının gerilmesi halinde damar duvarındaki düz kasın kasılması ilkesine dayanmaktadır. Bu nedenle artan kan basıncının damarı germesi durumunda vasküler kontraksiyon ile kan akımının normale yakın düzeylere geri döndüğü düşünülür. Sonuç olarak düşük basınç düzeylerinde damar duvarındaki gerilme de az olur ve düz kasın gevşemesine bağlı akım artar.

Miyojenik yanıt vasküler düz kasın doğal bir özelliğidir ve nöral veya hormonal mekanizmalardan bağımsız olarak gerçekleşir. En belirgin olarak arteriyollerde gözükmekle birlikte arterler, venüller, venler hatta lenfatik damarlarda bile görülebilir. Miyojenik kasılma gerilmeye bağlı vasküler depolarizasyon ile başlatılır ve ekstraselüler sıvıdan hücre içine hızlı kalsiyum girişine bağlı olarak kasılmaya neden olur. Damar basıncında meydana gelen değişiklikler de iyon kanallarının açılması veya kapanması sonucunda damar kasılmasına neden olabilir. Damar basıncında meydana gelen değişikliklerin iyon kanallarında açılma veya kapanma sonucunda kasılmaya yol açmasının mekanizmaları bilinmemekle beraber bu olayda basıncın ekstraselüler proteinler üzerinde etkili olarak veya hücre iskeleti yapılarında veya iyon kanallarında değişikliğe yol açarak gerçekleşmesi olasıdır.

Miyojenik mekanizma kan basıncı çok arttığı zaman kan damarlarının aşırı gerilmesini önlemede rol oynayabilir. Ancak miyojenik mekanizmanın kan akımının düzenlenmesindeki rolü net değildir. Bunun nedeni, basınca hassas olan bu mekanizmanın doku kan akımında meydana gelen değişiklikleri doğrudan algılayamamasıdır. Gerçekten de ağır egzersiz sırasında olduğu gibi dokunun metabolik ihtiyaçları arttığı zaman metabolik faktörlerin miyojenik mekanizmalardan üstün olduğu bilinmektedir.

Bazı Özel Dokularda Kan Akımının Özel Kontrolü

Lokal kan akımının kontrolünde önemli olan genel mekanizmalar vücuttaki tüm dokularda geçerli olmakla birlikte bazı özel alanlarda farklı mekanizmalar işlev görmektedir. Lokal kan akımının metabolik kontrolünün iki özel örneği reaktif hiperemi ve aktif hiperemidir.

1. *Böbreklerde* kan akımının kontrolü *tübüloglomeruler geribildirim* adı verilen bir mekanizma ile olmaktadır. Tubuloglomerüler geribildirim mekanizmasında, distal tübülün başlangıcında, tübül içindeki sıvının bileşimi, *makula densa* adı verilen ve tübülün, *jukstaglomerüler aygıt* hizasında aferent arteriyolle komşu olduğu bölgede yer alan tübüler epitelyal yapı tarafından saptanır. Glomerüllerde, fazla miktarda sıvı kandan tübüler sistem içine filtre olduğunda makula densada oluşan uygun cevaplar sayesinde aferent ve eferent arteriyollerde kasılma meydana gelir. Bu şekilde böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı normal düzeyine doğru geri döner. Bu mekanizmanın detayları Bölüm 26'da tartışılmıştır.
2. *Beyinde* kan akımının doku oksijenasyonuna göre ayarlanmasının yanı sıra karbon dioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonları da önemli bir rol oynamaktadır. Bunların herhangi birinde veya her ikisinde meydana gelen artış serebral damarları genişleterek biriken karbon dioksit ve hidrojen iyonlarının ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar. Bu, *beynin uyarılabilme düzeyinin karbon dioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonlarının hassas kontrolüne bağlı olması nedeniyle önemlidir.* Serebral kan akımı kontrol mekanizmaları Bölüm 61'de tartışılmıştır.

Mikrovasküler Kan Akımı Arttığında Büyük Arterlerin Dilate Olma Mekanizması-Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (Nitrik Oksit)

Doku kan akımını kontrol eden lokal mekanizmalar sadece dokunun yakınındaki küçük mikrodamarları genişletebilir. Bunun nedeni vazodilatatör maddelerin ve oksijen azlığının sadece çevre damarlara ulaşabilmesi, orta ve büyük damarlara etkili olamamasıdır. Dolaşımın mikrovasküler yatağında kan akımı arttığında sekonder olarak, farklı bir mekanizma ile büyük arterlerde de dilatasyon oluşur. Bu mekanizma şöyle açıklanabilir:

Arteriyoller ve küçük arterlerdeki endotel hücreleri arteryel duvarın kasılma derecesini etkileyebilen çeşitli maddeleri sentez edip salabilirler. Bu vazodilatatör maddelerden en önemlisi *endotel-kaynaklı gevşetici faktör* adı verilen bir moleküldür. Bu faktör büyük olasılıkla kandaki yarı ömrü sadece 6 saniye olan *nitrik oksittir.* Arterler içinden hızla akan kanın damar duvarına yaptığı sürtünme endotel hücreleri üzerinde *sürtünme-stresi* adı verilen olaya neden olur. Meydana gelen stres endotel hücrelerine akım yönünde bası uygulayarak nitrik oksit serbestlenmesini önemli miktarda artırır. Nitrik oksit arteryel duvarı gevşeterek dilatasyona neden olur. Bu olay, mikrovasküler kan akımı arttığı zaman büyük damarların çapında sekonder bir artışa neden olduğu için önemli bir mekanizmadır. Böyle bir etkinin olmadığı düşünülürse, lokal kan akımı kontrol mekanizmalarının etkinliğinin azaldığı veya tamamen

ortadan kalktığı görülecektir. Çünkü kan akımına karşı oluşan rezistansın büyük bir bölümü arterler ve arteriyoller tarafından meydana getirilmektedir.

Kan Akımının Uzun Süreli Kontrolü

Buraya kadar tartışılan yerel kan akımı kontrol mekanizmalarının çoğu lokal doku koşulları değiştikten birkaç saniye veya dakika içinde etkili olmaktadır. Ancak akut mekanizmaların tam anlamıyla etkili olması halinde bile, kan akımı kontrolü açısından dokunun gerçek gereksinmelerini karşılama yolunda dörtte üçlük bir mesafe alınmış olmaktadır. Örneğin, arteryel basınç aniden 100 mmHg değerinden 150 mmHg değerine yükseldiğinde kan akımı da aniden yüzde 100 oranında artar. Bunu izleyen 30 sn ile 2 dak içinde kan akımı düşerek orijinal kontrol değerinin ancak yüzde 15 fazlası olacak düzeye iner. Bu olay akut tip yerel düzenlenmenin hızını göstermektedir. Aynı zamanda kan akımında meydana gelen yüzde 15'lik artış nedeniyle de tam bir regülasyon olamadığını gösterir.

Akut regülasyona ilave olarak, saatler, günler ve aylar içerisinde uzun süreli yerel kan akımı kontrol mekanizmaları gelişmektedir. Uzun süreli kontrol, akut mekanizmalara göre tama çok daha yakın bir regülasyon sağlar. Örneğin, yukarıdaki örnekteki arteryel basınç değeri sürekli bir şekilde 150 mmHg değerinde kalırsa birkaç hafta içinde dokulara giden kan akımının tamamen normal düzeyine doğru geri döndüğü görülecektir. Şekil 17-4'deki kesikli yeşil eğriye bakıldığında lokal kan akımı kontrolünde uzun süreli düzenlemenin etkinlik derecesi belirgin bir şekil görülmektedir. Buradan, uzun süreli düzenlemenin ortaya çıkması için gerekli zaman geçtiği takdirde arteryel basıncın 50 ile 250 mmHg değerleri arasında uzun süreli değişmesinin, lokal kan akımı üzerinde çok az etkili olduğu anlaşılmaktadır.

Kan akımının uzun süreli düzenlenmesi özellikle bir dokunun metabolik ihtiyaçları değiştiği zaman önem kazanır. Bir dokunun aktivitesi kronik olarak artarsa ihtiyaç duyduğu oksijen ve besin maddesi miktarı da artar. Bu durumda eğer dolaşım sisteminde bir patoloji yoksa ya da yanıt veremeyecek kadar yaşlı değilse-kan damarları bir kaç hafta içinde dokunun gereksinimini karşılayacak biçimde artar.

Uzun Süreli Düzenlemenin Mekanizmaları- "Doku Damarlanması"ndaki Değişiklikler

Uzun süreli kan akımı regülasyonunun mekanizması doku damarlanmasındaki artıştır. Örneğin, eğer doku metabolizması uzun süreli artarsa damarlanmada artma, azalırsa damarlanmada da azalma görülür.

Sonuç olarak dokunun ihtiyaçlarına göre, damarlanmasında yeniden yapılanma meydana gelir. Yeniden yapılanma çok genç olan hayvanlarda hızla görülür (günler içerisinde). Nedbe dokusu veya kanseröz dokuda olduğu gibi yeni büyüyen doku içinde de bu olay hızlıdır. Uzun süreli regülasyonun yerleşmesi için gerekli olan zaman yeni doğanda birkaç gün iken yaşlı bir insanda aylar hatta yıllar sürebilir. Ayrıca sonuçta gelişen cevap genç dokularda yaşlı olanlara göre çok daha fazladır. Bu nedenle yeni doğandaki damarlanma dokunun kan akımı için olan ihtiyaçlarını tamamen karşılıyabilirken, yaşlı dokularda damarlanma sıklıkla doku kan akımı ihtiyacının altında kalır.

Uzun Süreli Düzenlemede Oksijenin Rolü. Oksijen sadece kan akımının akut kontrolünde değil uzun süreli kontrolünde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu etkinin bir türü, atmosfer oksijeninin az olduğu yüksek irtifada yaşayan hayvanların dokularında görülen artmış damarlanma şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca fetal hayatta düşük oksijene maruz bırakılan tavuklardaki vasküler iletinin normale göre iki kat fazla olduğu görülmüştür. Bu etki tedavi amacıyla oksijen çadırına konan prematüre bebeklerde de dramatik bir şekilde ortaya çıkmıştır. Fazla oksijen gözün retina tabakasında yeni damar oluşumunun büyük ölçüde durmasına hatta mevcut kapillerlerin dejenerasyonuna neden olmuştur. Bebekler oksijenli ortamdan alındıklarında gelişen oksijen azlığını kompanse etmek için yeni damar oluşumunda anormal bir artış görülmektedir. Damarlanmada meydana gelen anormal artış gözün vitröz hümör kısmına da ulaşıp körlüğe kadar gidebilecek fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (Bu olay *retrolental fibroplazi* olarak adlandırılır).

Yeni Damarların Oluşmasında Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörlerinin Önemi

Hemen hemen hepsi peptit yapısında olan bir düzineden fazla anjiyojenik faktör bilinmektedir. Bunlar arasında tanımlanan üç tanesi olan *vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü ve anjiyojenin,* tümör dokusundan veya kanlanması yetersiz olan dokulardan izole edilmişlerdir. Olasılıkla, vasküler büyüme faktörlerinin ("anjiyojenik" faktörler de denir) oluşumuna yol açan doku oksijeni ya da diğer besin maddeleri veya her ikisinin yetersiz olmasıdır.

Anjiyojenik faktörlerin hepsi yeni damar oluşumuna aynı mekanizma ile neden olmaktadır. Yeni oluşan damarlar diğer küçük damarlardan filizlenmektedir. İlk basamak, filizlenme noktasında endotel hücre bazal membranında görülen erimedir. Bu olayı, yeni endotel hücrelerinin hızla çoğalıp damar duvarından bir kordon şeklinde yayılarak anjiyojenik faktöre doğru hızla ilerlemesi takip eder. Her bir kordondaki endotel hücreleri bölünmeye devam eder ve sonuçta tüp şeklini almaya başlar. Sonuçta, meydana gelen tüp diğer bir tüp ile birleşir ve meydana gelen yeni kapiller yataktan kan akmaya başlar. Eğer akım yeterince fazlaysa düz kas hücreleri damar duvarını istila etmeye başlar ve meydana gelen yeni damarlardan bazıları küçük arteriyoller veya venüller ya da hatta daha büyük damarlar haline gelmeye başlar. Dolayısıyla, anjiyojenez lokal dokudaki metabolik faktörler sayesinde yeni damarların oluşum mekanizmasını açıklamaktadır.

Steroid hormonlar gibi bazı maddeler, kan damarları üzerine tamamen zıt bir etki yaparak hatta bazen damar hücrelerinin ayrışmasına ve damarların ortadan kalkmasına neden olurlar. Böylece, gereksinim olmadığında kan damarlarının ortadan kalkması sağlanabilir.

Damarlanma Ortalama Kan Akımı İhtiyacına Göre Değil, Maksimum Gereksinime Göre Belirlenir. Uzun süreli damarlanmadaki önemli bir özellik, damarlanmanın ortalama kan akımı gereksiniminden çok *maksimum* gereksinim tarafından belirlenmesidir. Örneğin, ağır egzersiz sırasında kan akımı gereksinimi, dinlenme durumunun 6-8 katı kadar artar. Akımdaki bu büyük artış, hergün en fazla birkaç dakika dışında gerekli olmayabilir. Ancak bu kısa süreli gereksinim, kaslara gereken 6-8 kat artışı sağlayacak damarları oluşturmaya yetecek VEGF'nin yapımı için yeterlidir. Bu kapasite gelişmemiş olsaydı, bireyin ağır egzersiz yaptığı her durumda kaslar gerekli besin desteğini alamadığı için kasılma gücü azalacaktı.

Ancak fazladan damar yapısı geliştikten sonra bu damarlar normalde kapalı durumda kalır, oksijen eksikliği, sinirsel vazodilatatör uyarılar ya da fazladan akımı sağlayacak diğer lokal uyarılar olmadıkça açılmaz.

Kollateral Dolaşımın Gelişimi-Uzun Süreli Lokal Kan Akımı Düzenleme Fenomeni

Bir arter veya ven bloke edildiğinde bloke olan yerin çevresinde yeni vasküler kanallar oluşmaya başlar ve etkilenen dokuya kısmen de olsa kanın tekrar gitmesini sağlar. Bu olaydaki ilk basamak blokajın altında ve üstünde kalan alanlar arasında bağlantıyı sağlayan çevre vasküler yatakta genişleme meydana gelmesidir. Bu dilatasyon ilk bir iki dakika içerisinde görülür ve küçük damarlar çevresindeki düz kasın metabolik nedenlerle gevşemesinden kaynaklanır. Kollateral damarların başlangıçta görülen genişlemesini takip eden dönemde kan akımı, dokunun ihtiyaçları için gerekli olan akımın genellikle dörtte birinden daha azdır. Daha sonraki ilk saatlerde damarlarda daha fazla açılma meydana gelebilir ve 1 gün içinde doku ihtiyaçlarının yarısı, bunu takip eden birkaç gün içinde de tamamı karşılanabilir.

Kollateral damar büyümesi olaydan aylar sonra bile devam eder ve çoğu zaman tek ve büyük bir damar oluşturmak yerine birçok küçük kollateral damar oluşumu şeklinde kendini gösterir. Dinlenme halinde kan akımı genellikle normal iken doku aktivitesi arttığında yeni oluşan kanallar maksimum kan akımı sağlamakta ender olarak yeterlidir. Sonuç olarak, kollateral damarların gelişimi akut ve uzun süreli lokal kan akımı kontrol mekanizmalarının genel ilkelerini izler. Akut kontrol hızlı bir metabolik dilatasyona neden olurken, olay haftalar ve aylar içerisinde damarların büyümesi ve yeni damarlar oluşması ile devam eder.

Kollateral kan damarlarının oluşumuna en önemli örnek koroner damarlardan birinin trombüs sonucunda tıkanmasından sonra görülmektedir. Altmış yaşına gelen hemen hemen bütün insanların en az bir küçük koroner damarı tıkanmıştır. Yine birçok insan bu olayın farkında değildir çünkü kollateral damarlar hızla gelişerek miyokard hasarı oluşmasını engellemektedir. Ciddi bir kalp krizi durumunda ise meydana gelen trombüs kollateral gelişimine olanak vermeyecek şekilde hızla oluşmaktadır.

Dolaşımın Hümoral Düzenlenmesi

Dolaşımın hümoral düzenlenmesi, vücut sıvılarına salgılanan veya absorpsiyona uğrayan hormonlar ve iyonlar tarafından meydana getirilen regülasyon anlamına gelmektedir. Bu maddelerden bazıları özel salgı bezleri tarafından yapılıp kana verilerek bütün vücuda yayılmaktadır. Diğerleri ise lokal doku alanlarında oluşarak sadece yerel dolaşımı etkilemektedir. Aşağıda hümoral faktörlerden dolaşım fonksiyonlarına en çok etkili olanları yer almaktadır.

Vazokonstriktör Ajanlar

Norepinefrin ve Epinefrin. Özellikle *norepinefrin* güçlü bir vazokonstriktör hormondur. *Epinefrinin* vazokonstriktör etkisi daha azdır ve bazı durumlarda zayıf bir vazodilatatör etki gösterebilir (kalp aktivitesi arttığında koroner arterlerde dilatasyon).

Egzersiz veya stres sırasında sempatik sinir sisteminin vücudun birçok veya tüm bölümlerinde uyarılması durumunda dokulardaki sempatik sinir uçlarından norepinefrin serbestlenerek arteriyollerin, venlerin, ve kalbin uyarıldığı görülür. Adrenal medulladaki sempatik sinirlerin uyarılması buradan da kana norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına yol açmaktadır. Bu hormonlar vücudun bütün kısımlarına ulaşarak direkt sempatik uyarılmanın meydana getirdiği uyarıcı etkinin hemen hemen benzeri bir etki ile çift taraflı bir kontrol sistemi oluştururlar.

Anjiyotensin II. Anjiyotensin II bilinen vazokonstriktör maddelerin en güçlü olanlarından biridir. Bir gramın *milyonda biri* insanda arteryel basıncı 50 mmHg veya daha üst bir düzeye yükseltebilir.

Anjiyotensin II etkisini küçük arteriyolleri güçlü bir şekilde kasarak gösterir. Eğer bu olay izole bir doku alanında görülürse bu alana giden kan akımı ciddi bir şekilde azalmış olur. Anjiyotensin II'nin asıl önemi vücuttaki bütün arteriyollere aynı anda etkili olarak *toplam perifer direncini* artırıp kan basıncını yükseltmesi

nedeniyle ortaya çıkar. Bu nedenle anjiyotensin II arteryel basıncın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu konu Bölüm 19'da detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

Vazopresin. *Vazopresin, antidiüretik hormon* olarak da adlandırılmakta ve vazokonstriktör olarak anjiyotensin II'den bile güçlü olduğu kabul edilmektedir (belki de vücuttaki en güçlü kasıcı ajan). Hipotalamusta oluşan vazopresin (Bölüm 75'e bakınız) sinir aksonu boyunca taşınarak kana salgılandığı yer olan arka hipofiz bezine ulaşmaktadır.

Vazopresinin dolaşım fonksiyonu üzerine önemli etkileri olan bir hormon olduğu açıktır. Ancak çok küçük miktarlarda salgılandığı için birçok fizyolog, vazopresinin vasküler kontrol üzerinde küçük bir rol oynadığını kabul etmektedir. Diğer taraftan, yapılan deneysel çalışmalar ciddi kanama sonrasında dolaşımdaki vazopresin konsantrasyonunun arter basıncını 60 mmHg kadar yükselterek birçok dokuda normal seviyeye getirebilecek kadar yüksek olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, Bölüm 28'de tartışıldığı gibi vazopresinin renal tübüllerden su reabsorpsiyonunun kontrolünde çok önemli bir işlevi vardır. Bu hormon vücut sıvı hacminin kontrolüne yardım eder, *antidiüretik hormon* adını almasının nedeni budur.

Endotelin-Hasarlanmış Kan Damarlarında Güçlü Bir Vazokonstriktör. Anjiyotensin ve vazopresinin, vazokonstriktör etkileri ile yarışabilecek bir diğer madde de 21 amino asitten oluşan büyük bir peptit olan *endotelindir*. Endotelin sadece nanogram düzeylerinde bile güçlü bir vazokonstriktör etki oluşturabilir ve endotel hücreleri ile hemen hemen bütün kan hücrelerinde bulunmaktadır. Endotelin serbestlenmesinin doğal uyaranı dokularda meydana gelen ezilme veya hasar yapıcı kimyasal bir maddenin enjeksiyonu ile oluşan endotel hücre hasarıdır. Kan damarında meydana gelen ciddi bir hasarı izleyerek lokal olarak serbestleyen endotelin vazokonstriksiyona neden olarak çapı 5 milimetreye kadar olan arterlerde yırtılma veya ezilme sonucu meydana gelen aşırı kanamayı engelleyebilir.

Vazodilatör Ajanlar

Bradikinin. *Kininler* olarak adlandırılan çeşitli maddeler kanda ve bazı organ sıvılarında oluşarak güçlü vazodilatasyona neden olabilirler.

Küçük polipeptitler olan kininler proteolitik enzimler ile plazma ve doku sıvılarında bulunan alfa2-globulinlerden ayrılırlar. Proteolitik enzimlerden özellikle önemli olanı kan ve doku sıvılarında inaktif formda bulunan *kallikreindir*. Kallikrein, kanın doku inflamasyonu ve benzer kimyasal-fiziksel etkenler sonucunda kan ve dokulardaki bozulma ile aktive olur. Aktive olan kallikrein, alfa2-globulinler üzerinde etkili olarak *kallidin* adı verilen kininin serbestlenmesine neden olur. Daha sonra kallidin doku enzimleri tarafından *bradikinine* çevrilir. Bradikinin oluştuktan sonra *karboksipepdidaz* veya Bölüm 19'da tartışılan ve anjiyotensin oluşumunda önemli rol oynayan karboksipeptidaz ya da *dönüştürücü enzim* tarafından inaktive edildiği için sadece birkaç dakika süreyle etkili olabilir. Aktive olmuş kallikrein enzimi vücut sıvılarında bulunan *kallikrein inhibitörü* tarafından inaktive edilir.

Bradikinin güçlü bir *vazodilatasyona* ve *kapiller* geçirgenlikte artışa neden olur. Örneğin *1 mikrogram* bradikininin bir insanın brakiyal arterine enjekte edilmesi halinde koldaki kan akımı 6 kat artmaktadır. Ayrıca daha az miktarlar lokal olarak doku içine enjekte edilirse kapiller porların çapında artmaya neden olarak ödem gelişmesine yol açar.

İnflamasyona uğramış dokularda kininlerin kan akımının ve kapiller permeabilitenin regülasyonunda rol oynadığına dair bulgular vardır. Ayrıca bradikininin deri ve gastrointestinal sistem kan akımının düzenlenmesinde rol oynadığına da inanılmaktadır.

Histamin. Histamin hasara ve inflamasyona uğrayan veya allerjik reaksiyona maruz kalan hemen hemen bütün dokulardan serbestleyebilir. Histaminin büyük bir kısmı hasarlı dokudaki *mast hücrelerinden* veya kandaki *bazofillerden* kaynaklanmaktadır.

Histamin arteriyollerde güçlü bir vazodilatasyona yol açar ve bradikinin gibi kapiller porların genişlemesine, plazma proteinlerinin ve sıvının doku içine sızmasına neden olur. Birçok patolojik durumda histamin tarafından meydana getirilen arteriyoler vazodilatasyon ve artmış kapiller por çapı nedeniyle fazla miktarda sıvı doku içine geçer ve ödem gelişir. Histaminin lokal vazodilatatör ve ödem oluşturucu etkisi özellikle allerjik reaksiyonlarda önemlidir ve Bölüm 34'de tartışılmıştır.

İyonların ve Diğer Kimyasal Faktörlerin Vasküler Kontroldeki Rolleri

Birçok farklı iyon ve kimyasal faktör kan damarlarında gevşeme veya kasılmaya yol açabilir. Bunların bir çoğunun dolaşımın *genel regülasyonunda* küçük bir rolü olmakla beraber özel etkileri aşağıda anlatıldığı gibidir.

1. *Kalsiyum iyon* konsantrasyonunda artma *vazokonstriksiyona* neden olur. Bu etki Bölüm 8'de tartışıldığı gibi kalsiyumun düz kas üzerindeki genel uyarıcı özelliğinden kaynaklanmaktadır.
2. *Potasyum iyon* konsantrasyonunda artma *vazodilatasyona* neden olur. Bu etki potasyum iyonlarının düz kas kontraksiyonunu inhibe etmesine bağlıdır.
3. *Magnezyum iyon* konsantrasyonunda artma magnezyum iyonlarının genel olarak düz kası inhibe etmeleri nedeniyle *güçlü bir vazodilatasyona* neden olur.
4. *Hidrojen iyon konsantrasyonunun artması* (pH'da azalma) arteriyollerde vazodilatasyona neden olur.

Hidrojen iyon konsantrasyonunda hafif derecede azalma meydana gelmesi arteriyoler daralmaya neden olur.

5. *Anyonlar* arasında *asetat* ve *sitratın* kan damarları üzerinde anlamlı etkisi vardır. Her ikisi de hafif derecede vazodilatasyona neden olur.
6. *Karbon dioksit konsantrasyonunda* artma birçok dokuda orta derecede, beyinde ise belirgin vazodilatasyona neden olur. Karbon dioksidin beyindeki vazomotor merkeze etkili olması ise çok güçlü dolaylı bir etki meydana getirerek sempatik vazokonstriktör sistem aracılığı ile tüm vücutta belirgin vazokonstriksiyona neden olur.

Kaynaklar

Adair TH, Gay WJ, Montani JP: Growth regulation of the vascular system: evidence for a metabolic hypothesis.Am J Physiol 259:R393, 1990.

Campbell WB, Gauthier KM: What is new in endothelium-derived hyperpolarizing factors? Curr Opin Nephrol Hypertens 11:177, 2002.

Chang L, Kaipainen A, Folkman J: Lymphangiogenesis new mechanisms. Ann N Y Acad Sci 979:111, 2002.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. Physiol Rev 79:387, 1999.

Erdös EG, Marcic BM: Kinins, receptors, kininases and inhibitors—where did they lead us? Biol Chem 382:43, 2001.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 9:669, 2003.

Granger HJ, Guyton AC: Autoregulation of the total systemic circulation following destruction of the central nervous system in the dog. Circ Res 25:379, 1969.

Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. Annu Rev Physiol 34:13, 1972.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and longterm arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):S258, 1999.

Harder DR, Zhang C, Gebremedhin D: Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. News Physiol Sci 17:27, 2002.

Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282:R1280, 2002.

Iglarz M, Schiffrin EL: Role of endothelin-1 in hypertension. Curr Hypertens Rep 5:144, 2003.

Kerbel R, Folkman J: Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat Rev Cancer 2:727, 2002.

Losordo DW, Dimmeler S: Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: Part I: angiogenic cytokines. Circulation 109:2487, 2004.

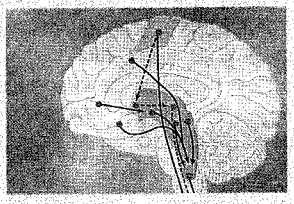
Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC(eds): Handbook of Physiology, Sec. 2, Vol. IV.Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 627.

Rich S, McLaughlin VV: Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. Circulation 108:2184, 2003.

Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev 82:131, 2002.

Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 65:501, 2003.

Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi ve Arteryel Basıncın Hızlı Kontrolü



Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi

Bölüm 17'de tartışıldığı gibi, dokular arasında kan akımının ayarlanması, lokal doku-kan akımı kontrol mekanizmalarının başlıca fonksiyonudur. Bu bölümde dolaşımın sinirsel kontrolünün, vücudun farklı bölgelerine kan akımının yeniden dağılımı, kalbin pompalama aktivitesinin artırılması veya azaltılması ve özellikle sistemik arteryel basıncın çok hızlı kontrolünün sağlanması gibi daha genel fonksiyonlara sahip olduğu görülecektir.

Dolaşımın sinirsel kontrolü hemen hemen tamamen *otonom sinir sistemi* aracılığıyla sağlanır. Bu sistemden Bölüm 17'de bahsedilmiş ve tüm fonksiyonları Bölüm 60'da sunulmuştur. Konunun tartışılması için, aşağıda belirtilen diğer özgül anatomik ve işlevsel özelliklerinin sunulmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Otonom Sinir Sistemi

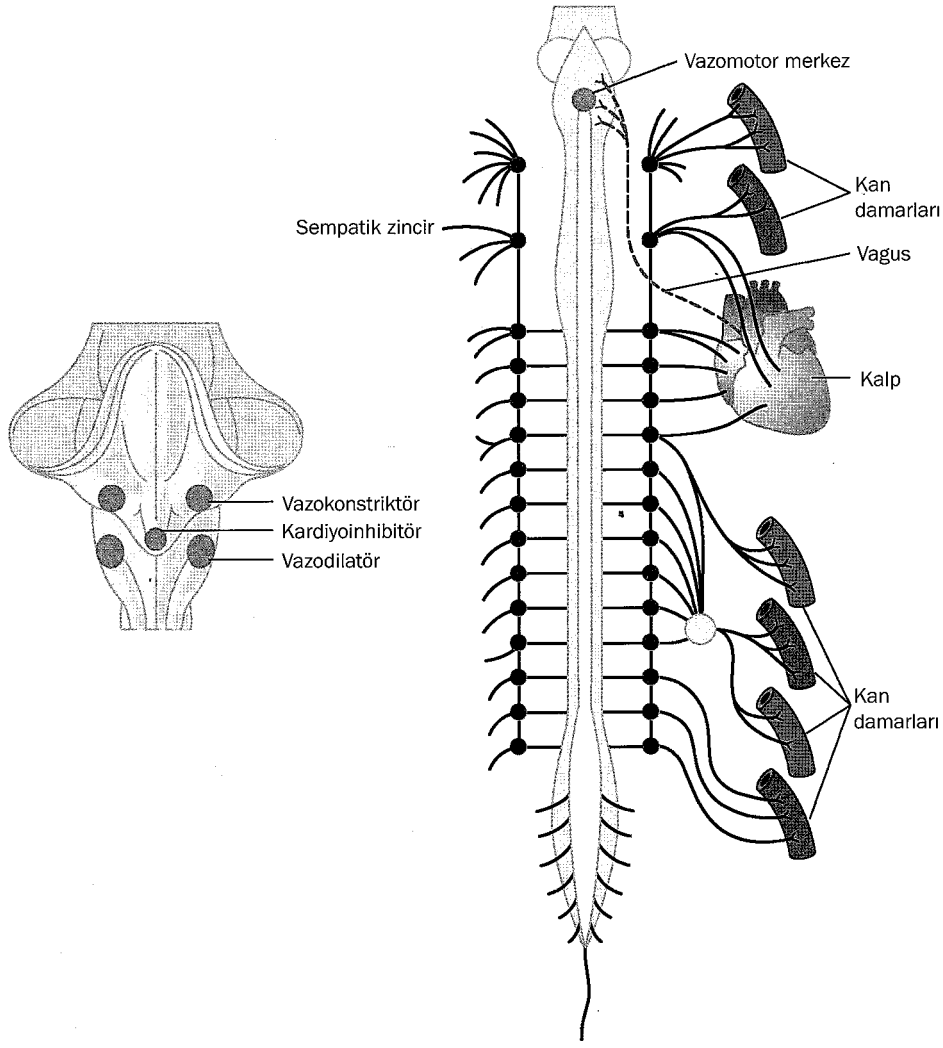
Otonom sinir sisteminin dolaşımın düzenlenmesindeki en önemli bölümü *sempatik sinir sistemidir*. Bu bölümde daha sonra inceleyeceğimiz gibi, *parasempatik sinir sistemi* de özellikle kalp fonksiyonlarının düzenlenmesine katkıda bulunur.

Sempatik Sinir Sistemi. Dolaşımın sempatik sinirlerle kontrolünün esasları Şekil 18-1'de gösterilmiştir. Sempatik vazomotor sinir lifleri, medulla spinalisi tüm torasik spinal sinirler yoluyla ve ilk bir veya iki lumbar spinal sinirler yoluyla terk ederler. Daha sonra hemen *sempatik zincir* içine geçerlerken, bunlardan biri vertebral kolunun her iki tarafına uzanır. Sempatik zincir içindeki sempatik lifler dolaşıma iki yolla ulaşır: (1) Temel olarak iç organların damarlarını ve kalbi inerve eden özel *sempatik sinirler* ile (Şekil 18-1'in sağ tarafında gösterildiği gibi) ve (2) hemen daima perifer alanların damarlarını inerve eden *spinal sinirler* ile. Bu liflerin medulla spinalis ile sempatik zincirler içindeki incelikli yolları Bölüm 60'da daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Kan damarlarının Sempatik İnervasyonu. Sempatik sinir liflerinin kan damarlarına dağılımlarını gösteren Şekil 18-2'de görüldüğü gibi çoğu dokuda, kapillerler, prekapiller sfinkter ve metarteriyoller *hariç*, bütün damarlar sempatik sinirlerle inerve edilmektedir.

Küçük arter ve *arteriyollerin* inervasyonu, sempatik uyarı ile kan akımına direncin artışına ve böylece dokulara ulaşan kan akımı hızının azalmasına imkan tanımaktadır.

Büyük damarların, özellikle *venlerin* inervasyonu, sempatik uyarının bu damarların hacmini *azaltmasını* sağlar. Bu, kalbe dönen kan miktarını artırır, böylece bu bölümün ileri kısımlarında ve takip eden bölümde göreceğimiz gibi, kalbin pompa işlevinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.



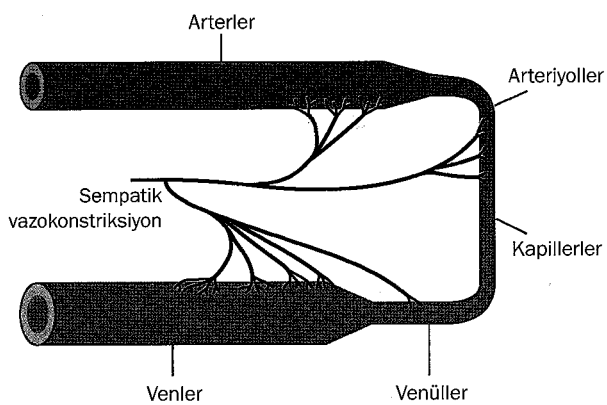
ŞEKİL 18-1

Dolaşımın *sempatik* sinirler tarafından *kontrolünün* anatomisi. Kırmızı kesik çizgiler, *parasempatik uyarıları* kalbe taşıyan bir vagus siniridir.

Kalbe Giden Sempatik Sinir Lifleri. Kan damarlarına giden sempatik sinir liflerine ek olarak, sempatik lifler Şekil 18-1'de görüldüğü ve Bölüm 9'da tartışıldığı gibi aynı zamanda doğrudan kalbe de giderler. Sempatik uyarının kalbin aktivitesini, hem kalp hızını hem de pompalama gücü ve miktarını artırarak, belirgin olarak güçlendirdiği hatırlanmalıdır.

Kalp Fonksiyonlarının ve Özellikle Kalp Hızının Parasempatik Kontrolü. Parasempatik sinir sistemi, birçok gastrointestinal olayın kontrolünde olduğu gibi, vücudun birçok diğer otonom fonksiyonları için çok önemli olmasına rağmen, dolaşımın düzenlenmesinde sadece küçük bir rolü vardır. Dolaşım için en önemli etkisi, medulladan doğrudan *vagus siniri ile kalbe ulaşan parasempatik lifler* yoluyla kalp hızını kontrol etmesidir. Şekil 18-1'de vagus, beyindeki medulladan doğrudan kalbe uzanan kesikli kırmızı çizgi ile gösterilmiştir.

Parasempatik uyarılmanın kalp fonksiyonları üzerindeki etkileri Bölüm 9'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır.



ŞEKİL 18-2

Sistemik dolaşımın sempatik inervasyonu.

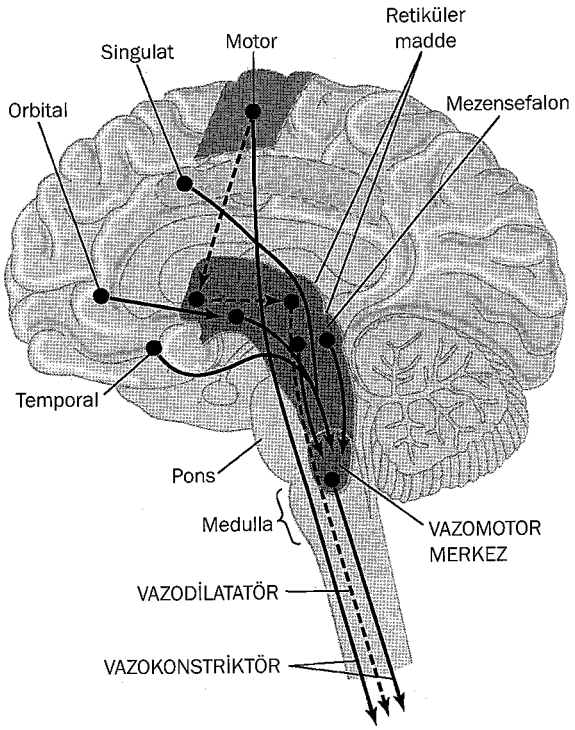
Parasempatik uyarılma çoğunlukla kalp hızında belirgin bir *azalma* ve kalp kası kasılabilirliğinde hafif bir azalma meydana getirir.

Sempatik Vazokonstriktör Sistem ve Santral Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü

Sempatik sinirler çok miktarda *vazokonstriktör lif* taşırken sadece az sayıda vazodilatatör lif taşırlar. Vazokonstriktör lifler dolaşımın bütün segmentlerine dağılmıştır, fakat bazı dokularda diğerlerine nazaran daha fazladır. Bu sempatik vazokonstriktör etki böbrek, sindirim sistemi organları, dalak ve deride daha etkin, iskelet kası ve beyinde daha güçsüzdür.

Beyinde Vazomotor Merkez ve Vazokonstriktör Sistem Üzerindeki Kontrolü. Şekil 18–1 ve 18-3'de gösterildiği gibi, esas olarak medullanın retiküler maddesi ve ponsun 1/3 alt bölümünde iki taraflı olarak yerleşmiş alana *vazomotor merkez* denilmektedir. Bu merkez parasempatik uyaranları vagus siniri ile kalbe ulaştırırken, sempatik uyaranları medulla spinalis ve perifer sempatik sinirleri yolu ile vücuttaki hemen tüm arterler, arteriyoller ve venlere ulaştırır.

Vazomotor merkezin tüm organizasyonu çok açık olmasa da, deneyler sonucunda burada bulunan bazı önemli alanlar tanımlanabilmiştir:



ŞEKİL 18-3

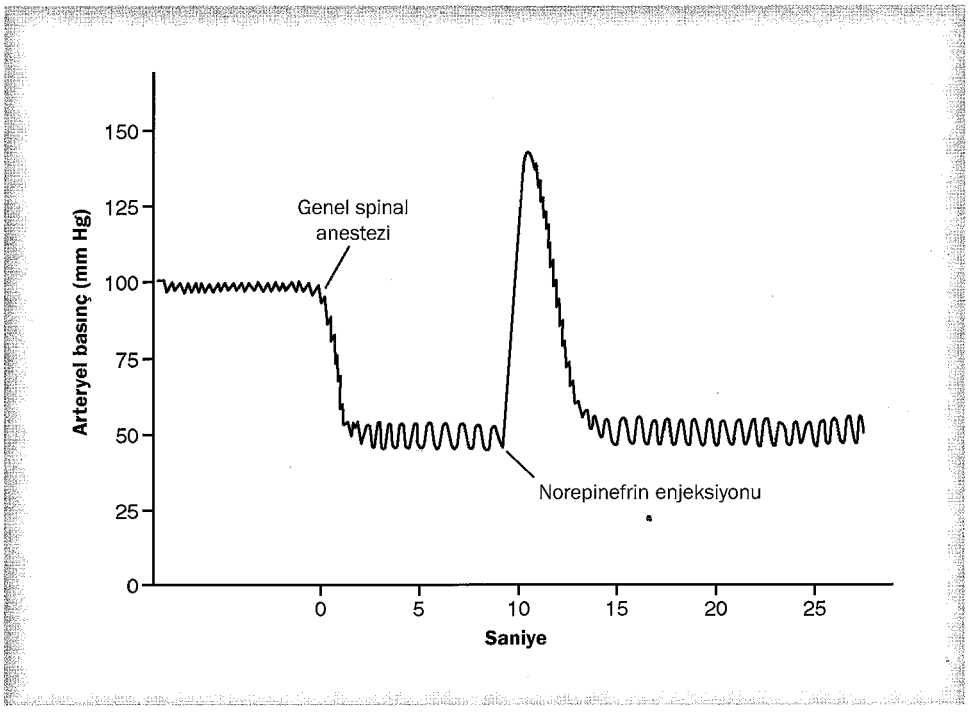
Dolaşımın sinirsel kontrolünde önemli role sahip olan beyin alanları. Kesikli çizgiler inhibitör yolları temsil etmektedir.

1. *Vazokonstriktör alan*, üst medullanın ön-yan bölgesinde çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu bölgeden kaynaklanan nöronların lifleri, medulla spinalisin bütün seviyelerinde dağılarak, sempatik sinir sisteminin pregangliyonik vazokonstriktör nöronlarını uyarırlar.
2. *Vazodilatatör alan*, medullanın alt yarısının ön-yan kısmında çift taraflı yerleşmiştir. Bu nöronlardan kaynaklanan lifler, yukarıda tanımlanan vazokonstriktör bölgeye doğru yukarı uzanırlar; bu bölgenin vazokonstriktör aktivitesini bloke ederek vazodilatasyona neden olurlar.
3. *Duysal alan*, ponsun alt kısmı ve medullanın arka-yan bölümündeki *traktus solitariusta* çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu bölgenin nöronları duysal sinyallerini dolaşım sisteminden başlıca *vagus* ve *glossafaringeal duysal sinir* sinyalleri ile alır. Bu bölgeden kaynaklanan sinyaller, vazomotor merkezin vazokonstriktör ve vazodilatatör alanların her ikisinin de aktivitelerinin düzenlenmesine yardım ederler, böylece birçok dolaşım fonksiyonunun "refleks" kontrolünü sağlarlar. Daha sonra açıklayacağımız gibi, kan basıncının kontrolünde rol alan baroreseptör refleks buna bir örnektir.

Kan Damarlarının Sürekli ve Kısmen Kasılması Normalde Sempatik Vazokonstriktör Tonusla Sağlanmaktadır. Normal koşullarda, vazomotor merkezin vazokonstriktör alanı, sempatik vazokonstriktör sinir lifleri üzerinden tüm vücuda sürekli olarak uyarı göndermektedir. Bu uyarılar liflerde her saniyede 0,5 ila 2 kez kesintisiz yavaş ateşlemeler meydana getirir. Bu sürekli uyarı *sempatik vazokonstriktör tonus* olarak adlandırılır. Bu uyarılar kan damarlarında *vazomotor tonus* adı verilen kısmen bir kasılma oluşturur.

Şekil 18–4 vazokonstriktör tonusun önemini açıklamaktadır. Bu şekildeki deneyde bir hayvana tam spinal anestezi uygulanmıştır. Bu durum, merkezi sinir sisteminden perifere sempatik sinir uyarılarının bütün geçişini bloklamıştır. Sonuç olarak, vazokonstriktör tonus kaybının etkisini gösteren arter basıncı 100 mm Hg'dan 50 mm Hg'ya düşmüştür. Birkaç dakika sonra, az miktarda norepinefrin hormonu kan içine enjekte edilmiştir (norepinefrin tüm vücuttaki sempatik vazokonstriktör sinir lifleri sonlanmalarından salınan önemli vazokonstriktör hormonal maddedir). Enjekte edilen bu hormon, bütün kan damarları ile kan içinde taşınırken, damarlarda bir kez daha kasılma oluşmuş, arter basıncı 1–3 dakika boyunca, norepinefrin parçalanıncaya kadar normal değerinin de üzerine çıkmıştır.

Kalp Aktivitesinin Vazomotor Merkez Tarafından Kontrolü. Vazomotor merkez bir yandan damar kasılmasının derecesini ayarlarken, diğer yandan kalp aktivitesini de kontrol etmektedir. Vazomotor merkezin *lateral* bölümleri, kalp hızı ve kasılma gücünün artırılmasına ihtiyaç olduğu durumlarda sempatik sinir lifleri ile kalbe eksitatör uyarılar gönderir. Tersine, kalbin pompalamasının



ŞEKİL 18-4

Tam spinal anestezinin arter basıncı üzerindeki etkisi, "vazomotor tonusu"un kaybı ile basınçta belirli bir düşüşü göstermektedir.

azalması gerektiği durumlarda, vazomotor merkezin *medyal* bölümü sinyallerini bitişik *vagus sinirinin dorsal motor nükleusuna* gönderirler, daha sonra vagus ile parasempatik uyarılar göndererek kalp hızını ve kalp kasılabilirliğini azaltırlar. Böylece vazomotor merkez, kalp aktivitesini hem artırabilmekte hem de azaltabilmektedir. Kalp hızı ve kalbin kasılma gücü genellikle vazokonstriksiyon meydana geldiği zaman artar ve genellikle vazokonstriksiyonun inhibisyonu ile azalır.

Vazomotor Merkezin Yüksek Beyin Merkezleri Tarafından Kontrolü. *Pons, mezensefalon ve diensefelon retiküler maddesi* boyunca yerleşmiş küçük nöronların çoğu, *vazomotor merkezi hem uyarabilir hem de inhibe edebilir.* Retiküler madde Şekil 18-3'te pembe renkte gösterilmiştir. Genel olarak retiküler maddenin daha yan ve üst bölümleri eksitasyona neden olurken, daha orta ve alt bölgeler inhibisyona neden olurlar.

Hipotalamus, vazomotor merkeze güçlü eksitatör veya inhibitör etkiler oluşturduğundan vazokonstriktör sistemin kontrolünde önemli bir rol oynar. Hipotalamusun *arka yan* bölümü temelde eksitasyona neden olurken, *ön bölgeler* uyarılan ön hipotalamusun bölgesine bağlı olarak hafif eksitasyon ya da inhibisyon meydana getirmektedir.

Serebral korteksin birçok bölgesi vazomotor merkezi inhibe veya eksite edebilir. Örneğin, *motor korteksin* uyarılması, önce hipotalamusa, oradan vazomotor merkeze giden uyaranlar yoluyla vazomotor merkezi uyarır. Ayrıca *ön temporal lob, frontal korteksin orbital bölümü, singulat girusun ön bölümü, amigdala, septum* ve *hipokampusun* uyarılması uyarılan bölgenin yerine ve uyarının şiddetine bağlı olarak vazomotor merkezi inhibe eder ya da uyarır. Dolayısıyla, beynin geniş bölümü, kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine derin etkilere sahiptir.

Norepinefrin-Sempatik Vazokonstriktör Transmiter Madde. Vazokonstriktör sinir sonlanmalarından salınan madde neredeyse tamamen norepinefrindir. Norepinefrin, Bölüm 60'da tartışıldığı gibi, vazokonstriksiyona neden olmak için, doğrudan damar düz kaslarının *alfa adrenerjik reseptörlerine* etki eder.

Adrenal Medulla ve Sempatik Vazokonstriktör Sistem ile İlişkisi. Sempatik uyarılar, kan damarlarına iletildiği an, aynı zamanda adrenal medullaya da ulaşmaktadır. Bu uyarılar, *adrenal medulladan dolaşıma norepinefrin ve epinefrin salınımına sebep olurlar.* Bu iki hormon kan ile tüm vücuda dağılarak kan damarlarını doğrudan etkiler ve çoğunlukla da vazokonstriksiyona neden olurlar. Ancak kimi zaman epinefrin vazodilatasyona neden olmaktadır. Bunun nedeni, aynı zamanda bir "beta" adrenerjik reseptör uyarıcı etkisi ile belli damarlarda daralma yerine genişleme meydana getirmesindendir. Bu konu Bölüm 60'da tartışılmıştır.

Sempatik Vazodilatatör Sistem ve Santral Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü. İskelet kaslarına giden sempatik sinirler, konstriktör lifler ile birlikte sempatik *vazodilatatör* lifler de taşırlar. Kedi gibi daha ilkel hayvanlarda, bu dilatatör liflerden norepinefrin yerine *asetilkolin* salınmaktadır. Primatlarda ise vazodilatatör etkinin, kas da-

marlarında bulunan spesifik beta adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile oluştuğuna inanılmaktadır.

Vazodilatatör sistemin santral sinir sistemi tarafından kontrolü sırasında kullanılan yollar Şekil 18-3'de kesikli çizgilerle gösterilmiştir. Bu sistemi kontrol eden başlıca beyin bölgesi *ön hipotalamustur.*

Sempatik Vazodilatatör Sistemin Olası Önemsizliği. Sempatik vazodilatatör sistemin, insanda dolaşım sisteminin kontrolünde önemli rol oynadığı şüphelidir. Çünkü bu kaslara giden sempatik sinirlerin tam olarak bloklanması, kasların ihtiyacına yanıt olarak oluşan kan akımının kontrol edilme yeteneğini hemen hemen hiç etkilemez. Yine de, bazı araştırmalara göre, egzersizin başlangıcında, sempatik vazodilatatör sistem, kasların beslenme ihtiyacında artma gerekliliği olmadan önce bile, *kan akımında önceden artışı* sağlamak için iskelet kaslarında vazodilatasyonun başlamasına neden olabilirler.

Emosyonel Bayılma-Vazovagal Senkop. Güçlü emosyonel sorun yaşayan kişilerde bayılma ile sonlanan ilginç bir vazodilatatör reaksiyon meydana gelir. Bu durumda, kas vazodilatatör sistemi aktive olur, aynı zamanda vagal kardiyoinhibitör merkez, kalp hızını belirgin olarak azaltmak için kalbe güçlü sinyaller gönderir. Kan basıncı hızla düşer, beyin kan akımı azalır, kişinin bilincinin kaybolmasına neden olur. Oluşan bu tabloya *vazovagal senkop* adı verilir. Emosyonel bayılma, serebral kortekste oluşan rahatsız edici düşüncelere bağlı olarak başlamaktadır. Korteksten başlayan yol olasılıkla ön hipotalamusun vazodilatatör merkezine, oradan medullanın vagal merkezine, vagus sinirleri ile kalbe ve medulla spinalis ile kasların *sempatik vazodilatatör* sinirlerine uzanır.

Arter Basıncının Hızlı Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü

Dolaşımın sinirsel kontrolünün en önemli fonksiyonlarından biri, kan basıncında hızlı yükselmeler sağlayabilme kapasitesidir. Bu amaçla, sempatik sinir sisteminin tüm vazokonstriktör ve kalp hızında artış sağlayıcı fonksiyonları birlikte uyarılır. Aynı zamanda, kalbe giden parasempatik vagal inhibitör uyarıların karşılıklı inhibisyonu vardır. Böylece eş zamanlı olarak, hepsi arter basıncını yükselmesini sağlayacak üç temel değişiklik meydana gelir. Bu değişiklikler şöyle sıralanabilir:

1. *Sistemik dolaşımdaki arteriyollerin hemen hemen tamamında daralma meydana gelmektedir.* Bu toplam periferik direnci artırarak, kan basıncını artırır.
2. *Başta venler olmak üzere dolaşımdaki diğer bütün büyük damarlar da güçlü bir şekle daralır.* Bu kanın geniş periferik damar yataklarından kalbe yönlenmesine ve kalp boşluklarındaki kan hacminin artmasına neden olur. Kalbin genişlemesi daha güçlü kasılmasına ve daha çok kanın pompalanmasına neden olur. Arteryel basınç daha da artar.
3. Sonunda, *kalbin otonom sinir sistemi tarafından doğrudan uyarılması, kalbin pompalama fonksiyonunu daha da artırır.* Bu etkinin büyük bölümü, kalp hızındaki artışa bağlıdır. Hız zaman zaman normalin 3 katı kadar artar. Ek olarak, sempatik sinir sinyalleri, kalbin kasılma gücünü doğrudan artırarak, kalbin pompaladığı kan kapasitesini artıran güçlü etkiye sahiptirler. Güçlü sempatik uyarı sırasında, kalp normaldekinden iki kat daha fazla kan pompalayabilir. Bu etki, kan basıncında oluşan ani artışa katkıda bulunur.

Arter Basıncının Sinirlerle Kontrol Hızı. Arter basıncının sinirlerle kontrolünde en önemli özellik yanıtın hızıdır, saniyeler içinde başlar ve sıklıkla 5 ile 10 saniye içinde basıncı normalin 2 katına artırır. Tersine, sinirsel kardiyovasküler uyarının ani inhibisyonu, arter basıncını 10 ile 40 saniye içerisinde normalin yarısına kadar düşürebilir. Böylece arter basıncının sinirsel kontrolü bilinen en hızlı basınç kontrol mekanizmasıdır.

Kas Egzersizi ve Diğer Stres Tiplerinde Arteryel Basıncın Artışı

Sinir sisteminin arter basıncını artırma yeteneği için verilebilecek önemli bir örnek kas egzersizi süresince oluşan basınç artışıdır. Ağır egzersiz sırasında, kaslar oldukça artmış kan akımına ihtiyaç duyarlar. Bu artışın bir kısmı, Bölüm 17'de açıklandığı gibi, kas hücrelerinin artmış metabolizması sonucu, kasa ait damarlarda yerel vazodilatasyon sonucu meydana gelir. Ek olarak, egzersiz sırasında, tüm dolaşımın sempatik uyarılması ile arter basıncında eşzamanlı oluşan artış da kan akımını artırır. Ağır egzersizin çoğunda, arter basıncı %30-40 artar, bu artış kan akımını iki katına kadar çıkartır.

Egzersiz sırasında arter basıncının yükselmesinin şu nedenle olduğuna inanılmaktadır: Sinir sisteminin motor alanları egzersiz sırasında aktive olurken, beynin retiküler aktive edici sistemi de aktive olmakta, bu aktivasyonla birlikte vazomotor merkezin vazokonstriktör ve kardiyoakseleratör alanları da uyarılmaktadır. Bunların sonucunda arter basıncı, kas aktivitesindeki artış ile birlikte bir anda artmaktadır.

Kas aktivitesi dışında birçok stres çeşidinde de benzer kan basıncı artışları olabilmektedir. Örneğin, aşırı korku sırasında, arter basıncı bazen birkaç saniye içerisinde normalin iki katına kadar çıkar. Bu *alarm reaksiyonu* olarak adlandırılır. Arter basıncında aşırı artış, tehlikeden kaçış sırasında kullanılacak herhangi bir kası ve tüm kasları besleyecek kanı hızla sağlamaktadır.

Normal Arter Basıncının Sürdürülmesinde Refleks Mekanizmalar

Otonom sinir sisteminin egzersiz ve stres sırasında arter basıncını yükseltici fonksiyonlarının dışında, arter basıncını normal sınırlar içerisinde tutmak için devrede olan birçok bilinç dışı özel sinirsel kontrol mekanizmaları bulunmaktadır. Bunların hemen tamamı, bir sonraki kısımda açıklanacak olan *negatif geribildirim refleks mekanizmalarıdır.*

Baroreseptör Arteryel Basınç Kontrol Sistemi- Baroreseptör Refleksler

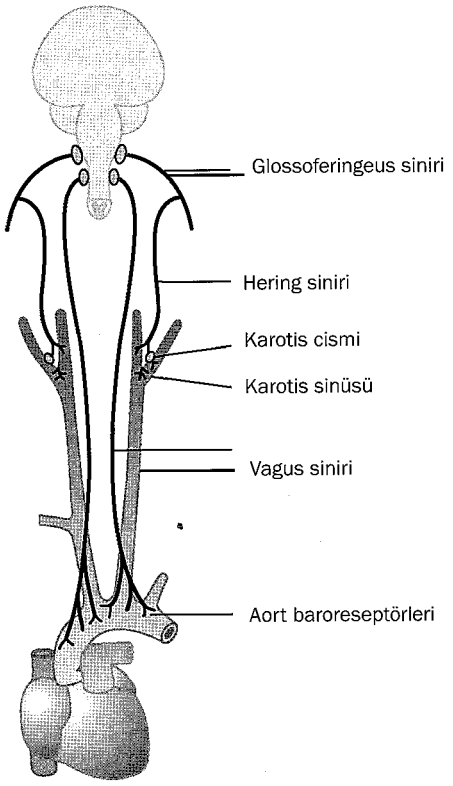
Arteryel basıncın kontrolünde şimdiye kadar en iyi bilinen sinirsel mekanizma *baroreseptör reflekstir.* Temel olarak, bu refleks, birkaç büyük sistemik arterin duvarında yer alan, *baroreseptör* veya *pressoreseptör* olarak adlandırılan gerim reseptörleri tarafından başlatılır. Arteryel basınçta meydana gelen artış baroreseptörleri gerer, santral sinir sistemine uyarılar gönderilmesine neden olur. Bu sinyallere yanıt olarak otonom sinir sisteminden kaynaklanan "feedback" uyarılar, arteryel basıncı düşürüp normal seviyeye indirmek için, dolaşıma geri dönerler.

Baroreseptörler ve İnervasyonlarının Fizyolojik Anatomisi. Baroreseptörler, arterlerin duvarlarında serpinti tarzında yerleşmiş sinir sonlanmaları olup gerildiklerinde uyarılırlar. Göğüs boşluğu ve boyunda bulunan hemen tüm büyük arterlerin duvarlarında birkaç baroreseptör yerleşmiş olmakla birlikte Şekil 18-5'de gösterildiği gibi, baroreseptörler (1) karotis bifürkasyonunun hemen üzerinde, her iki internal karotis arterinin duvarında *karotis sinüsü* olarak adlandırılan bölgede ve (2) aortik kavsin duvarında yoğun olarak bulunmaktadır.

Şekil 18-5'de görüldüğü gibi "karotis baroreseptörler"inden uyarılar, boyunun yukarı bölgesinde, çok küçük bir sinir olan *Hering siniri* ile *glossofaringeal sinire* ve oradan da beyin sapının medullar bölgesindeki *traktus solitariyusa* ulaşır. Aortik kaviste bulunan aortik baroreseptörlerden çıkan uyaranlar *vagus siniri* ile medullanın aynı traktus solitariyus bölgesine giderler.

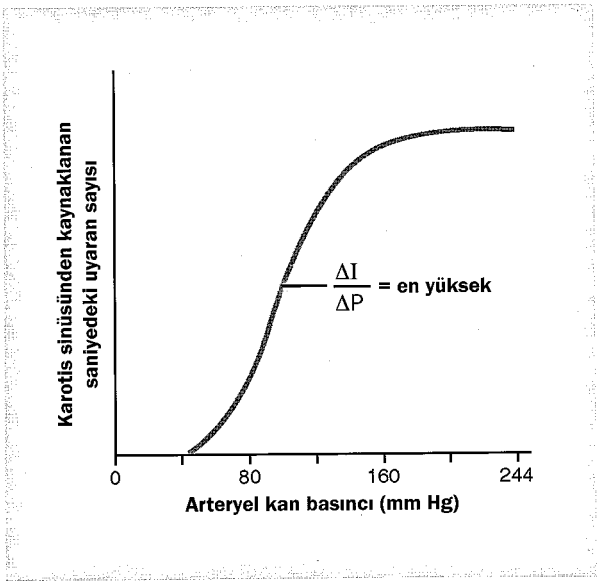
Baroreseptörlerin Basınca Yanıtları. Şekil 18-6'da değişik arter basınçlarının Hering sinirindeki uyarı hızı üzerine etkileri gösterilmektedir. Karotis sinüs baroreseptörlerinin 0 ve 50 ile 60 mm Hg arasındaki basınçlarda uyarılmadıklarına dikkat ediniz. Ancak 60 mm Hg'nın üzerinde, gittikçe artan hızda yanıt vererek, 180 mm Hg'da maksimuma ulaşırlar. Aortik baroreseptörlerin yanıtları, karotis reseptörlerinin yanıtlarına benzer, ancak aort reseptörleri 30 mm Hg'nın üzerindeki basınç seviyelerinde devreye girerler.

Yaklaşık 100 mm Hg olan normal arter basıncında meydana gelen en ufak değişikliğin bile, arteryel basıncı normale döndürmek için baroreseptör uyarılarında güçlü değişikliklere neden olduğuna dikkat ediniz. Böylece, baroreseptör geribildirim mekanizmaları, en fazla ihtiyaç duyulduğu basınç aralığında en etkili şekilde işlev görür.



ŞEKİL 18-5

Arter basıncının kontrolünde baroreseptör sistem.



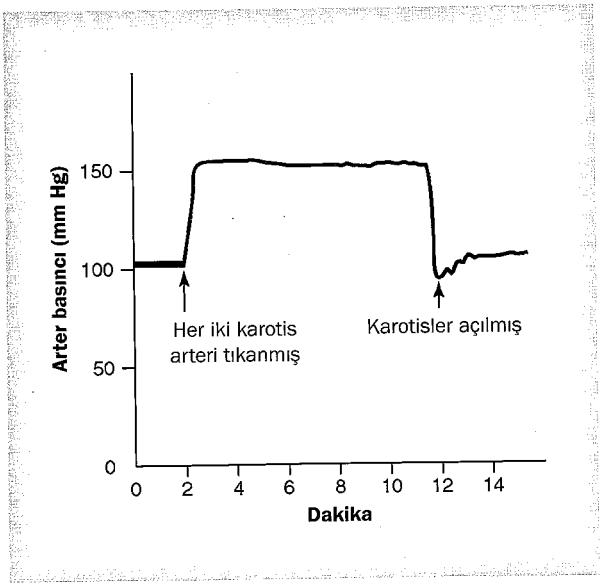
ŞEKİL 18-6

Arter basıncının değişik seviyelerinde meydana gelen baroreseptör yanıtları. ΔI, saniyede karotis sinüsündeki sinirsel uyarılardaki değişimler; ΔP, mm Hg cinsinden arteryel basınç değişimi.

Baroreseptörler arteryel basınçtaki değişikliklere çok hızlı yanıt verirler. Gerçekte, uyarı ateşleme hızı, her sistol sırasında saniyenin bir bölümü kadar sürede artar ve diyastol sırasında ise azalır. Dahası, baroreseptörler *hızlı değişen basınçlara durağan basınçlardan çok daha fazla yanıt vermektedir.* Yani, ortalama arter basıncı 150 mm Hg'da ise fakat hızla artıyorsa, uyarı iletimi basıncın 150 mm Hg'da sabit olduğu zamandan iki kat fazla artar.

Baroreseptörler Tarafından Başlatılan Dolaşım Refleksi. Baroreseptör uyarıları medullanın traktus solitaryusuna ulaştıktan sonra, ortaya çıkan ikincil uyarılar medullanın *vazokonstriktör merkezini inhibe ederken, vagal parasempatik merkezi uyarır.* Ortaya çıkan net etkiler (1) periferik dolaşım sistemindeki arteriyol ve venlerin vazodilatasyonu ve (2) *kalp hızında ve kalbin kasılma gücünde azalmadır.* Böylece, baroreseptörlerin arterlerdeki yüksek basınç ile uyarılması refleks olarak hem kalp debisini hem de perifer direncini azaltarak, *arter basıncının düşmesine* neden olur. Buna karşılık düşük basınç tam tersi etki gösterir, refleks olarak basıncın yükselmesine ve normal seviyesine dönmesine neden olur.

Şekil 18-7'de arter basıncında iki ana karotis arterin tıkanması sonucu oluşan refleks değişiklikler görülmektedir. Bu karotis sinüs basıncını azaltır; sonuç olarak baroreseptörler etkisiz hale geçer ve vazomotor merkez üzerine inhibitör etkileri ortadan kalkar. Vazomotor merkez normalden daha fazla aktif hale geçerek arter basıncının yükselmesine ve karotislerin bağlandığı 10 dakika boyunca yüksek kalmasına neden olur. Tıkanıklığın kaldırılması, karotis sinüs basıncının artışına izin verir, karotis sinüs refleksi bir anlık aşırı kompansasyon sonucu aort basıncını normalin altına düşürür, bir dakika kadar sonra normale dönmesine neden olur.



ŞEKİL 18-7

Her iki ana karotis arteri klampe edilerek oluşturulan tipik karotis sinüs refleksi (her iki vagus siniri kesildikten sonra).

Vücut Postüründeki Değişiklikler Sırasında Baroreseptörlerin İşlevi. Kişi yatar durumdayken ayağa kalktığında baroreseptörlerin vücudun üst kısmında kan basıncını sabit tutma yetenekleri önemlidir. Ayağa kalkar kalkmaz baş ve vücudun üst tarafında arter basıncı düşme eğilimine girer ve bu basıncın belirli düşüşü bilinç kaybına neden olabilir. Bununla birlikte, baroreseptörlerde düşen basınç ani bir refleks ortaya çıkarır. Bu refleks tüm vücutta kuvvetli sempatik uyarı meydana getirir. Bu da vücudun üst bölümünde ve başta basınç azalmasını en aza indirir.

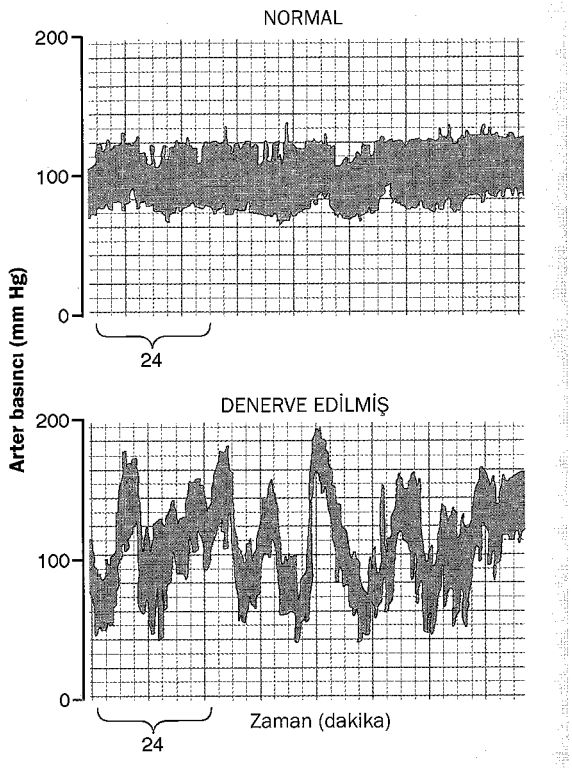
Baroreseptör Kontrol Sisteminin "Tamponlama" İşlevi. Baroreseptör sistem, arteryel basınçtaki artma ya da azalmalara engel olduğundan dolayı bir *basınç tampon sistemi* olarak adlandırılır ve baroreseptörlerden kaynak alan sinirlere *tampon sinirler* denilmektedir.

Şekil 18-8'de baroreseptörlerin bu tampon fonksiyonlarının önemi gösterilmektedir. Bu şeklin üst kısmında yer alan kayıt, normal bir köpekten 2 saat boyunca alınan arter basıncını göstermekte, alt tarafta bulunan kayıt ise hem karotis sinüsünden hem de aorttaki baroreseptörlerden kaynaklanan sinir liflerinin çıkarıldığı bir köpekten alınan arter basıncını göstermektedir. Denerve köpekte yatma, ayağa kalkma, heyecanlanma, yemek yeme, defekasyon ve gürültüye maruz kalma gibi günlük basit olaylarda meydana gelen çok büyük basınç değişikliklerine dikkat ediniz.

Şekil 18-9'da normal ve denerve köpekten 24 saat boyunca kaydedilen ortalama arter basınçlarının frekans dağılımları bulunmaktadır. Baroreseptörler normal durumdayken ortalama arter basıncının gün boyunca 85–115 mm Hg'lık dar bir alanda kaldığına, hatta günün çok uzun bir bölümünde hemen hemen daima 100 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Diğer yandan, baroreseptörlerin denervasyonundan sonra frekans dağılım eğrisi genişlemiş, şekilde alt eğride basınç aralığı 2,5 kat artmış, sıklıkla 50 mm Hg'ya kadar düşmüş veya 160 mm Hg üzerine çıkmıştır. Böylece, arteryel baroreseptör sistemin yokluğunda basınçta aşırı değişiklikler olduğu görülmektedir.

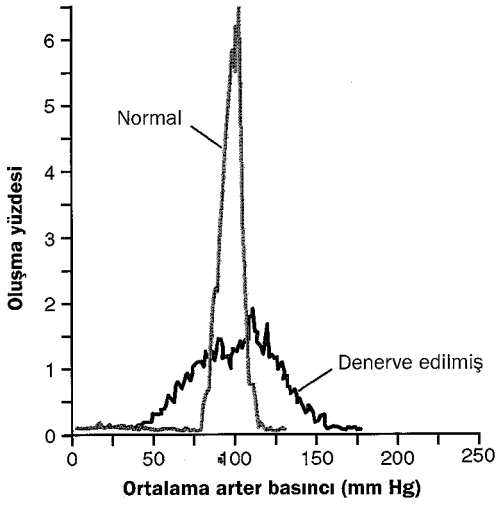
Kısaca, arteryel baroreseptör sistemin başlıca görevi, arter basıncında dakikadan dakikaya meydana gelen değişiklikleri, baroreseptör sistem bulunmadığında ortaya çıkacak değişikliklerin üçte birine kadar azaltmaktır.

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesinde Baroreseptörler Önemli midir? Arteryel baroreseptörler, arteryel basıncın güçlü anlık kontrolünü sağlamalarına rağmen, uzun süreli kan basıncının düzenlenmesindeki önemleri çelişkilidir. Baroreseptörlerin, bazı fizyologlar tarafından, arteryel basıncın kronik düzenlenmesinde nispeten önem-



ŞEKİL 18-8

Normal bir köpekten (üstteki şekil) ve aynı köpekte baroreseptörler denerve edildikten haftalar sonra (alttaki şekil) yapılmış 2 saatlik arter basıncı kayıtları. (Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Köpeklerde arteryel kan basıncının ve diğer değişkenlerin günlük kontrolünde baroreseptör refleksin rolü. Circ Res 32:564, 1973. Amerikan Kalp Derneği'nin izniyle)



ŞEKİL 18-9

Normal bir köpekten ve aynı köpekte baroreseptörler denerve edildikten haftalar sonra 24 saatlik arter basıncı frekans dağılım eğrileri (Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Köpeklerde arteryel kan basıncının ve diğer değişkenlerin günlük kontrolünde baroreseptör refleksin rolü. Circ Res 32:564, 1973. Amerikan Kalp Derneği'nin izniyle)

siz olduğunun düşünülmesinin sebeplerinden biri, onların maruz kaldıkları basınca 1 ile 2 gün içinde adapte olmaya meyilli olmalarındandır. Yani, eğer arteryel basınç normal değeri olan 100 mm Hg'dan 160 mm Hg'ya artarsa, ilk olarak çok yüksek oranda baroreseptör uyaran ortaya çıkar. Sonraki birkaç dakika içinde, ateşleme hızı önemli ölçüde azalır, bunu izleyen 1–2 gün içinde çok daha yavaş azalır ve bu süre sonunda ortalama arter basıncı hala 160 mm Hg'da olmasına rağmen ateşleme hızı neredeyse normale döner. Aksine, arter basıncı çok düştüğü zaman, baroreseptörler önce hiçbir uyaran iletmezken, birkaç gün sonra baroreseptörlerin ateşleme hızı giderek kontrol seviyesine döner.

Baroreseptörlerin bu "adapte olma" özellikleri, birkaç günden uzun süren arter basınç değişikliklerinde, düzenleyici bir kontrol sistemi olarak görev yapma potansiyellerini azaltabilir. Bununla birlikte, deneysel çalışmalara göre, baroreşeptörlerin tamamıyla adapte olmadıkları ve bu yüzden özellikle böbreklerin sempatik sinir aktivitesini etkileyerek, uzun süreli kan basıncı düzenlenmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Örneğin, arter basıncında uzayan artışlarda, baroreseptör refleksler, böbrek sempatik sinir aktivitesini azaltmaya aracılık ederek, böbreklerden sodyum ve su atımının artışını sağlarlar. Böylece, kan hacminin giderek azalmasını sağlayarak, arter basıncının normale dönmesine yardımcı olurlar. Ortalama arter basıncının baroreseptörler tarafından düzenlenmesinde, çoğunlukla böbrek-kan akımı-basınç kontrol sistemi başta olmak üzere, diğer sistemlerle etkileşime ihtiyaç bulunmaktadır. Böbrek-kan akımı-basınç kontrol sistemi ve ilişkili sinirsel ve hormonal mekanizmalar Bölüm 19 ve 20'de tartışıldı.

Arter Basıncının Karotis ve Aort Kemoreseptörleri Tarafından Kontrolü-Oksijen Eksikliğinin Arter Basıncına Etkisi. Baroreseptör basınç kontrol sistemi ile yakın ilişkisi olan *kemoreseptör refleks*, baroreseptör refleks ile hemen hemen aynı şekilde çalışmakla beraber yanıtın ortaya çıkışına gerim reseptörleri yerine kemoreseptörler neden olur.

Kemoreseptörler, kimyasal duyarlılığı olan hücrelerdir, oksijen yokluğuna, karbon dioksit artışına ve hidrojen iyonlarının artışına duyarlıdırlar. Bu reseptörler, birçok küçük *kemoreseptör organlara* yerleşmiş olup 2 mm büyüklüğündedirler (biri her ana karotis arterinin çatallanma yerinde bulunan iki *karotid cisim* ve aorta bitişik bir ila üç adet *aort cismi*). Kemoreseptörler, baro-

reseptörlere ait lifler ile birlikte Hering ve vagus sinirleri ile vazomotor merkeze ulaşan sinir liflerini uyarırlar.

Her karotid veya aort cismi küçük bir besleyici arter tarafından bol miktarda kan almakta, böylece kemoreseptörler her zaman arter kanı ile yakın ilişki içinde bulunmaktadır. Arter basıncı kritik bir düzeyin altına düştüğü zaman, kemoreseptörlere ulaşan kan akımı azalır, buna bağlı olarak oksijen miktarı azalırken, hidrojen ve karbondioksit iyonlarının miktarı yavaş akan kan tarafından uzaklaştırılamadığı için artar, bu değişiklikler kemoreseptörleri uyarır.

Kemoreseptörlerden iletilen uyarılar, vazomotor merkezi *uyarır* ve arter basıncını artırarak normal seviyesine döndürür. Bununla birlikte, bu kemoreseptör refleks, arter basıncı 80 mm Hg'nın altına düşünceye kadar, güçlü bir arteryel basınç düzenleyicisi değildir. Bu nedenle, bu refleks, düşük basınçlarda, basınçta daha fazla düşmeyi engellemede yardımcı olduğundan önem kazanır.

Kemoreseptörler, basınç kontrolünden daha önemli rol oynadıkları *solunum kontrolü* ile ilişkili Bölüm 41'de daha detaylı tartışılacaktır.

Arter Basıncı ve Diğer Dolaşım Faktörlerinin Düzenlenmesinde Yardımcı Olan Atriyal ve Pulmoner Arter Refleksleri. Atriyumların ve pulmoner arterlerin duvarlarında, *düşük basınç reseptörleri* olarak adlandırılan gerim reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler, büyük sistemik arterin baroreseptör gerim reseptörleri ile benzerdirler. Bu düşük basınç reseptörleri, özellikle kan hacmindeki değişikliklerine yanıt olarak oluşan arteryel basınç değişikliklerini en az seviyeye indirmede önemli rol oynarlar. Örnek vermek gerekirse, eğer bütün reseptörleri tam olan bir köpeğe 300 ml kan birdenbire verilirse, arter basıncı sadece 15 mm Hg kadar yükselir. *Arteryel baroreseptörlerin* ortadan kaldırılması halinde, basınç 40 mm Hg kadar yükselir. Eğer düşük basınç reseptörleri de haraplanırsa, basınç yaklaşık 100 mm Hg yükselecektir.

Böylece görüldüğü gibi pulmoner arter ve atriyumdaki düşük basınç reseptörleri sistemik arter basıncını saptayamasalar da düşük basınç reseptörlerinde hacim artışına bağlı basınç değişikliklerini saptayıp, baroreseptör refleks yanıtına eşzamanlı olarak ek bir refleks dizisi meydana getirerek, arter basıncının kontrolünde etkili refleks mekanizmanın tümünü güçlendirmektedir.

Böbrekleri Aktive Eden Atriyal Refleksler- "Hacim Refleksi". Atriyumların gerilmesi böbreklerin aferent arteriyollerinde belirgin refleks bir genişlemeye de sebep olur. Bu sırada atriyumlardan hipotalamusa iletilen diğer sinyaller de antidiüretik hormon salınımını azaltırlar. Böbreklerde azalmış aferent arteriyoler direnç glomerül kapiller basıncının artmasına yol açarak böbrek tübüllerine doğru sıvı filtrasyonunu artırır. Antidiüretik hormonun azalması, tübüllerden sıvı geri emilimini azaltır. Bu iki etkinin birlikteliği –glomerül filtrasyonunda artma ve sıvı geri emiliminde azalma– böbrekler yoluyla sıvı kaybını artırarak ve artmış kan hacmini azaltarak normale geri döndürür. (Ayrıca Bölüm 19'da artmış kan hacmi nedeniyle atriyumların gerilmesinin böbrekler üzerinde de hormonal bir etki başlattığı –idrarla sıvı atımını artırarak kan hacminin normale dönmesine yardımcı olan *atriyal natriüretik peptit* serbestlenmesine yol açtığı anlatılacaktır.)

Aşırı hacim artışından sonra kan hacminin normale döndürülmesini sağlamaya yönelik tüm bu mekanizmalar kan hacmi düzenleyicisi olduğu kadar dolaylı yoldan basınç düzenleyici olarak da görev yaparlar. Çünkü aşırı hacim kalp debisini artırarak arter basıncını artırır. Bu hacim refleks mekanizması daha sonra Bölüm 29'da diğer kan hacmi kontrol mekanizmaları ile birlikte de tartışılacaktır.

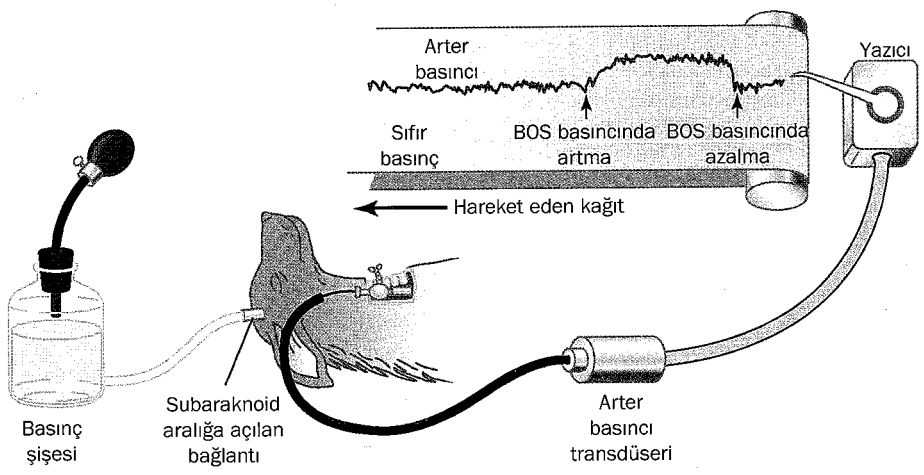
Kalp Hızının Atriyal Refleks Tarafından Kontrolü (Bainbridge Refleksi). Atriyumlardaki basıncın artması kalp hızında bazen %75'e kadar varan oranlarda artışa yol açar. Bu artışın küçük bir kısmı, atriyal hacmin artması sonucu sinüs düğümünün gerilmesine bağlı olarak doğrudan oluşur: Bölüm 10'da belirtildiği gibi böyle bir doğrudan gerim kalp hızını ancak %15 oranında artırabilir. Kalp hızında buna ilave oluşan %40 ila 60'lık artış ise *Bainbridge refleksi* denilen sinirsel bir refleks sayesinde meydana gelir. Bainbridge refleksini başlatan atriyal gerim reseptörleri eferent uyarıları vagus sinirleri ile beyinden medullaya iletirler. Daha sonra aferent uyarılar, vagal ve sempatik sinirler vasıtasıyla kalp hızını ve kalbin kasılma gücünü artırmak üzere geriye dönerler. Böylece, bu refleks kanın venlerde, atriyumlarda ve pulmoner dolaşımda göllenmesini önlemeye yardımcı olur.

Merkezi Sinir Sistemi İskemik Yanıtı- Beyin Kan Akımındaki Azalmaya Yanıt Olarak Arter Basıncının Beynin Vazomotor Merkezi Tarafından Kontrolü

Kan basıncının sinirsel kontrolünün büyük kısmı, tamamı beynin dışında periferik dolaşımda yerleşmiş bulunan baroreseptörler, kemoreseptörler ve düşük-basınç reseptörlerinden kaynaklanan reflekslerle sağlanır. Ancak beyin sapının alt kısmında bulunan vazomotor merkeze gelen kan akımı bölgenin beslenmesini bozacak kadar azalırsa- yani *serebral iskemiye* yol açarsa- vazomotor merkezdeki vazokonstriktör ve kardiyoakselatör nöronlar iskemiye doğrudan yanıt vererek kuvvetli bir şekilde uyarılırlar. Bu uyarılmayla birlikte sistemik arter basıncı, sıklıkla kalbin pompalayabileceği en yüksek seviyeye yükselir. Bu etkinin, yavaşlamış kan akımının beyin sapı vazomotor merkezinden karbondioksiti uzaklaştırmada yetersiz kalması nedeni ile olduğu düşünülmektedir: vazomotor merkeze giden kan akımının düşük düzeylerinde, karbon dioksitin lokal konsantrasyonu büyük miktarda artar ve beyin medullasındaki sempatik vazomotor sinir kontrol bölgelerini çok güçlü olarak uyarır.

Vazomotor merkezde laktik asit ve diğer asidik maddelerin birikimi gibi diğer sebeplerin bu belirgin uyarılmaya ve arter basıncında artmaya yol açabilmesi de mümkündür. Serebral iskemiye yanıt olarak arter basıncındaki bu artma *merkezi sinir sistemi iskemik yanıtı veya kısaca MSS iskemik yanıtı* olarak isimlendirilir.

İskeminin vazomotor aktivite üzerindeki etkisi çok belirgindir: ortalama arter basıncını 10 dakika içinde 250 mm Hg'ya kadar yükseltebilir. *Yoğun serebral iskeminin neden olduğu sempatik vazokonstriksiyonun derecesi çoğu kez o kadar fazladır ki periferdeki damarların bazıları tamamen veya tama yakın olarak kapanır-*



ŞEKİL 18-10

Beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının artması sonucu arter basıncının yükselmesi; "Cushing reaksiyonu".

lar. Örneğin böbrekler, sempatik uyarılara yanıt olarak renal arterlerdeki daralma nedeniyle idrar yapımını tamamen durdururlar. *Bu nedenle, MSS iskemik yanıtı tüm sempatik vazokonstriktör sistem aktivatörlerinin en güçlülerinden biridir.*

MSS İskemik Yanıtının Arter Basıncı Düzenleyicisi Olarak Önemi. MSS iskemik yanıtı çok güçlü yapısına rağmen arter basıncı normalin çok aşağısına, 60 mm Hg ve altına düşmedikçe belirgin hale geçmez; en fazla uyarıldığı durum basıncın 15 ile 20 mm Hg'ya düşmesi sırasında gerçekleşir. Bu nedenle arter basıncını düzenleyen normal mekanizmalardan biri değildir. Bunun yerine temel olarak *beyne giden kan akımındaki azalma öldürücü düzeye yaklaştığında arter basıncında daha fazla düşme meydana gelmemesi için hızlı ve çok güçlü bir biçimde devreye giren bir acil basınç kontrol sistemi olarak çalışır.* Bu yanıt bazen basınç kontrol mekanizmasında "son savunma sınırı" olarak isimlendirilir.

Cushing Reaksiyonu. *Cushing reaksiyonu* olarak da adlandırılan MSS'nin özel iskemik yanıtı, kraniyal boşluk içinde beynin etrafında bulunan serebrospinal sıvının basıncının artması sonucu oluşur. Örneğin, serebrospinal sıvı basıncı, arter basıncı ile aynı seviyeye ulaştığında, bütün beyni, aynı zamanda beyin arterlerini de sıkıştırarak beyne gelen kan akımını keser. Bu arter basıncında yükselmeye yol açan bir MSS iskemik yanıtını başlatır. Arter basıncı serebrospinal sıvı basıncını aştığında kan tekrar beyin damarlarında akarak beyin iskemisini ortadan kaldırır. Normalde, kan basıncı serebrospinal sıvı basıncının hemen üzerinde bir seviyede yeni bir denge haline ulaşarak kanın beyne yeniden akmaya başlamasını sağlar. Şekil 18-10'da beynin etrafındaki kranyal boşluğa basınçlı sıvı pompalanmasıyla oluşturulan tipik bir Cushing reaksiyonu gösterilmektedir. Cushing reaksiyonu, serebrospinal sıvı basıncının serebral arterlere baskı yapacak kadar artması halinde, beynin yaşamsal merkezlerinin beslenmesinin engellenmesinden korumaya yardımcı olur.

Arter Basıncının Sinirsel Kontrolünün Özel Durumları

Kalp Debisi ve Arter Basıncının Artmasında İskelet Kasları ve Sinirlerinin Rolü

Dolaşımın hızlı etki eden sinirsel kontrolünün çoğu otonom sinir sistemi tarafından sağlanmakla birlikte, iskelet kaslarının ve sinirlerinin de dolaşımsal yanıtlarda önemli rol oynadığı en az iki durum aşağıda açıklanmıştır.

Abdominal Bası Refleksi. Bir baroreseptör veya kemoreseptör refleksi başlatıldığında sinir sinyalleri eşzamanlı olarak iskelet sinirleri tarafından vücuttaki iskelet kaslarına, özellikle de karın kaslarına iletilir. Bu karındaki tüm venöz kan yataklarını sıkıştırarak, kanın abdominal damar yataklarından kalbe doğru yönelmesini sağlamaktadır. Sonuç olarak kalbe pompalanmak üzere daha fazla miktarda kan sağlanmış olur. Bu yanıtın tümüne *abdominal bası refleksi* denilir. Sonuçta bu refleksin dolaşım üzerine olan etkisi, sempatik vazokonstriktör uyarıların venler üzerine olan kasıcı etkileriyle aynıdır: kalp debisi ve arter basıncında artışa yol açar. Abdominal bası refleksi olasılıkla geçmişte inanıldığından daha önemlidir. Çünkü iskelet kasları paralize olan kişilerin hipotansif ataklara normal insanlardan daha yatkın oldukları iyi bilinmektedir.

Egzersiz Sırasında İskelet Kaslarının Kasılmasının Sebep Olduğu Kalp Debisi ve Arter Basıncı Artışı. Egzersiz sırasında iskelet kasları kasıldığında tüm vücuttaki damarları sıkıştırırlar. Egzersize hazırlık sırasında bile kasların gerilmesi kaslardaki ve karındaki damarların sıkışmasına neden olur. Ortaya çıkan sonuç, kanın periferdeki damarlardan kalbe ve akciğerlere doğru yer değiştirmesi ve böylece kalp debisinin artmasıdır. Bu, ağır egzersiz sıra-

sında kalp debisinin beş ile yedi katına kadar artırılabilmesini sağlayan çok önemli bir etkidir. Kalp debisinde artma, egzersiz sırasında arter basıncının yükselmesinin önemli bir unsuru olmuştur, genellikle 100 mm Hg'lık normal ortalamadan 130 ile 160 mm Hg'ya artırır.

Arter Basıncındaki Solunum Dalgaları

Solunumun her döngüsü ile birlikte arter basıncı 4 ila 6 mm Hg'lık yükselme ve alçalmalar göstererek, arter basıncında *solunum dalgaları* oluşturur. Bu dalgalar, bazısı refleks niteliğindeki birçok farklı etkiler sonucu ortaya çıkmaktadır:

1. "Solunum sinyalleri"nin çoğu her bir solunum döngüsü ile birlikte medullanın solunum merkezinden kaynaklanarak vazomotor merkezin içine yayılır.
2. Kişi her nefes aldığında göğüs boşluğu basıncı normalden daha negatif hale gelir ve buna bağlı olarak göğüs boşluğundaki kan damarları genişler. Bu genişleme, sol kalbe dönen kan miktarında azalma meydana getirerek kalp debisi ve arter basıncında bir an için azalmaya neden olur.
3. Göğüs damarlarında solunumla oluşan basınç değişiklikleri damarlar ve atriyumlardaki gerim reseptörlerinin uyarılmasına yol açabilir.

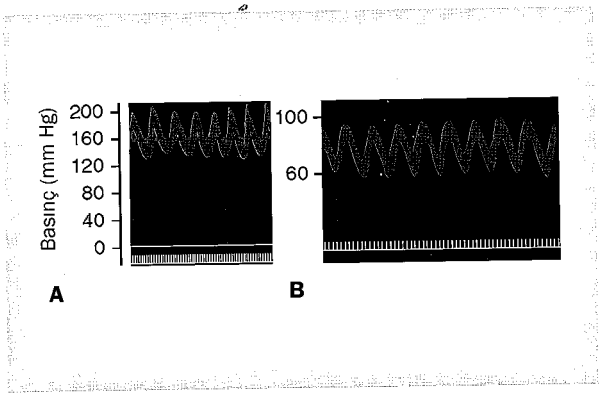
Solunum basınç dalgalarını oluşturan tüm bu faktörler arasındaki ilişkiyi tam olarak incelemek zor olsa da, normal solunum sırasında arter basıncı üzerindeki net etki, genellikle soluk vermenin erken döneminde arter basıncında bir artış ve solunum döngüsünün geri kalan süresinde ise basınçta bir azalmadır. Derin soluma sırasında kan basıncı her bir solunum döngüsü ile birlikte 20 mm Hg kadar yükselme ve azalma gösterebilir.

Arter Basıncında "Vazomotor" Dalgalar- Basınç Refleksi Kontrol Sistemlerinin Salınımları

Arter basıncının bir hayvandan kaydı sırasında, sıklıkla solunumdan kaynaklanan küçük basınç dalgalarına ek olarak, solunum dalgalarına göre daha yavaş yükselip alçalan -zaman zaman 10 ila 40 mm Hg kadar büyük olabilen- biraz daha geniş dalgalar da görülebilmektedir. Her bir döngünün süresi anestezi edilmiş köpekte 26 saniye iken anestezi verilmemiş insanda 7 ila 10 saniye arasında değişebilmektedir. Bu dalgalara *vazomotor dalgalar* veya "Mayer dalgaları" denilmektedir. Şekil 18-11'de arter basıncındaki bu döngüsel yükselme ve düşüşleri gösteren bir kayıt görülmektedir.

Vazomotor dalgaların nedeni, bir kısmı aşağıda açıklanan, bir veya daha fazla sayıda sinirsel basınç kontrol mekanizmasında oluşan "refleks salınım"dır.

Baroreseptör ve Kemoreseptör Reflekslerin Salınımı. Şekil 18-11*B*'deki gibi vazomotor dalgalar, şekilde gösterilenden daha az yoğunlukta olmakla birlikte, deneysel basınç kayıtlarında sıklıkla görülmektedir. Temel olarak baroreseptör refleksin salınımları nedeniyle oluşurlar. Yani baroreseptörlerin yüksek basınçla uyarılması ile sempatik sinir sistemi inhibe olur ve birkaç saniye sonra basınç azalır. Basıncın azalmasıyla baroreseptörün uyarılması azalır, basıncın tekrar yükselmesi için vazomotor merkezin tekrar aktifleşmesi sağlanır. Bu yanıt ani olarak oluşmaz, birkaç saniye gecikerek meydana gelir. Yükselen basınç, yeni bir döngüyü başlatır ve salınımlar ardışık biçimde sürer.



ŞEKİL 18-11

A, MSS iskemik yanıtının salınmasıyla oluşan vazomotor dalgalar. *B*, Baroreseptör refleksin salınmasıyla oluşan vazomotor dalgalar.

Kemoreseptör refleksi de benzer dalgalar oluşturarak aynı tarzda salınımlara neden olur. Bu refleks genellikle baroreseptör refleksi ile eşzamanlı olarak salınım gösterir. Olasılıkla arter basıncı 40 ile 80 mm Hg arasında iken, kemoreseptör refleks vazomotor dalgaların oluşumunda ana rolü oynamaktadır. Çünkü basıncın bu düşük değerlerinde, dolaşımın kemoreseptör kontrolü güçlenir, baroreseptör kontrolü zayıflar.

MSS İskemik Yanıtının Salınımları. Şekil 18-11*A*'daki kayıt MSS iskemik basınç kontrol mekanizmasından kaynaklanan salınımları göstermektedir. Bu deneyde, serebrospinal sıvı basıncı 160 mm Hg'ya çıkartılarak serebral damarlar sıkıştırılmış ve 200 mm Hg'ya kadar ulaşan değerlerde MSS iskemik basınç yanıtı başlatılmıştır. Arter basıncı böyle yüksek bir değere çıktığında, beyin iskemisi ortadan kalkmış ve sempatik sinir sistemi inaktive olmuştur. Sonuç olarak, arter basıncı hızla daha da düşük bir seviyeye inerek tekrar beyinde iskemiye yol açmıştır. İskemi, basınçta yeni bir yükselme oluşturmuştur. Tekrar iskemi ortadan kalkmış ve basınç tekrar azalmıştır. Serebrospinal sıvı basıncı yüksek kaldığı sürece bu durum döngüsel olarak tekrarlamıştır.

O halde, "geribildirim" gücü yeterince kuvvetli olduğunda ve basınç reseptörünün eksitasyonu ve takip eden basınç cevabı arasında bir gecikme varsa, herhangi bir basınç kontrol mekanizması salınım gösterebilir. Vazomotor dalgalar, arter basıncını kontrol eden sinirsel reflekslerin mekanik ve elektriksel kontrol sistemleriyle aynı prensiplere uyduğunu gösterdikleri için teorik olarak oldukça önemlidirler. Örneğin, bir uçakta otomatik pilotun yönlendirme mekanizmasındaki geribildirimin "dönüşü" çok büyük olursa ve yönlendirme mekanizmasının yanıt zamanında da bir gecikme söz konusuysa, uçak düzgün bir şekilde uçmak yerine her iki yana salınım yapacaktır.

Kaynaklar

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al.: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Cao WH, Fan W, Morrison SF.: Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. Neuroscience 126:229, 2004.

Cowley, AW Jr, Guyton AC: Baroreceptor reflex contribution in angiotensin II-induced hypertension. Circulation 50:61, 1974.

DiBona GF: Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. Ann N Y Acad Sci 940:395, 2001.

DiCarlo SE, Bishop VS: Central baroreflex resetting as a means of increasing and decreasing sympathetic outflow and arterial pressure. Ann N Y Acad Sci. 940:324, 2001.

Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, et al: Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. Acta Physiol Scand 177:275, 2003.

Floras JS: Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure. Ann N Y Acad Sci. 940:500, 2001.

Felder RB, Francis J, Zhang ZH, et al.: Heart failure and the brain: new perspectives. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R259, 2003.

Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al.: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med 5:137, 753, 2002.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.

Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. Am J Hypertens 14:103S-115S, 2001.

Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia.Circulation 105:2518, 2002.

Krieger EM, Da Silva GJ, Negrao CE. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. Ann N Y Acad Sci 940:338, 2001.

Lohmeier TE, Lohmeier JR, Warren S, et al: Sustained activation of the central baroreceptor pathway in angiotensin hypertension. Hypertension. 39:550, 2002.

Lohmeier TE: The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation.
Am J Hypertens 14:147S, 2001.

Malpas SC: What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286:R1, 2004.

Mifflin SW: What does the brain know about blood pressure? News Physiol Sci 16:266, 2001.

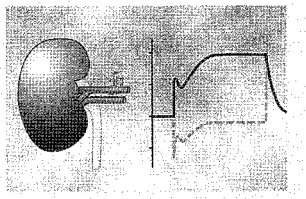
Morrison SF: Differential control of sympathetic outflow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 281:R683, 2001.

Sved AF, Ito S, Sved JC: Brainstem mechanisms of hypertension: role of the rostral ventrolateral medulla. Curr Hypertens Rep 5:262, 2003.

Thrasher TN: Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282:R1044, 2002.

Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, et al: The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. Ann N Y Acad Sci 940:431-43, 2001.

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesi ve Hipertansiyonda Böbreklerin Baskın Rolü: Basınç Kontrolünde Entegre Sistem



Bölüm 18'de gördüğümüz gibi, arter basıncının sempatik sinir sistemi ile kısa süreli düzenlenmesi, öncelikle sinir sisteminin toplam periferdeki vasküler direnci ve kapasitansı ve kalbin pompalama yeteneğini etkilemesiyle gerçekleşmektedir.

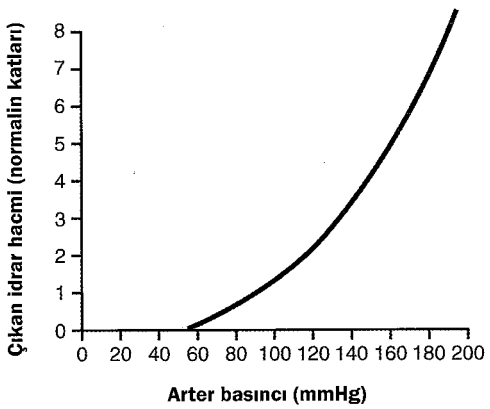
Vücudumuz ayrıca arter basıncını haftalar ve aylar boyunca düzenleyebilecek güçlü mekanizmalara da sahiptir. Arter basıncının bu uzun süreli kontrolü, sıvı alımı ve kaybı arasındaki denge ile belirlenen vücut sıvı hacminin homeostazı ile yakından ilişkilidir. Yaşamın devamlılığı için, sıvı alımı ve kaybı net olarak dengeli olmalıdır. Bu denge, birçok sinirsel ve hormonal kontrolle ve tuz ve su atımını düzenleyen böbrekteki bölgesel kontrol sistemleriyle sağlanmaktadır. Bu bölümde, kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde baskın rol oynayan bu böbrek-vücut sıvı sistemlerini tartışacağız.

Arter Basıncının Kontrolünde Böbrek-Vücut Sıvısı Sistemi

Arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı sistemi basit bir mekanizma şeklinde çalışır. Vücut çok fazla ekstraselüler sıvı içerdiğinde, kan hacmi ve arter basıncı yükselir. Basıncın yükselmesi doğrudan etki ile böbreklerin fazla ekstraselüler sıvıyı atmasına neden olur ve bu da basıncı tekrar normale döndürür.

Hayvanlar aleminin evrimsel gelişim tarihinde, basıncın kontrolünde rol alan bu böbrek-vücut sıvısı sistemi ilkel sistemler arasındadır. En ilkel omurgalılardan biri olan yılanbalığı benzeri küçük bir balıkta bile bütünüyle bu sistem çalışmaktadır. Bu hayvanın arter basıncı 8 ila 14 mm Hg kadar düşüktür ve bu basınç neredeyse doğrudan kan hacmi ile orantılı olarak artmaktadır. Bu balık sürekli olarak deniz suyu içer. Bu su, emilerek kana karışır ve kan hacmi ile birlikte kan basıncını da artırır. Ancak, basınç çok yükseldiğinde böbrek basitçe fazlalık yaratan hacmi idrar ile atarak basıncı normale döndürür. Basınç düşük olduğunda, böbrek alınan sıvıdan çok daha azını atar. Böylece, balığın su içmeye devam etmesiyle ekstraselüler sıvı hacmi, kan hacmi ve basınç tekrar yüksek seviyelere ulaşır.

Basıncın kontrolünde rol alan bu ilkel mekanizma çağlar boyunca varlığını aynen bu balıktaki şekliyle sürdürmüştür. İnsanda da böbreklerden atılan su ve tuz tıpkı balıkta olduğu gibi basınç değişikliklerine bağlıdır. İnsanda arter basıncında meydana gelecek sadece birkaç milimetre cıvalık artış böbreklerden su ve tuz atımını ikiye katlayabilmektedir. Suyun basınca bağlı atımına *basınç diürezi*, tuzun atımına ise *basınç natriürezi* denmektedir. Şimdi arter basıncı denge noktasındakinden daha farklı bir değer alırsa ne olacağını görelim.



ŞEKİL 19-1

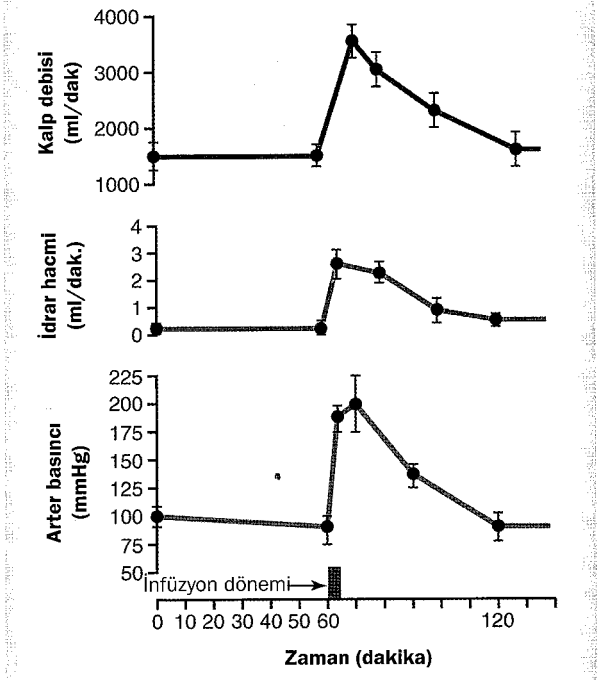
Perfüze edilen izole böbrekte ölçülen tipik böbrek idrar hacmi çıkış eğrisi. Şekilde arter basıncı arttığında ortaya çıkan basınç diürezi görülmektedir.

İnsanlarda böbrek-vücut sıvısı sistemi denetimi, tıpkı yılan balığı benzeri balıkta olduğu gibi arter basıncının uzun süreli kontrolünün temel yapısını oluşturmaktadır. Ancak evrimin değişik dönemleri boyunca sisteme birçok değişikliğin eklenmesi, insanda kontrol işlevini çok daha mükemmel hale getirmiştir. Özellikle önemli değişikliklerden biri, renin-anjiyotensin mekanizmasının sisteme eklenmesidir.

Arter Basıncı Kontrolünün Temel Mekanizmalarından Basınç Diürezinin Nicel Olarak İncelenmesi

Şekil 19-1'de izole edilmiş böbrekteki değişik arter basınçlarının atılan idrar hacmi üzerine yaklaşık ortalama etkileri ve basınç arttığında atılan hacmin önemli oranda arttığı gösterilmektedir. Bu basınç artışıyla beraber böbrekten atılan hacimde görülen artışa *basınç diürezi* denilmektedir. Şekildeki eğri, *böbrek idrar atım eğrisi* ya da *böbrek fonksiyon eğrisi* adını almaktadır. İnsanda 50 mm Hg'lik bir arter basıncında idrar atımı esas olarak 0'dır. 100 mm Hg basınçta idrar atımı normal seviyede, 200 mm Hg'de ise normal seviyesinin altı ila sekiz katı kadardır. Dahası, yüksek basınç sadece atılan idrar hacmini artırmakla kalmayıp sodyum atılmasını da benzer oranlarda artırır. Bu olaya *basınç natriürezi* denilmektedir.

Arter Basıncının Kontrolünde Böbrek-Vücut Sıvısı Sisteminin Etkinliğini Gösteren Bir Deney. Şekil 19-2'de gösterilen köpekler üzerinde yapılmış bir deneyde, kan basıncını kontrol eden tüm sinirsel refleks mekanizmaları bloke edildikten sonra arter basıncı 400 ml civarında bir kanın ven içine infüzyonuyla ani olarak yükseltilmiştir. Dakika atım hacminin hızla normal seviyenin yaklaşık iki katına çıkışına ve ortalama arter basıncının istirahat



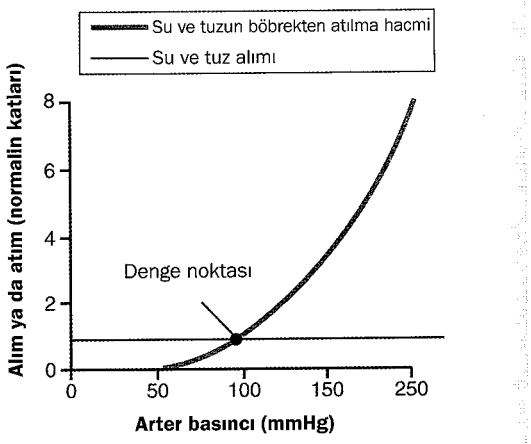
ŞEKİL 19-2

Sinirsel basınç kontrol mekanizmalarının bloke edildiği köpeklerde kan hacminin artmasıyla kalp debisi, idrar hacmi ve arter basıncındaki artış. Şekilde bir saat süresince idrarla sıvı kaybından sonra arter basıncının normale dönüşü gösterilmektedir. (Dr. Wiliam Dobbs'un izniyle)

sırasındaki seviyesinin 115 mm Hg üstüne, yani 205 mm Hg'ye yükselişine dikkat ediniz. Ortadaki eğride artan arter basıncının idrar atımı üzerine olan etkisi görülmektedir. Bu etki sonucunda idrar atımı 12 kat artış göstermektedir. İdrardaki bu büyük çaplı sıvı kaybı ile beraber hem dakika atım hacmi hem de arter basıncı takip eden saat içerisinde normale dönmektedir. Bu deneyden görülebileceği gibi, yüksek arter basıncına cevap olarak böbreklerin sıvı hacmini vücuttan uzaklaştırabilme ve böylece arter basıncını normale döndürme yeteneği büyüktür.

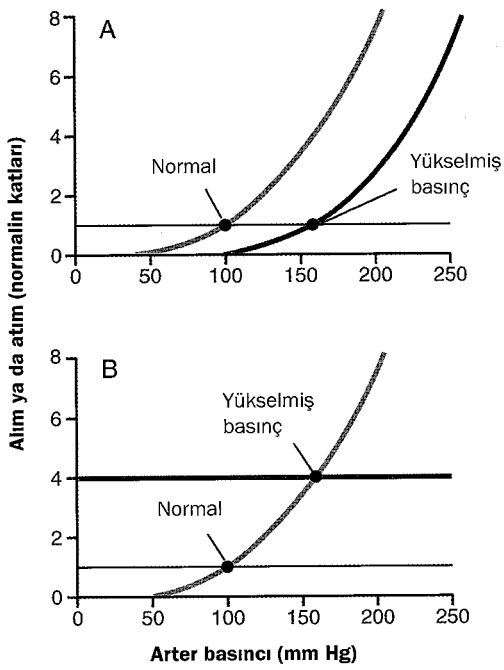
Basıncın Böbrek-Vücut Sıvısı Sistemi Tarafından Kontrolünün Çizimsel Analizi, "Sonsuz Geribildirim Kazancı" Özelliğinin Gösterilmesi. Şekil 19-3'de arter basıncının böbrek-vücut sıvısı sistemi ile kontrolünün analizinde kullanılabilecek bir çizimsel yöntem gösterilmiştir. Bu analiz, birbirini kesen iki ayrı eğriye dayanmaktadır: (1) Su ve tuz için böbrek atım hacmi eğrisi. Bu eğri Şekil 19-1'de gösterilen böbrek atım hacmi eğrisi ile aynıdır ve (2) net su ve tuz atımını gösteren eğri (ya da çizgi).

Uzun bir dönem için düşünüldüğünde su ve tuz atımı alımı dengelemek zorundadır. Şekil 19-3'de tek bir yerde atım alımla eşit gözükmektedir. Bu yer, *denge noktası* adını alan her iki eğrinin kesiştiği noktadır.



ŞEKİL 19-3

"Böbrek atım hacmi eğrisi" ile "su ve tuz alım eğrisi" eşitlenerek yapılan arter basıncı düzenlenmesinin analizi. Denge noktası, arter basıncının ayarlanacağı seviyeyi göstermektedir. (Alım sonrası vücuttan böbrek dışı yollardan kaybedilmiş olan az miktardaki su ve tuz, bu şekilde ve bu bölümdeki benzer şekillerde ihmal edilmiştir)



ŞEKİL 19-4

Arter basıncının yükseltilebileceği iki değişik yol: A, böbrek atım hacmi eğrisinin sağa, daha yüksek basınç düzeyine kayması ya da B, su ve tuz alım düzeyinin yükselmesi.

Önce arter basıncının 150 mm Hg'ye çıktığını varsayalım. Bu seviyede şekilde böbrekten atılan su ve tuz, alımdan yaklaşık 3 kat daha fazla olmaktadır. Böylece vücut sıvı yitirmekte, kan hacmi azalmakta ve arter basıncı düşmektedir. Dahası sıvının bu "negatif denge" hali, basınç tam denge noktasına dönene kadar kesinlikle sona ermeyecektir. Arter basıncında denge noktasına göre 1 mm Hg'lik bir artış olması halinde bile, su ve tuz alımından daha fazla atım olmaya devam edecek ve böylece basınç tam denge noktasına dönene kadar azalacaktır.

Arter basıncı denge noktasının altına düştüğünde su ve tuz alımı atımdan fazla olmaktadır. Böylece vücut sıvı hacmi çoğalır, kan hacmi artar ve arter basıncı bir kez daha tam olarak denge noktasına dönene kadar yükselir. Arter basıncının *her zaman tam olarak bu denge noktasına dönüşü*, arter basıncının böbrek-vücut sıvısı mekanizması ile kontrolündeki *sonsuz geribildirim kazancı ilkesidir.*

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesini Belirleyen İki Faktör. Şekil 19-3'te uzun süreli arter basıncı seviyesini düzenleyen iki temel uzun dönemli faktör de görülebilmektedir. Bu aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

(1) Su ve tuzun renal atımını, (2) su ve tuz alımını gösteren iki eğri Şekil 19-3'de gösterildiği gibi değişmedikçe, ortalama arter basıncı uzun süre boyunca bu şekildeki denge noktasında yani 100 mm Hg'de sabit tutulacaktır. Denge noktası değeri olan 100 mm Hg'yi değiştirmek için sadece iki yol bulunmaktadır. Bunlardan ilki su ve tuz için böbrek atım hacmi eğrisini kaydırmak, diğeri ise su ve tuz alımı eğrisinin seviyesini değiştirmektir. Böylece basitçe ifade etmek gerekirse, arter basıncını uzun sürede değiştirebilecek başlıca iki belirleyici faktör şunlardır:

1. Su ve tuz için böbrek atım hacmi eğrisinin kayma derecesi
2. Su ve tuz alım eğrisinin seviyesi

Bu iki faktörün arter basıncının kontrolündeki işlevleri Şekil 19-4'de gösterilmiştir. Şeklin A bölümünde böbreğe bağlı bir anormallik, böbrek atım hacmi eğrisini basıncı 50 mm Hg kadar yükseltecek şekilde sağa kaydırmıştır. Bu durumda denge noktasının da normalden 50 mm Hg daha yükseğe kaydığına dikkat ediniz. Bu nedenle böbrek atım hacmi eğrisi yeni bir basınç seviyesine kaydığında arter basıncının da onu birkaç gün içinde izleyeceği söylenebilir.

Şekil 19-4'ün *B* bölümünde su ve tuz alımı düzeyinde meydana gelen değişikliğin arter basıncını nasıl değiştirebileceği gösterilmiştir. Bu durumda alım dört kez artmış, denge noktası da 160 mm Hg'ye, yani normal düzeyin 60 mm Hg üzerine çıkacak şekilde kaymıştır. Tersine alım düzeyindeki bir azalma arter basıncını düşürecektir.

Böylece, *uzun süreli arter basıncının temel belirleyici faktörlerinin biri* ya da her ikisini yani su ve tuz alım seviyesini ya da böbrek fonksiyon eğrisinin basınç ekseni boyunca kayma derecesini değiştirmeden, uzun süreli ortalama arter basıncını değiştirerek yeni bir değere oturtmak mümkün değildir. Bu faktörlerden bir tanesi değişecek olursa arter basıncının yeni bir seviyeye ayarlandığı görülecektir. Bu yeni arter basıncı her iki yeni eğrinin birbiriyle kesiştiği basınç seviyesi olacaktır.

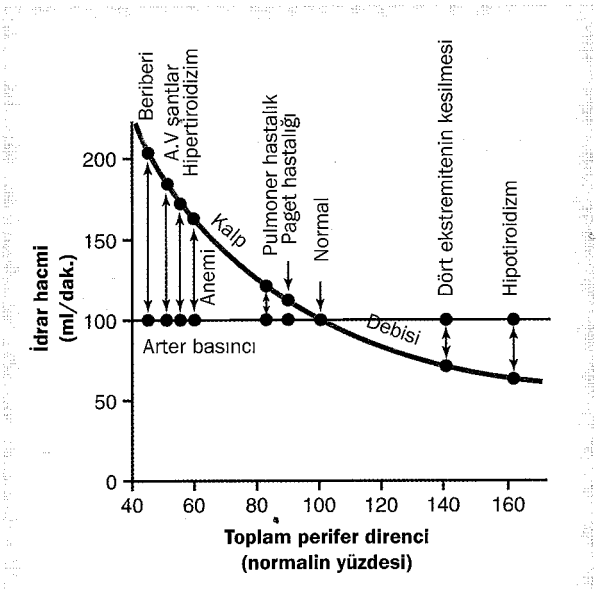
Sıvı Alımı ve Böbrek Fonksiyonlarının Değişmediği Durumlarda Yüksek Toplam Perifer Direnci Artışının Uzun Süreli Arter Basıncı Düzeyini Yükseltmede Etkisiz Kalışı

Şimdi okuyucular için arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı mekanizmasını gerçekten anlayıp anlamadıklarını deneme fırsatı çıkmaktadır. Arter basıncının hesaplanmasında kullanılan, *arter basıncı toplam perifer direnci ile dakika kalp atım hacminin çarpımıdır* şeklindeki temel denklem hatırlanacak olursa, toplam perifer direncinde meydana gelecek artışın arter basıncını artıracağı açık olarak görülecektir. Şüphesiz *toplam perifer direnci akut olarak artarsa arter basıncı da ani olarak yükselecektir.* Ancak böbrek fonksiyonları normal olarak devam ediyorsa arter basıncındaki akut artış devam etmez, arter basıncı yaklaşık bir gün içinde normale döner. Bunun sebebi ne olabilir?

Bunun yanıtı aşağıdaki şekilde verilebilir: Böbrekler dışında kalan vücut bölgelerindeki kan damarlarında artan direnç kan basıncı kontrolünde *böbreklerce belirlenen denge noktasını değiştirmez* (Şekil 19-3 ve 19-4'e yeniden bakınız). Bu durumda böbrekler yüksek arter basıncına derhal basınç diürezi ve basınç natriürezi ile yanıt verirler. Saatler içinde vücuttan yüksek miktarlarda su ve tuz atılır ve bu durum arter basıncı denge noktasındaki basınç seviyesine düşene kadar sürer.

Böbrek fonksiyonları normal olduğunda, toplam perifer direncindeki artışın arter basıncını uzun dönemde etkilemeyişi ile ilgili ilkenin kanıtlanması için Şekil 19-5 dikkatlice incelenmelidir. Şekilde, uzun süreli *toplam perifer direncinin* normalin çok üstünde ya da altında bulunduğu, ancak böbreklerden su ve tuz atımının normal olduğu çeşitli klinik hallerde yaklaşık kalp debileri ve arter basınçları gösterilmiştir. Bütün bu farklı hallerde arter basıncının kesinlikle normal olduğuna dikkat ediniz.

(Ancak çok dikkat edilmesi gereken bir şey de toplam perifer direnci artarken çoğu kez aynı zamanda *böbrek damarlarındaki direncin de arttığı, bunun böbrek fonksiyonlarını değiştirdiği* ve böylece Şekil 19-4A'da gösterildiği gibi böbrek fonksiyon eğrisini daha yüksek bir basınç seviyesine taşıyarak hipertansiyona



ŞEKİL 19-5

Çeşitli klinik bozukluklarda toplam perifer direnci ile arter basıncı ve kalp debisinin uzun süreli düzeyleri arasında ilişkiler. Bu koşullarda böbrekler normal fonksiyon görmektedir. Şekilde toplam perifer direnci değişikliklerinin kalp debisini benzer miktarda fakat zıt yönde değiştirdiğine, ancak tüm durumlarda arter basıncı üzerine etkisi bulunmadığına dikkat ediniz. (Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension, Philadelphia: WB Saunders Co, 1980'den alınarak basılmıştır)

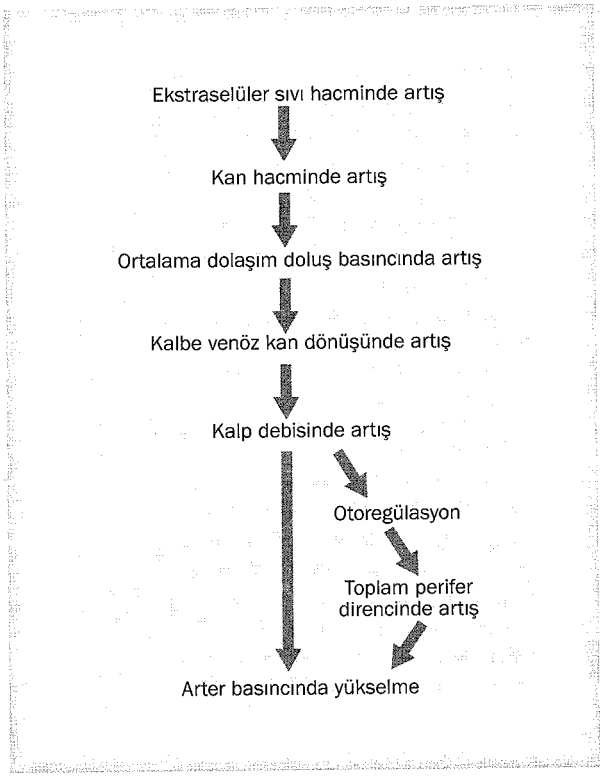
neden olduğudur. Bu konuyla ilgili bir örneği daha sonra bölüm içinde vazokonstriktör mekanizmalar ile ortaya çıkan hipertansiyon konusunu tartışırken göreceğiz. Ancak bu durumda hipertansiyonun altında yatan neden *toplam perifer direncindeki artış değil, böbrek direncindeki artıştır* ki bu önemli bir farklılıktır!)

Sıvı Hacmindeki Artış Arter Basıncını Kalp Debisini Ya Da Toplam Perifer Direncini Artırarak Yükseltir

Ekstraselüler sıvı hacmindeki artışın arter basıncını yükseltme mekanizması Şekil 19-6'daki şemada verilmiştir. Burada birbirini izleyerek gelişen olaylar (1) ekstraselüler sıvı hacminde artış, (2) bunun kan hacmini artırması, (3) sonuçta dolaşımın ortalama doluş basıncının artması, (4) böylece kalbe dönen venöz kan miktarında artma, (5) bunun kalp debisini artırması ve (6) buna bağlı olarak arter basıncının artması şeklindedir.

Bu şemada özellikle kalp dakika atım hacmindeki artışın arter basıncını iki farklı şekilde yükseltebileceğine dikkat ediniz. Bunlardan biri, yüksek dakika atım hacminin basıncı doğrudan artırıcı etkisi, diğeri ise kan akımının *otoregülasyonu* ile toplam perifer vasküler direncinin artması sonucunda oluşan dolaylı bir etkidir. İkinci etki şu şekilde açıklanabilir.

Bölüm 17'ye geri dönecek olursak doku kan akımı arttığında dokudaki damarların kasılarak kan akımını



ŞEKİL 19-6

Ekstraselüler sıvı hacmindeki artışın arter basıncını yükseltmesindeki olaylar dizisi. Kalp debisindeki artışın arter basıncını hem doğrudan, hem de toplam perifer direncini artırma yoluyla dolaylı olarak yükselttiğine dikkat ediniz.

normal seviyesine döndürdüğünü hatırlayacağız. Bu olaya dokunun kendi kan akımını kendisinin düzenlediğini belirtir şekilde basitçe "otoregülasyon" adı verilir. Artmış kan hacmi kalp debisini artırdığında tüm dokulara giden kan akımında artış olur. Bunun sonucunda bu düzenleyici mekanizma ile tüm vücuttaki kan damarları kasılır ve bu da toplam perifer direncini artırır.

Son olarak arter basıncı, *dakika atım hacmi ile toplam perifer direncinin* çarpımına eşit olduğundan otoregülasyon mekanizması sonucunda toplam perifer direncinde meydana gelecek ikincil bir artış arter basıncının yükselmesine büyük ölçüde katkıda bulunur. Örneğin, kalp debisinde meydana gelecek %5 ila 10'luk bir artış normal ortalama arter basıncı olan 100 mm Hg'yi 150 mm Hg'ye kadar artırabilir. Aslında, kalp debisindeki hafif artış çoğunlukla ölçülemez.

Arter Basıncının Düzenlenmesinde Böbrek Vücut Sıvıları Sisteminde Tuzun (NaCl) Önemi

Buraya kadar tartışılanlar arter basıncının düzenlenmesinde hacmin önemini vurgulamışsa da deneysel çalışmalar arter basıncının yükselmesinde tuz alımındaki artışın su alımındaki artışa oranla daha etkili olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni suyun emilir emilmez böbreklerden kolaylıkla atılmasına karşın tuzun aynı kolaylıkta atılamamasıdır. Tuz vücutta biriktikçe dolaylı olarak iki temel nedenle ekstraselüler sıvıyı artırmaktadır:

1. Vücutta fazla miktarda tuz bulunduğunda vücut sıvılarının ozmolalitesi artmakta ve bu da susama merkezini uyararak ekstraselüler tuz konsantrasyonunu normal seviyelere çekmek için kişinin fazla miktarda su içmesine yol açmaktadır. Böylece ekstraselüler sıvı hacmi artmaktadır.
2. Ekstraselüler sıvıdaki fazla tuz nedeniyle ekstraselüler sıvı ozmolalitesindeki artış hipotalamik-arka hipofizer salgı mekanizmasını da uyararak *antidiüretik hormon* salgılanmasını artırır. (Bu mekanizma Bölüm 28'de tartışılmıştır). Antidiüretik hormon böbrek tübüler sıvısından yüksek miktarlarda suyun geri emilimine neden olur; böylece idrar miktarı azalırken ekstraselüler sıvı hacmi artar.

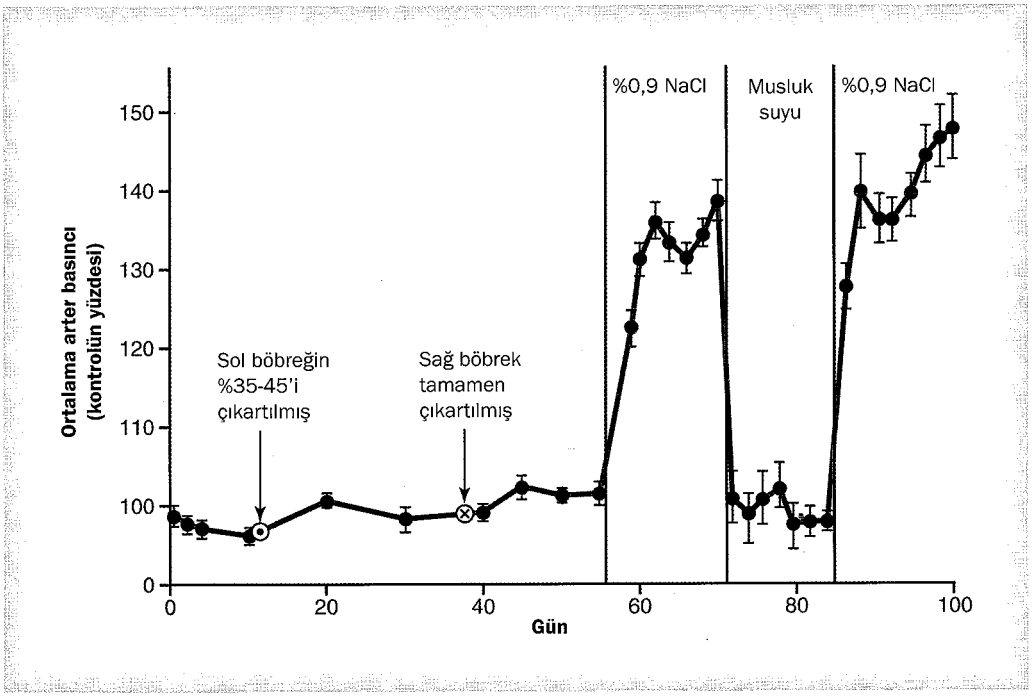
Bu önemli etkiler nedeniyle vücutta biriken tuz miktarı ekstraselüler sıvı hacmini belirleyen ana faktör olmaktadır. Ekstraselüler sıvı ve kan hacminde meydana gelecek küçük artışların bile arter basıncını oldukça fazla artıracağı düşünülürse vücuda gereksinim dışı alınacak az miktarda tuz bile arter basıncında kayda değer yükselmelere neden olacaktır.

Kronik Hipertansiyon (Yüksek Kan Basıncı): Böbrek Sıvı Atımında Bozulmaya Bağlıdır

Bir kişide *hipertansiyon* (ya da "yüksek kan basıncı") bulunduğu söylendiğinde bu, o kişinin *ortalama arter basıncının* normal kabul edilen seviyenin üzerinde olduğunu belirtmektedir. İstirahat sırasında 110 mm Hg'den yüksek bir *ortalama* arter basıncı değeri (normali yaklaşık 90 mm Hg civarındadır) hipertansif bir değer olarak kabul edilir. Bu derecede bir *ortalama* basınç, *diyastolik* arter basıncı 90 mm Hg ve *sistolik* arter basıncı 135 mm Hg'nin üzerinde olursa ortaya çıkmaktadır. Ciddi hipertansiyon olgularında *ortalama* arter basıncı 150 ila 170 mm Hg kadar olabilir. Bu durumda *diyastolik* basınç 130 mm Hg ve *sistolik* basınç 250 mm Hg kadar yüksek olabilir.

Arter basıncında meydana gelecek orta dereceli artışlar bile yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Yüksek basınç söz konusu olduğunda (normalin %50'si ya da daha fazlası kadar yüksek ortalama arter basıncı) kişinin uygun tedavi görmediği durumda, birkaç yıldan fazla yaşaması mümkün olmamaktadır. Hipertansiyonun ölüme neden olan etkileri başlıca 3 şekilde özetlenebilir:

1. Kalp yükünün artması erken devrede kalp yetersizliği ve koroner kalp hastalığına yol açmakta, bu da sıklıkla kalp krizi ve ölüm ile sonuçlanmaktadır.
2. Yüksek basınç sıklıkla beyinde bulunan ana damarlardan birinde hasara ve bunu takiben önemli beyin bölgelerinde hücre ölümü sonucunda



ŞEKİL 19-7

Böbrek dokusunun %70'i çıkartılmış dört köpeğe su yerine %0,9'luk tuz eriyiği içirilmesinin arter basıncı üzerine etkisi (Langston, Guyton, Douglas ve Dorsett: Circ. Res., 12:508, 1963'den American Heart Association, Inc. izniyle).

serebral infarktüse neden olur. Klinikte bu durum "inme" olarak isimlendirilir. Beynin etkilenen bölümüne bağlı olarak inme sonucunda paralizi, bunama, körlük veya diğer çeşitli ciddi santral sinir sistemi bozuklukları gelişebilmektedir.

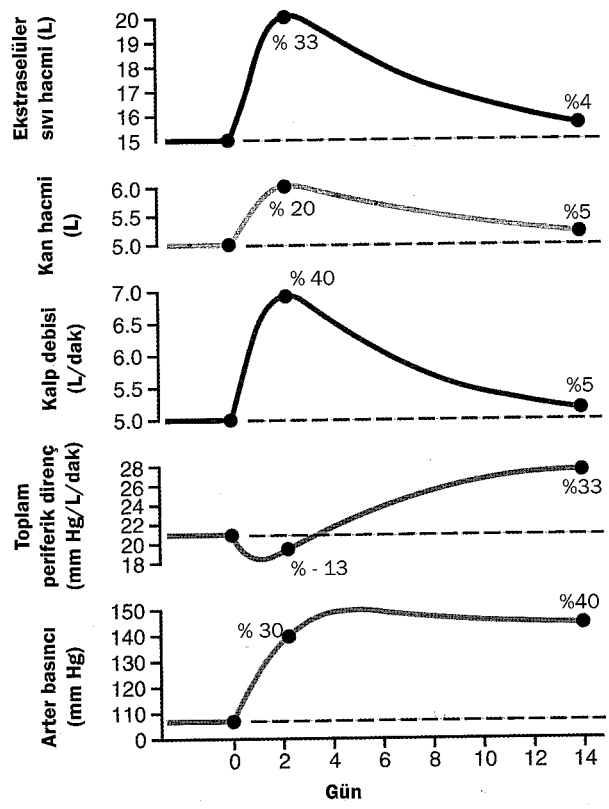
3. Yüksek basınç hemen her zaman böbreklerde çok odaklı kanamalara neden olmakta, buna bağlı olarak birçok bölge hasarlanmakta ve sonuçta böbrek yetersizliği, üremi ve ölüme neden olmaktadır.

"Hacim-yükleme tipi hipertansiyon" şeklinde adlandırılan bir tip hipertansiyondan alınan dersler, böbrek-vücut sıvısı hacim mekanizmasının arter basıncının düzenlenmesindeki öneminin anlaşılmasında hayati değere sahiptir. Hacim-yükleme tipi hipertansiyon vücutta fazla ekstraselüler sıvı birikimine bağlı olan hipertansiyonu tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu konuda bazı örnekler aşağıdadır.

Böbrek Kütlesinde Azalma İle Birlikte Tuz Alımında Artışın Neden Olduğu Deneysel Hacim-Yükleme Tipi Hipertansiyon. Şekil 19-7'de böbrek kütlesinin %70'i çıkartılmış bir grup köpekte hacim-yükleme tipi hipertansiyonu açıklayan tipik bir deney gösterilmektedir. Eğri üzerindeki daire içine alınmış birinci noktada bir böbreğin iki kutbu çıkartılmış, daire içine alınmış ikinci noktada karşı böbrek tamamen alınmış ve hayvanda normal böbrek kütlesinin ancak %30'u bırakılmıştır. Bu kadar büyük bir kütlenin çıkartılmasının arter basıncını ortalama olarak ancak 6 mm Hg kadar artırdığına dikkat ediniz. Daha sonra köpeklere normal su yerine *tuz* eriyiği içirilmiştir. Tuz eriyiği susuzluk hissini gidermediğinden köpekler normal hacmin iki ila dört katı kadar sıvı almışlar ve birkaç gün içinde ortalama arter basınçları normalin yaklaşık 40 mm Hg üzerine yükselmiştir. İki hafta sonra köpeklerin tuz eriyiği yerine tekrar musluk suyu içmelerine izin verilmiş ve basınç iki gün içinde normale dönmüştür. Son olarak, deneyin sonunda köpeklere yeniden tuz eriyiği içirilmiş ve bu kez basınç çok daha hızlı olarak ilkinden daha yüksek bir seviyeye ulaşmıştır. Bunun nedeni köpeklerin tuz solüsyonunu tolere edebilmeyi öğrenmeleri ve daha fazla içmiş olmalarıdır. Böylece bu deney hacim-yükleme tipi hipertansiyonu açıklayabilmektedir.

Okuyucu uzun süreli arter basıncı düzenlenmesinde belirleyici olan faktörleri tekrar göz önüne alırsa, Şekil 19-7'de gösterilen biçimiyle hacim-yükleme tipi hipertansiyonun nedenlerini derhal anlayacaktır. Öncelikle böbrek kütlesinin normalin %30'una düşürülmesi böbreklerin tuz ve su atım yeteneğini önemli oranda azaltmıştır. Böylece fazla tuz ve suyun yeteri kadar atılabilmesi için arter basıncının yükselmesi gerekmektedir.

Hacim-Yükleme Tipi Hipertansiyon Gelişimi Sırasında Dolaşım Fonksiyonlarında Meydana Gelen Olaylar Dizisi. Hacim-yükleme tipi hipertansiyon gelişimi sırasında meydana gelen dolaşım fonksiyonlarındaki değişikliklerin teker teker incelenmesi özellikle öğreticidir. Şekil 19-8'de bu değişiklikler gösterilmektedir. Şekilde "0." gün olarak işaretlenen noktada bir hafta kadar önce böbrek kütlesi normalin %30'u kadar azaltılmıştır. Bu noktada tuz ve su



ŞEKİL 19-8

Hacim-yükleme tipi hipertansiyonda ilk haftalar içinde dolaşım sisteminin önemli parametrelerinde görülen ilerleyici değişiklikler. Özellikle kalp debisindeki artışın hipertansiyonun temel nedenini oluşturduğuna dikkat ediniz. Bunu izleyerek otoregülasyon mekanizması kalp debisi hemen hemen normale döndürürken toplam periferik dirençte de ikincil bir artış meydana getirir. (Guyton: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1980'den değiştirilerek).

alımı yaklaşık normalin altı katı kadar artmakta ve sonra da bu yüksek seviyede devam etmektedir. Akut olarak gelişen etki, ekstraselüler sıvı hacmi, kan hacmi ve kalp debisinin normalin %20 ila 40'ı kadar artmasıdır. Eşzamanlı olarak arter basıncı, başlangıçta sıvı hacmi ve kalp debisi kadar olmasa da, artmaya başlamaktadır. Basınçtaki bu yavaş artışın nedeni başlangıçta *düşüş* gösteren toplam perifer direnci eğrisi incelenerek anlaşılabilir. Bu düşüş Bölüm 18'de tartışılan baroreseptör mekanizmasının basınç artışını kontrol etmesi nedeniyle ortaya çıkar. Ancak 2 ila 4 gün sonra baroreseptörler adaptasyon göstererek basınç artışına karşı etkisiz kalır. Bu sırada arter basıncı, toplam perifer direncinin normal seviyede olmasına rağmen, kalp debisindeki artışa bağlı olarak yükselebileceği en yüksek düzeye kadar yükselmiş olur.

Dolaşıma ait bu değişkenlerde meydana gelen bu erken akut değişiklikler sonrasında birkaç hafta içinde daha uzun süreli ikincil değişiklikler oluşmaya başlamaktadır. Bunlardan özellikle önemli olanı, *kalp debisinin tamamen normal seviyesine düşmüş olmasına rağmen toplam perifer direncindeki ilerleyici artıştır.* Bu değişiklikler temel olarak Bölüm 17'de ve bu bölümde daha önce açıklandığı şekliyle kan akımının uzun süreli otoregülasyon mekanizmaları sonucu oluşmaktadır. Kalp debisi yükselerek hipertansiyona neden olduktan sonra dokulara ulaşan fazla miktardaki kan lokal arteriyollerde giderek artan bir daralmaya neden olmakta ve doku kan akımını normal seviyeye getirmektedir. Tüm bunların sonucunda dakika atım hacmi normale dönerken *eşzamanlı olarak toplam perifer direnci ikincil olarak artmaktadır.*

Ekstraselüler sıvı ve kan hacminin de dakika atım hacmindeki azalmayla beraber normal seviyelerine geri döndüğüne dikkat edilmelidir. Bu iki faktör nedeniyle gerçekleşir: Birincisi, arteriyoler dirençteki artış kapiller basıncını düşürerek doku aralığındaki sıvının kana geri emilimine izin vermektedir. İkincisi, yükselmiş olan arter basıncı böbreklerin vücutta birikmiş fazla sıvıyı atmasına neden olmaktadır.

Son olarak, dolaşımın hacim-yüklemesinin başlangıcından haftalarca sonra ulaştığı son hali incelenecek olursa şu etkiler görülecektir:

1. Hipertansiyon
2. Toplam perifer direncinde belirgin artış
3. Ekstraselüler sıvı hacmi, kan hacmi ve kalp debisinin tamamen normal seviyeye dönüşü.

Bu nedenle hacim-yükleme tipi hipertansiyonu iki değişik döneme ayırabiliriz: İlk dönem, artmış sıvı hacminin kalp debisini artırmış olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Dakika atım hacmindeki bu artış hipertansiyona neden olmaktadır. Hacim-yükleme tipi hipertansiyondaki ikinci dönem yüksek kan basıncı ve yüksek toplam perifer direnci ile kendini göstermektedir, fakat kalp debisi sıradan ölçüm teknikleri ile farkedilemeyecek kadar normale yakın bir seviyeye dönmüş bulunmaktadır.

Hacim-yükleme tipi hipertansiyondaki toplam perifer direnci yükselmesi hipertansiyon oluştuktan sonra meydana gelir ve bu nedenle hipertansiyonun nedeni olmaktan çok sonucudur.

Böbrekleri Olmadan Yaşamlarını Yapay Böbrekle Sürdüren Hastalarda Hacim-Yükleme Tipi Hipertansiyon

Bir hasta yaşamını yapay böbrek ile sürdürüyorsa vücut sıvı hacmini normal seviyede tutmak özellikle önemlidir. Bunun için hasta her diyalize girişte uygun miktarda su ve tuzun vücuttan uzaklaştırılması gerekmektedir. Eğer bu yapılmaz ve ektraselüler sıvının artmasına izin verilirse aynen Şekil 19-8'de gösterildiği gibi hipertansiyon gelişecektir. Bu durumda başlangıçta hipertansiyona neden olan kalp debisinin artışıdır. Daha sonra otoregülasyon mekanizması toplam perifer direncinde ikincil bir artışa neden olurken dakika atım hacmini normal seviyesine geri döndürür. Böylece, sonunda, hipertansiyon da yüksek perifer direnci şeklinde bir hipertansiyon halini alır.

Primer Aldosteronizme Bağlı Hipertansiyon

Diğer bir hacim-yükleme tipi hipertansiyon nedeni vücutta aldosteron veya bazen diğer steroidlerin artmasıdır. Böbreküstü bezlerinden birinde bulunabilecek küçük bir tümör bazen oldukça fazla miktarlarda aldosteron salgılayabilmektedir. Bu duruma "primer aldosteronizm" adı verilir. Bölüm 29'da tartışıldığı gibi aldosteron böbrek tübüllerinde su ve tuz geri emilimini artırmakta, böylece bu maddelerin idrarla atılmalarını önlerken ekstraselüler sıvı ve kan hacmini çoğaltmaktadır. Buna bağlı olarak hipertansiyon oluşacak ve eğer aynı zamanda tuz alımı artacak olursa basınç çok daha yüksek bir seviyeye ulaşacaktır. Dahası, eğer bu durum aylar ya da yıllar boyu sürecek olursa, yüksek arter basıncı böbreklerde bir takım patolojik değişiklikler meydana getirerek doğrudan aldosterona bağlı su ve tuz geri emiliminin artışı dışında, ek olarak ilave su ve tuz tutulmasına neden olmaktadır. Bu da hipertansiyonun sonunda ciddi bir hal almasına neden olmaktadır.

Yine bu tip hipertansiyonun erken dönemlerinde kalp debisi artmakta fakat geç dönemde dakika atım hacmi genellikle normal seviyesine dönerken toplam perifer direnci ikincil olarak yükselmektedir.

Renin-Anjiyotensin Sistemi: Basınç Kontrolü ve Hipertansiyondaki Rolü

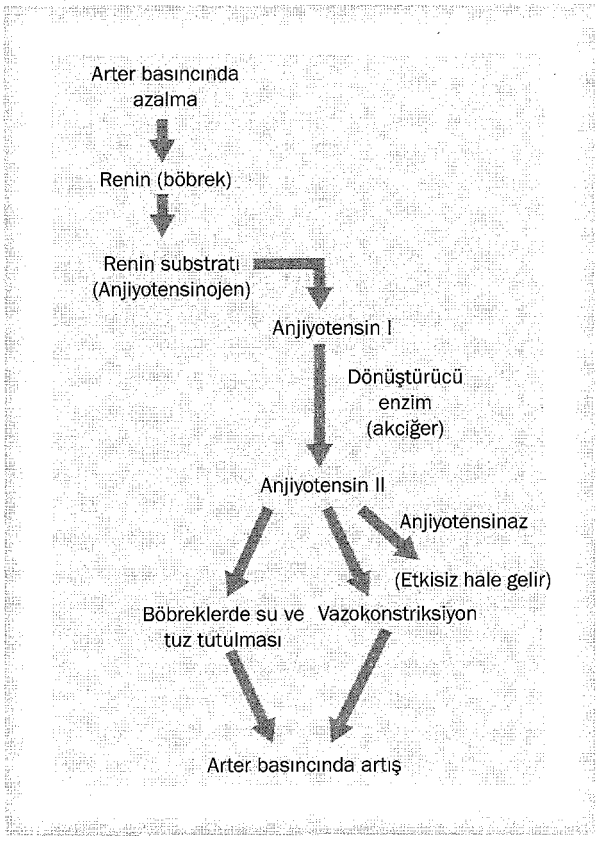
Böbrekler arter basıncını ekstraselüler sıvı hacmini değiştirerek kontrol edebilmeleri dışında çok güçlü başka bir basınç kontrol mekanizmasına da sahiptirler. Bu renin-anjiyotensin sistemidir.

Renin küçük, protein yapısında bir enzim olup arter basıncı çok düştüğünde böbreklerden serbestlenir. Renin birçok yoldan arter basıncının artmasına neden olarak başlangıçtaki basınç düşüşünün düzeltilmesine yardımcı olur.

Renin-Anjiyotensin Sisteminin Bölümleri

Şekil 19-9'da arter basıncının düzenlenmesinde rol alan renin-anjiyotensin sisteminin fonksiyonel basamakları gösterilmektedir.

Reninin inaktif formu olan *prorenin* böbreklerin *jukstaglomerüler hücrelerinde (JG hücreler)* sentez edilir ve depolanır. JG hücreler *glomerüllerin hemen proksimalindeki aferent arteriyollerin duvarında bulunan farklılaşmış düz kas hücreleridir.* Arter basıncı düştü-



ŞEKİL 19-9

Arter basıncının kontrolünde renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizması.

günde böbrek içinde gelişen olaylar JG hücrelerden bir çok prorenin molekülünün parçalanıp *renin* serbestlemesine neden olurlar. Reninin çoğu önce böbrek dolaşımına ve oradan da sistemik dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılırken bir bölümü de lokal böbrek sıvısı içinde kalarak böbrek içi işlevleri başlatır.

Reninin kendisi vazoaktif bir madde olmayıp bir enzimdir. Şekil 19-9'daki şemada gösterildiği gibi bir başka plazma proteini olan globulin yapısındaki *renin substratı* (veya *anjiyotensinojen*) üzerine enzimatik bir etki ile 10-amino asitlik bir peptit olan anjiyotensin I'in serbestlenmesine neden olur. Anjiyotensin I orta derecede vazokonstriktör özelliklere sahiptir ve tek başına dolaşım fonksiyonlarında anlamlı değişiklikler yapmaya yeterli değildir. Renin yaklaşık 30 ila 60 dakika kadar dolaşımda kalarak anjiyotensin I oluşturmaya devam eder.

Anjiyotensin I, yapımından birkaç saniye ila birkaç dakika sonra iki amino asidini kaybederek 8 amino asitli bir peptit olan *anjiyotensin II* haline gelir. Bu değişim hemen tamamen kanın küçük akciğer damarlarından geçtiği sırada bu damarlarının endotelinde bulunan *dönüştürücü enzim* adlı bir enzim tarafından katalizlenir.

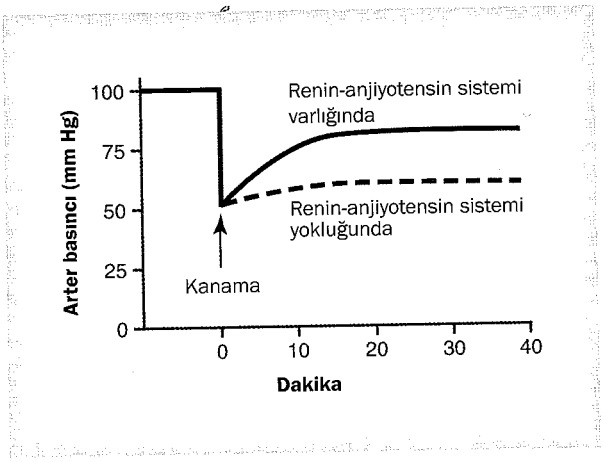
Anjiyotensin II aşırı derecede güçlü bir vazokonstriktör olmakla birlikte dolaşım fonksiyonlarını başka farklı yollarla da etkileyebilmektedir. Ancak, dolaşımda sadece 1 ila 2 dakika kaldıktan sonra *anjiyotensinazlar* olarak adlandırılan, dokularda ve kanda bulunan enzimlerce inaktive edilir.

Anjiyotensin II dolaşımda kaldığı süre içinde kan basıncını iki ayrı etkiyle artırır. Bunlardan birincisi, *vücudun birçok bölgesinde hızla oluşan vazokonstriksiyondur.* Vazokonstriksiyon arteriyollerde oldukça güçlü iken venlerde daha az oranda meydana gelir. Arteriyollerin kasılması Şekil 19-9'daki şemada gösterildiği gibi toplam perifer direncini artırarak arter basıncını yükseltir. Venlerde meydana gelen orta dereceli kasılma ise kalbe venöz dönüşü artırarak, kalbin yükselen basınca karşı pompalama gücünü artırır.

Anjiyotensinin arter basıncını artırıcı ikinci etkisi *böbreklerden su ve tuz atımını azaltmasıyla gerçekleşir.* Bunun sonucunda ekstraselüler sıvı hacmi yavaş yavaş artmakta, bu da saatler ve günler içinde arter basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Ekstraselüler sıvı hacmi mekanizmalarına bağlı olarak gelişen bu uzun süreli etki, arter basıncının normal seviyesine döndürülmesinde akut vazokonstriktör etkiden daha güçlüdür.

Renin-Anjiyotensin Sistemi İle Gelişen Vazokonstriktör Basınç Yanıtının Gücü ve Hızı

Şekil 19-10'da kanamanın arter basıncı üzerine olan etkisini iki değişik durumda inceleyen tipik bir deney gösterilmektedir: (1) renin-anjiyotensin sistemi fonksiyon görürken ve (2) sistem fonksiyon dışı bırakılmış iken (sistem renin-bloke eden antikorlarca etkisiz bırakılmıştır). Arter basıncını akut olarak 50 mm Hg'ye düşüren bir kanama sonrası renin-anjiyotensin sistemi fonksiyonel ise arter basıncının 83 mm Hg'ye geri döndüğüne dikkat ediniz. Diğer taraftan renin-anjiyotensin sistemi bloke edildiğinde arter basıncı ancak 60 mm Hg'ye kadar çıkabilmektedir. Bu deney renin-anjiyotensin sisteminin ağır bir kanama sonrasında bile arter basıncını en azından yarı yarıya geri döndürdüğünü göstermektedir. Bu nedenle bu mekanizma özellikle dolaşım şoku gibi hallerde hayat kurtarıcı olabilmektedir.



ŞEKİL 19-10

Ciddi bir kanama sonrası renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin basıncı dengeleyici etkisi. (Dr. Royce Brough'un deneylerinden alınmıştır).

Renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin tam olarak aktive olabilmesi için 20 dakika civarında zamana gereksinim olduğuna dikkat ediniz. Bu nedenle basınç kontrolündeki aktivitesi sinirsel refleksler ve sempatik norepinefrin-epinefrin sistemine oranla oldukça yavaş sayılabilir.

Anjiyotensinin Böbreklerde Su ve Tuz Tutulmasına Etkisi-Özellikle Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolündeki Önemi

Anjiyotensin böbreklerden su ve tuz tutulmasına iki yolla neden olmaktadır:

1. Anjiyotensin doğrudan böbrekler üstünde etki göstererek su ve tuz tutulmasına yol açar.
2. Anjiyotensin böbreküstü bezlerinden aldosteron salgılanmasına neden olarak böbrek tübüllerinden su ve tuz geri emilimini artırır.

Bu nedenle kanda ne zaman artmış miktarlarda anjiyotensin bulunsa arter basıncı kontrolünde rolü bulunan tüm uzun süreli böbrek-vücut sıvısı mekanizmaları otomatik olarak kendilerini normal arter basıncı seviyesinden daha yüksek bir değere ayarlarlar.

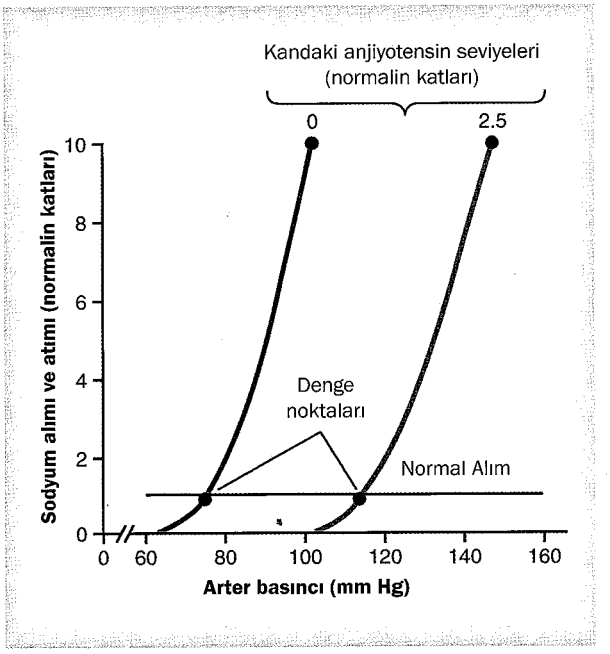
Anjiyotensinin Doğrudan Etki ile Böbreklerden Su ve Tuz Tutulmasına Yol Açması. Anjiyotensin böbreklerden su ve tuz tutulmasına yol açacak birkaç böbrek içi etkiye sahiptir. Böbrek damarlarını kasarak böbrek kan akımını azaltması önemli bir etkisidir. Sonuçta glomerüllerden tübüllere daha az miktarda sıvı filtre edilir. Ayrıca peritübüler kapillerlerde kan akımının yavaşlaması basıncı düşürecek ve bu da tübüllerden hızlı sıvı geri emiliminine neden olacaktır. Üçüncü etki olarak anjiyotensin tübüler hücrelerin kendisine de etki ederek su ve tuzun tübüler geri emilimini artırır. Bütün bu etkilerin net sonucu oldukça belirgin olup bazen idrar atımı normalin beşte birinden daha azına düşer.

Aldosteron Salgısının Anjiyotensin ile Uyarılması ve Aldostrenonun Böbreklerden Su ve Tuz Tutulmasını Artıran Etkisi. Bölüm 29'da vücut sıvılarının düzenlenmesi ve Bölüm 77'de böbreküstü bezi fonksiyonları ile ilişkili olarak tartışıldığı gibi anjiyotensin böbrek üstü bezlerinden aldosteron sekresyonunun en güçlü düzenleyicilerinden biridir. Bu nedenle, renin-anjiyotensin sistemi aktive olduğunda beraberinde aldosteron salgı hızı da genellikle artar. Aldosteronun en önemli fonksiyonlarından biri, böbrek tübüllerinden sodyum geri emilimini önemli oranda artırarak ekstraselüler sodyum miktarını yükseltmesidir. Bu sodyum artışı daha önce anlatıldığı gibi su tutulmasına neden olarak ekstraselüler sıvı hacmini artırmakta ve dolaylı olarak arter basıncının uzun dönemde daha da fazla artmasına yol açmaktadır.

Anjiyotensinin böbrekler üzerindeki hem doğrudan, hem de aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkileri, uzun süreli arter basıncının kontrolünde önemlidir. Ancak laboratuvarımızda yaptığımız çalışmalar, anjiyotensinin böbrekler üzerindeki doğrudan etkisinin, aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkisine oranla üç-dört kat daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Oysa dolaylı etkisi çok daha geniş ölçüde bilinmektedir.

Anjiyotensinin Neden Olduğu Arter Basıncı Değişikliklerinin Nicel Analizi. Şekil 19-11'de anjiyotensinin arter basıncı kontrolündeki etkisinin nicel analizi gösterilmektedir. Bu şekilde iki böbrek atım hacmi eğrisi çizilmiş, ayrıca normal sodyum alım seviyesi de işaretlenmiştir. Soldaki böbrek atım hacmi eğrisi *kaptopril* adlı ilaçla (anjiyotensin-I'in anjiyotensinin aktif formu olan anjiyotensin-II'ye dönüşümünü bloke eden bir ilaç) renin-anjiyotensin sistemi bloke edilen köpeklerden elde edilmiştir. Sağdaki eğri ise kandaki normal anjiyotensin oluşum düzeyinin yaklaşık 2,5 katı kadar sürekli anjiyotensin infüzyonu yapılan köpeklerden ölçülmüştür. Anjiyotensin etkisi altında böbrek atım hacmi eğrisinin daha yüksek bir basınç düzeyine kayışına dikkat ediniz. Bu kayma, yukarıda açıklandığı gibi, anjiyotensinin hem doğrudan böbrek üzerine etkisinin hem de aldosteron salgısı aracılığı ile dolaylı etkisinin sonucudur.

Son olarak şekilde biri sıfır anjiyotensin düzeyinde arter basıncı 75 mm Hg iken, diğeri yüksek anjiyotensin varlığında 115 mm Hg arter basıncını gösteren iki farklı denge noktası olduğuna dikkat ediniz. Bu nedenlerle anjiyotensinin böbreklerden su ve tuz tutulmasını artırıcı etkisi, arter basıncının kronik olarak artmasında güçlü bir etkiye sahiptir.



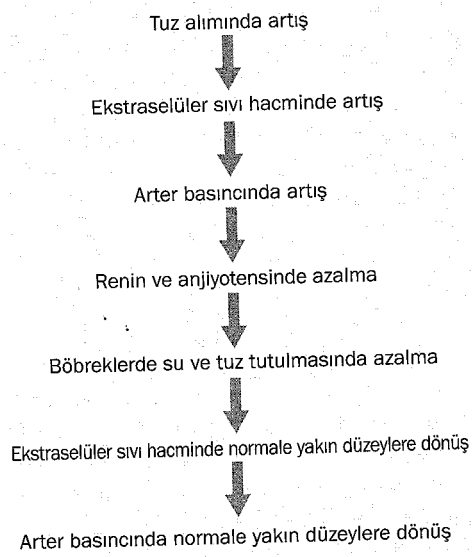
ŞEKİL 19-11

İki farklı anjiyotensin düzeyinin böbrek atım hacmi eğrisine etkisi. Şekilde arter basıncının anjiyotensin seviyesi düşük olduğunda 75 mmHg'lık bir denge noktasına, anjiyotensin seviyesi yüksek olduğunda ise 115 mmHg'lık bir denge noktasına ayarlandığı görülmektedir.

Tuz Alımında Büyük Değişiklikler Olmasına Rağmen Normal Arter Basıncının Sabit Kalmasında Renin-Anjiyotensin Sisteminin Rolü

Renin-anjiyotensin sisteminin önemli fonksiyonlarından biri, çok fazla ya da çok az miktarda tuz alınsa da gerek ekstraselüler sıvı hacminin gerekse de arter basıncının büyük değişiklikler olmaksızın sabit değerlerde tutulmasını sağlamasıdır. Bu fonksiyon Şekil 19-12'deki şemada açıklanmaktadır. Tuz alımının artması ekstraselüler sıvı hacmini, bu da arter basıncını artırır. Arter basıncındaki artış böbrek kan akımının artmasına neden olarak renin salgılanma hızını oldukça alt seviyelere düşürür ve bu da su ve tuzun böbreklerde tutulmasını azaltarak ekstraselüler sıvı hacminin ve sonuç olarak arter basıncının hemen tümüyle normale dönmesini sağlar. Bu şekliyle renin-anjiyotensin sistemi, tuz alımı fazla olsa bile, arter basıncını normal ya da normale yakın tutmaya yardım eden bir otomatik geribildirim mekanizması oluşturur. Tuz alımı normalden daha az olduğunda ise tam tersi etkiler ortaya çıkar.

Renin-anjiyotensin sisteminin bu etkisinin önemini vurgulamak için, sistem normal fonksiyon gördüğünde tuz alımı 50 kat artsa bile arter basıncının 4 ila 6 mm



ŞEKİL 19-12

Artan tuz alımının arter basıncını artırması, fakat renin-anjiyotensin sistemi aktivitesinin geribildirim sonucunda azalmasının arter basıncını normale döndürmesi ile gelişen olaylar dizisi.

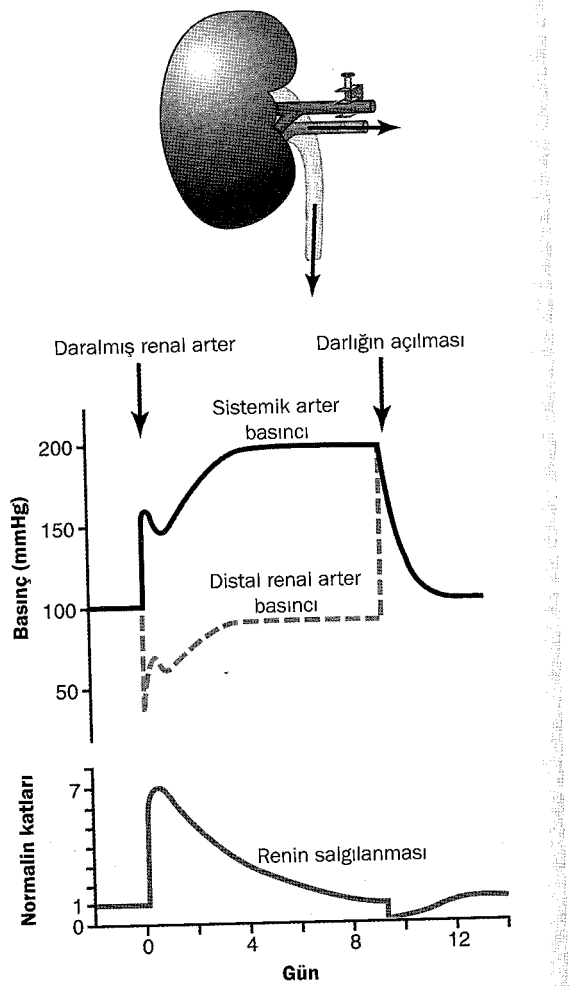
Hg'den daha fazla artmayacağı belirtilebilir. Öte yandan renin-anjiyotensin sistemi bloke olduğu zaman tuz alımındaki aynı seviyede bir artış arter basıncını bazen normaldekinden 10 kez daha fazla artırarak 50 ila 60 mm Hg artışa yol açabilecektir.

Anjiyotensin ile İlgili Hipertansiyon Tipleri: Renin-Salgılayan Tümör veya Anjiyotensin II İnfüzyonuna Bağlı Hipertansiyon

Bazı hallerde renin-salgılayan jukstaglomerüler hücrelerde *(JG hücreleri)* oluşabilecek bir tümör çok miktarlarda renin salgılayarak fazla miktarda anjiyotensin II yapımına neden olmaktadır. Bu hastaların tümünde ciddi hipertansiyon gelişmektedir. Ayrıca, hayvanlara günler veya haftalar boyunca sürekli olarak büyük miktarlarda anjiyotensin infüzyonu da ciddi hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır.

Anjiyotensinin arter basıncını iki yoldan artırabileceğinden bahsetmiştik.

1. Vücuttaki tüm arteriyollerin kasılmasına neden olup toplam perifer direncini ve arter basıncını artırmaktadır. Bu etki anjiyotensin infüzyonu başladıktan hemen sonraki birkaç saniye içinde ortaya çıkmaktadır.



ŞEKİL 19-13

Bir böbreğin çıkarılmasından sonra diğer böbreğin renal arterine bir klemp konmasının etkisi. Sistemik arter basıncındaki, klempin distalinde kalan renal arter basıncındaki ve renin salgılanmasındaki değişikliklere dikkat ediniz. Sonuçta gelişen hipertansiyona "tek-böbrek" Goldblatt hipertansiyonu adı verilir.

2. Böbreklerden su ve tuz tutulmasına neden olup birkaç gün içinde bu yolla da hipertansiyona neden olmaktadır. Bu etki kan basıncının yüksek kalmasının temel nedenidir.

Goldblatt'ın "Tek-Böbrek" Hipertansiyonu. Şekil 19-13'de gösterildiği gibi bir böbrek çıkartılıp diğerinin renal arterine daraltıcı bir klemp takılırsa, erken etki, şekildeki kesikli çizgi ile belirtilen eğride görüldüğü gibi, renal arterin klemp sonrasındaki bölümünde basınç azalması şeklindedir. Sonraki birkaç saniye ya da dakika içinde sistemik arter basıncı yükselmeye başlar ve bu yükselme günlerce sürer. Basınç genellikle ilk saatler içinde artmaya başlar ve bunu sonraki birkaç gün sürecek daha yavaş bir artış izler. *Sistemik* arter basıncı yeni kalı-

cı yüksek basınç seviyesine ulaştığında *renal* arter basıncı (şekildeki kesikli çizgi ile belirtilen eğri) tamamen ya da tamama yakın bir şekilde normale dönmüş olacaktır. Bu şekilde oluşan hipertansiyona, renal arter daralması sonucu ortaya çıkan hipertansiyonun önemli nicel özellikleri hakkında ilk çalışmaları yapan Dr. Goldblatt'ın adına *Goldblatt'ın "tek-böbrek" hipertansiyonu* adı verilmektedir.

Goldblatt hipertansiyonunda görülen arter basıncındaki erken artışın nedeni renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizmasıdır. Renal arter basıncının düşürülmesinden sonra ortaya çıkan böbrek kan akımında zayıflama Şekil 19-14'de en alttaki eğride belirtildiği gibi böbreklerden çok miktarda renin salgısına ve sonuçta kanda anjiyotensin ve aldosteron miktarında artışa neden olmaktadır. Anjiyotensin daha önce açıklandığı gibi arter basıncını akut olarak yükseltir. Renin salgısı yaklaşık bir saat içinde en üst seviyesine çıkar fakat *renal* arter basıncının normale dönmesi ve böbreğin iskemiden kurtulması sonucunda 5 ila 7 gün içinde normal seviyesine döner.

Arter basıncındaki ikinci artış sıvı ve tuz tutulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu etki ayrıca anjiyotensin II ve aldosteron ile de artmaktadır. 5 ila 7 gün içinde sıvı hacmi, arter basıncını yeni seviyesine oturtacak ve bunun devamını sağlayacak kadar artar. Bu yeni süreğen basınç seviyesinin kantitatif değeri renal arterdeki daralmanın derecesine bağlıdır. Daralmanın gerisinde kalan renal arter bölümündeki basıncın normal idrar atımını sağlayacak kadar artması için aort basıncının gerektiği kadar yükselmesi şarttır.

Goldblatt'ın "İki-Böbrek" Hipertansiyonu. Hipertansiyon bir böbrek arteri normal olduğu halde diğerinin arterinde daralma olduğunda da gelişebilmektedir. Bu hipertansiyon şu mekanizmayla oluşmaktadır: Arteri daralan böbrekte hem renin salgılanır hem de renal arter basıncı düştüğünden su ve tuz tutulur. Aynı zamanda "sağlam" böbrekte de iskemik böbrekten salgılanan renin nedeniyle su ve tuz tutulumu olur. Reninin oluşturduğu anjiyotensin ve aldosteron, karşı böbreğe ulaşarak orada da su ve tuz tutulmasına neden olmaktadır. Böylece iki böbrek de farklı nedenlerle su ve tuzu tutarlar. Buna bağlı olarak da hipertansiyon gelişir.

Kronik Olarak Renin Salgılayan Hastalıklı Böbreklere Bağlı Hipertansiyon. Çok defa bir ya da her iki böbrek lokal damar daralmalarına bağlı olarak hastalanarak böbreklerde normal sağlam bölgeler yanında yama tarzında iskemik bölgeler oluşur. Bu durumda hemen hemen Goldblatt'ın iki böbrek hipertansiyonuna eşdeğer bulgular ortaya çıkar. Öyle ki, yama tarzındaki iskemik böbrek dokusundan salgılanan renin, anjiyotensin II oluşturarak geri kalan böbrek kütlesinde su ve tuz tutulmasına neden olur. Gerçekten de özellikle yaşlılarda renal hipertansiyonun en sık görülme nedenleri arasında yama tarzı iskemik alanlar oluşturan böbrek hastalıkları bulunmaktadır.

Hacim-Yükleme ve Vazokonstriksiyon Kombinasyonu ile Oluşan Diğer Hipertansiyon Tipleri

Aort Koarktasyonu Nedeniyle Vücudun Üst Tarafında Görülen Hipertansiyon. Her birkaç bin bebekten biri aortun baş ve üst ekstremitelere giden arter dallarının ötesinde fakat böbrek arterlerine yakın bir noktada gelişmiş aort darlığı ile dünyaya gelmektedir. Bu tür darlığa *aort koarktasyonu* adı verilmektedir. Bu tür bir darlığın varlığında vücudun alt bölümleri birçok küçük kollateral arterler ile beslenmekte ve aortun üst ve alt bölümleri arasında damar direnci çok farklı olmaktadır. Sonuçta vücudun üst kısımlarında arter basıncı alt tarafa oranla %40-50 kadar daha yüksek bulunabilmektedir.

Bu vücudun üst bölümünde görülen hipertansiyonun mekanizması Goldblatt'ın tek-böbrek hipertansiyon mekanizması ile hemen hemen aynıdır. Eğer daralma meydana getirecek bir sıkıştırıcı aortta renal arterlerin dallandığı bölgenin üst kısmına konulursa böbreklere ulaşan kanın basıncı önce düşecek, buna bağlı olarak renin salgılanarak anjiyotensin oluşacak ve vücudun üst tarafında hipertansiyon meydana gelecektir. Böbreklerin hizasının altında kalan vücut bölümlerinde arter basıncı yaklaşık normal seviyesine dönerken vücudun üst bölümünde yüksek basınç kalıcı bir hal alacaktır. Bu durumda böbrekler artık iskemik değildir ve bu nedenle renin, anjiyotensin ve aldosteron seviyeleri normale dönmüştür. Benzer şekilde aort koarktasyonunda da alt vücut bölümlerinde arter basıncı hemen hemen normal iken üst bölgelerde normalin çok üzerindedir.

Otoregülasyonun Aort Koarktasyonu Hipertansiyonundaki Rolü. Aort koarktasyonu sonucu ortaya çıkan hipertansiyonun önemli bir özelliği, basınç normalin ortalama %55'i kadar yüksek olmasına rağmen kollara giden kan akımının neredeyse tamamen normal oluşudur. Ayrıca basıncın yüksek olmadığı bacaklarda da kan akımı oldukça normaldir. Vücudun üst kısmında arter basıncı %55 kadar daha yüksekken bu durum nasıl meydana gelebilmektedir? Yanıt, vücudun üst kısmı ile alt kısmındaki kanda bulunan vazokonstriktör maddelerin farklılığıdır şeklinde olamaz; çünkü her iki vücut bölümünde de dolaşan aynı kandır. Benzer şekilde sinir sistemi dolaşımın her bölümünü benzer şekilde inerve ettiğinden damarların sinirsel kontrolünde bir farklılık olmasını düşünmek de yanlış olacaktır. Tek anlamlı yanıt, aort koarktasyonu sırasında uzun süreli otoregülasyonun tam anlamıyla devreye girerek farklılığı, bölgesel doku kan akımı ayarlama mekanizmaları ile %100'e varan bir netlikte dengelediği şeklinde olabilir. Sonuçta bölgesel kan akımı hem yüksek hem de alçak basınç bölgelerinde basınç düzeyine göre değil dokunun gereksinimine göre düzenlenmektedir. Bu gözlemlerin çok önemli oluşunun nedenlerinden biri, uzun süreli otoregülasyon işlevinin ne kadar mükemmel olabildiğini göstermesidir.

Preeklampside (Gebelik Toksemisi) Görülen Hipertansiyon. Gebe kadınların yaklaşık %5-10'unda *preeklampsi (gebelik toksemisi* olarak da adlandırılır) adlı sendrom gelişir. Preeklampsinin belirtilerinden biri hipertansiyondur ve bu hipertansiyon bebeğin doğumundan sonra azalır. Preeklampsinin nedeninin kesin olarak bilinmemesine

karşın, plasentanın iskemisi ve plasentadan salınan toksik faktörlerin, annedeki hipertansiyon da dahil olmak üzere bu hastalığın birçok belirtisinin oluşmasına neden olduğuna inanılmaktadır. İskemik plasentadan salınan maddeler, böbrektekiler de dahil olmak üzere, tüm vücuttaki vasküler endotelyal hücrelerde disfonksiyona neden olmaktadır. Bu *endotelyal disfonksiyon nitrik oksidin* ve diğer vazodilatör maddelerin serbestlenmesini azaltır. Böylece, vazokonstriksiyon, glomerülden renal tübüllere sıvı filtrasyonunda azalma ve basınç natriürezi mekanizmasında bozulma meydana gelir ve sonuçta hipertansiyon gelişir.

Preeklampsideki hipertansiyonda payı olan diğer bir patolojik anormallik de glomerül membranlarının kalınlaşmasıdır (belki bir otoimmün olaya bağlı olarak). Bu, glomerüllerden böbrek tübüllerine sıvı filtrasyonunu azaltmaktadır. Görülen nedenlerle arter basıncı, hemen normal miktarda idrar yapımı için gerekli düzeye yükselecek ve uzun süreli arter basıncı düzeyi de bunu izleyerek artacaktır. Bu hastalar fazla miktarda tuz aldıklarında hipertansiyona daha yatkın olmaktadır.

Nörojenik Hipertansiyon. *Sempatik sinir sisteminin* güçlü uyarılması *akut nörojenik hipertansiyona* yol açabilmektedir. Örneğin, bir kişi herhangi bir nedenle heyecanlandığında ya da sinirlendiğinde sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması sonucu tüm vücutta periferde vazokonstriksiyon ve buna bağlı *akut* hipertansiyon gelişir.

Baroreseptörlerin Kesilmesine Bağlı Olarak Gelişen Akut Nörojenik Hipertansiyon. Bir başka *akut* nörojenik hipertansiyon da baroreseptörlerden çıkan sinirler kesildiğinde ya da medulla oblangata'nın her iki yanında bulunan traktus solitaryus (baroreseptörlerden gelen sinirlerin beyin sapında sonlandığı bölge) haraplandığında oluşmaktadır. Baroreseptörlerden kaynaklanan sinyallerin ani olarak kesilmesi, sinirsel basınç kontrol mekanizmalarında aort ve karotis arterlerindeki arter basıncının ani olarak düşmesine benzer etki yaratır. Baroreseptör sinir sinyallerinin vazomotor merkez üzerindeki normal inhibitör etkisinin kaybolması, merkezin aktivitesinde ani bir artışa neden olmakta ve ortalama arter basıncını 100 mm Hg'den 160 mm Hg'ye kadar artırmaktadır. Ancak yaklaşık iki gün içinde baroreseptör uyaran eksikliği nedeniyle vazomotor merkezin yanıtı söner ve basınç neredeyse normale döner. Buna baroreseptör basınç kontrol mekanizmasının merkezi olarak "yeniden ayarlanması" adı verilir. Bu nedenle baroreseptör sinirlerinin kesilmesi ile ortaya çıkan nörojenik hipertansiyon kronik değil, daha çok akut tipte bir hipertansiyondur.

Alt Sınıf Hayvanlarda Kalıtsal Spontan Hipertansiyon. Kalıtsal spontan hipertansiyon birkaç sıçan, en azından bir tavşan ve bir köpek türünde olduğu gibi alt hayvan türlerinde saptanmıştır. Bu özellikteki sıçan türleri arasında en çok üzerinde çalışılan Okamoto türü olup bu sıçanlarda hipertansiyon oluşumunun erken safhalarında sempatik sinir sisteminin normal sıçanlardan daha aktif olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bununla beraber bu tip hipertansiyonun ileri dönemlerinde böbrek nefronlarında iki yapısal değişiklik saptanmıştır: (1) preglomerüler renal arter direncinde artış ve (2) glomerül membranlarının geçirgenliğinde azalma. Bu yapısal değişiklikler hipertansiyonun uzun sürmesinin temel nedenini oluşturabilir. Hipertansif sıçanların diğer türlerinde de böbrek fonksiyonlarında değişiklikler saptanmıştır.

"Primer (Esansiyel) Hipertansiyon"

Hipertansiyonlu insanların %90 ila 95'inde bulunan hipertansiyon "primer hipertansiyon" olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca birçok klinisyen tarafından "esansiyel hipertansiyon" olarak da adlandırılmaktadır. Bu terimler, renal arter stenozu gibi bilinen nedenlere *sekonder* olarak gelişen *hipertansiyon tiplerinden farklı olarak*, basitçe hipertansiyonun bilinmeyen nedenlerle ortaya çıktığını belirtmektedir. Yukarıda bahsedilmiş olan bazı hayvan türlerindeki genetik hipertasiyona benzer şekilde esansiyel hipertansiyonlu hastaların çoğunda güçlü bir kalıtsal yatkınlık bulunmaktadır.

Birçok hastada *fazla kilo alımı* ve *sedanter yaşam biçimi* hipertansiyonun temel nedenidir. Hipertansiyonlu hastaların çoğu aşırı kiloludur. Farklı grupların çalışmaları sonucunda aşırı kilo alımı ve obezitenin esansiyel hipertansiyonun gelişmesinde yaklaşık %60 ila 70 oranında risk oluşturduğu ileri sürülmektedir. Klinik çalışmalar birçok hipertansiyon hastasında kilo vermenin kan basıncını düşürmedeki değerini açıkça göstermektedir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan yeni klinik rehberler fiziksel aktiviteyi artırmayı ve kilo vermeyi birçok hipertansiyonlu hastanın tedavisinde ilk adım olarak önermektedir.

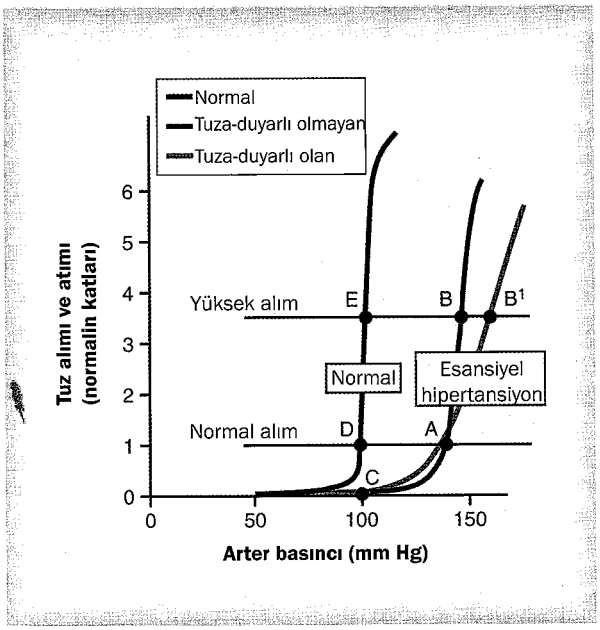
Aşırı kilo alımı ve obezite nedeniyle oluşan esansiyel hipertansiyonun bazı özellikleri şunlardır:

1. *Kalp debisi* kısmen ekstra yağ dokusu için gerekli kan akımı artışına bağlı olarak artar. Ayrıca kalp, böbrekler, gastrointestinal kanal ve iskelet kasındaki kan akımı da kilo alımıyla birlikte artar. Bunun nedeni artmış metabolik ihtiyacı karşılamak için doku ve organlardaki büyüme ve metabolik hızdaki artıştır. Eğer hipertansiyon aylar ve yıllar boyunca devam ederse toplam perifer vasküler direnç artabilir.
2. *Özellikle böbreklerdeki sempatik sinir aktivitesi aşırı kilolu hastalarda artar.* Obezitede sempatik aktivitenin artış nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar yağ hücrelerinden salınan *leptin* gibi bazı hormonların hipotalamusun birçok bölgesini doğrudan uyardığını ve vazomotor merkezde aktivasyona neden olduğu göstermektedir.
3. *Birçok obez hastada anjiyotensin ve aldosteron seviyeleri 2 ila 3 kat artar.* Bunun nedeni kısmen sempatik aktivasyondaki artıştır. Böylece böbreklerden renin salgılanmasının artmasına bağlı olarak anjiyotensin II miktarı artar ve o da böbrek üstü bezlerinden aldosteron salgılanmasını uyarır.
4. *Böbrek-basınç natriürezi mekanizması bozulur ve böbrekler yeterli miktarda tuz ve suyu arter basıncı yükselmeden ya da böbrek fonksiyonu artmadan atamaz.* Başka bir deyişle, esansiyel hipertansiyonlu bir kişinin ortalama arter basıncı 150 mm Hg ise, ortalama arter basıncını akut olarak yapay yollardan

100 mm Hg'lik normal değerine indirmek (böbrek fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik yaratmadan sadece basıncı düşürerek) tam anüriye neden olur ve basınç tekrar eski değeri olan 150 mm Hg'ye çıkana kadar hastada su ve tuz tutulur. Ancak, arter basıncını etkili anti-hipertansif tedavi ile kronik olarak düşürmek genellikle böbreklerde önemli oranda su ve tuz tutulmasına neden olmaz. Bunun nedeni bu tür tedavilerin ayrıca aşağıda tartışıldığı gibi böbrek-basınç natriürezi mekanizmasını düzeltmesidir.

Obez hayvanlarda ve obez hastalarda yapılan deneysel çalışmalar obezite hipertansiyonundaki böbrek-basınç natriürezi mekanizmasındaki bozulmanın temel nedeninin sempatik sinir aktivitesindeki ve anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerindeki yükselmeye bağlı olarak tuz ve suyun renal tübüler geri emilimindeki artış olduğunu göstermektedir. Ancak, eğer hipertansiyon uygun şekilde tedavi edilmez ise, böbreklerde vasküler hasar oluşabilir ve bu da glomerüler filtrasyon hızını düşürerek hipertansiyonun şiddetini artırır. Sonuç olarak, obeziteyle birlikte oluşan kontrol edilmemiş hipertansiyon, ciddi vasküler hasara ve böbrek fonksiyonunun tamamen kaybolmasına neden olabilir.

Esensiyel Hipertansiyonda Arter Basıncı Kontrolünün Çizimsel Analizi. Şekil 19-14, esansiyel hipertansiyonun çizimsel bir analizidir. Bu şekildeki eğriler *sodyum-yüklemeli böbrek fonksiyonu eğrileridir*, çünkü arter basıncı sodyum alımındaki azar azar artmayla birlikte her defasında günler ya da haftalar içinde çok yavaş artmaktadır. Sodyum-yüklemesi tipindeki eğri, sodyum alımının birkaç günde bir yeni bir seviyeye yükseltilmesinin ardından, sodyumun böbreklerden atılması ile sodyum alımının denge haline gelmesinin beklenmesi ve bu sırada arter basıncındaki değişikliklerin kaydedilmesiyle elde edilir.



ŞEKİL 19-14

(1) Tuza-duyarlı esansiyel hipertansiyon ve (2) tuza-duyarlı olmayan esansiyel hipertansiyonda arter basıncı düzenlenmesinin analizi. (Guyton et al.; Annu. Rev. Med. 31:15, 1980'den alınmıştır).

Bu yöntem esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kullanılmış ve iki ayrı grup esansiyel hipertansiyonlu hastadan Şekil 19-14'ün sağındaki iki eğri kaydedilmiştir. Bunlar (1) *tuza-duyarlı olmayan* hipertansiyon ve diğeri (2) *tuza duyarlı olan* hipertansiyondur. Her iki türde de eğrilerin sağa, normal kişilerden daha yüksek basınç seviyelerine kaydığına dikkat ediniz. Şimdi aynı çizim üzerinde (1) normal tuz alım seviyesi ve (2) normal olandan 3,5 kat fazla olan yüksek seviyeli tuz alımını işaretleyelim. Bu durumda tuza-duyarlı olmayan esansiyel hipertansiyonlu kişilerde, normal tuz alım seviyesi yüksek tuz alım seviyesine çıkarıldığında, arter basıncı değişmemektedir. Öte yandan, tuza-bağımlı hipertansiyonu bulunan esansiyel hipertansiyonlularda yüksek tuz alımı hipertansiyonu artırmaktadır.

İki noktanın daha vurgulanması gerekmektedir: (1) Kan basıncının tuza duyarlılığı miktara bağlı bir özelliktir ve hep ya da hiç kuralına uymaz. Yani bazıları tuza diğerlerinden daha fazla duyarlıdır. (2) Kan basıncının tuza duyarlılığı sabit bir özellik değildir. Yani basınç özellikle ellili ya da altmışlı yaşlardan sonra daha fazla tuza duyarlı bir hal alır.

Tuza-duyarlı olmayan ve tuza-duyarlı olan esansiyel hipertansiyonlu kişiler arasındaki bu fark olasılıkla bu iki tip hipertansif hastanın böbrek yapı veya fonksiyonlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin, tuza-duyarlı hipertansiyon böbreklerdeki fonksiyonel bölümlerin (*nefronlar*) giderek kaybedilmesi ya da Bölüm 31'de tartışıldığı gibi normal yaşlanma nedeniyle oluşan farklı tiplerdeki kronik böbrek hastalıklarında oluşabilir. Renin-anjiyotensin sisteminin anormal fonksiyonu da ayrıca bu bölümde daha önce anlatıldığı şekilde kan basıncının tuza-duyarlı hale gelmesine neden olabilir.

Esansiyel Hipertansiyon Tedavisi. Günümüzde hipertansiyon tedavisinde kullanılan rehberler ilk adım olarak fiziksel aktiviteyi artıracak ve kilo vermeyi sağlayacak şekilde yaşam tarzının değiştirilmesini önermektedir. Ne yazık ki birçok hasta kilo verememekte ve antihipertansif ilaçlardan oluşan farmakolojik tedaviye başlanması gerekmektedir.

Hipertansiyonun tedavisinde iki tip ilaç kullanılmaktadır: (1) böbrek kan akımını artıran *vazodilatör ilaçlar* ve (2) su ve tuzun tübüllerden geriemilimini azaltan *natriüretik ya da diüretik ilaçlar*.

Vazodilatör ilaçlar böbrekler de dahil olmak üzere vücutta birçok dokuda vazodilatasyona neden olurlar. Bu gruptaki farklı ilaçlar şu şekillerde etki gösterebilir: (1) böbreğe giden sempatik sinir sinyallerini inhibe ederek ya da böbrekteki damarlarda sempatik transmiter maddenin etkisini bloke ederek, (2) böbrek damarla-

rındaki düz kas hücrelerini doğrudan gevşeterek ya da (3) renin-anjiyotensin sisteminin böbrek damarlarındaki ya da tübüllerindeki etkisini bloke ederek.

Böbrek tübüllerinden su ve tuz geri emilimini artıran ilaçlar özellikle tübüler duvardaki sodyumun aktif taşınmasını bloke ederler. Bu blokaj, bu bölümde daha önce açıklandığı şekilde, ayrıca suyun da geri emilimini engeller. Bu natriüretik ve diüretik ilaçlar Bölüm 31'de daha ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

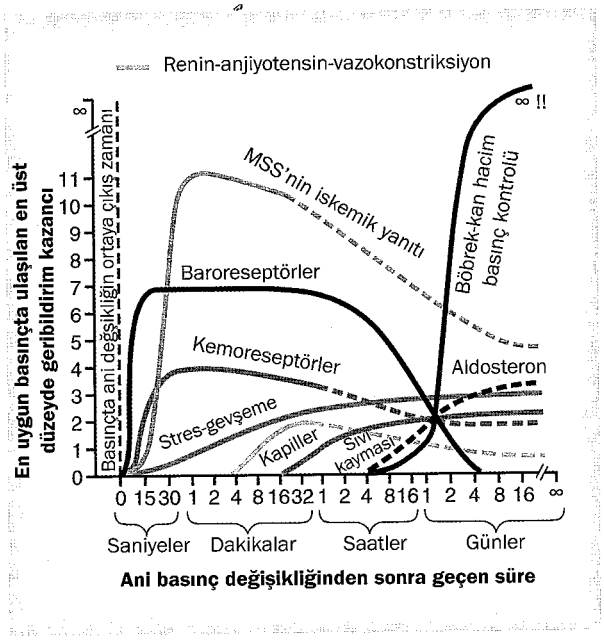
Arter Basıncının Entegre ve Çok Aşamalı Olarak Düzenlenmesinin Özeti

Şimdiye kadar arter basıncının düzenlenmesinin tek bir basınç kontrol sistemi tarafından değil, her biri özel bir fonksiyona sahip birbiri ile bağlantılı birçok sistem tarafından yapıldığı açık olarak anlaşılmıştır. Örneğin, ciddi kanaması olan bir kişinin arter basıncı hızla düşerken basınç kontrol sistemi iki problemle karşı karşıya kalmaktadır. Birincisi, yaşamı sürdürebilmek ve akut dönemi atlatabilmek için arter basıncını hızla yeterli seviyeye çıkartmaktır. İkincisi ise, kan hacmini yeterli seviyeye çıkartarak arter basıncını sadece yaşamı sürdürebilecek seviyeye değil, tamamen normal hale getirebilmektir.

Bölüm 18'de arter basıncındaki akut değişiklikleri ilk göğüsleyenin sinirsel kontrol mekanizmaları olduğunu gördük. Bu bölümde ise, ikinci korunma mekanizması olarak arter basıncının uzun süreli kontrolünde böbreklerin rolünü vurguladık. Ancak bilmecenin başka parçaları da bulunmaktadır. Şekil 19-15'de bütün bunları toparlamayı amaçladık.

Şekil 19-15 kısa (saniyeler ve dakikalar içinde) ve uzun süreli (saatler ve günler boyunca) kontrol yanıtlarını, sekiz adet arter basıncı kontrol mekanizmasının geribildirim kazancı özelliklerini belirterek göstermektedir. Bu mekanizmalar üç gruba ayrılabilir: (1) saniyeler ve dakikalar içinde hızlı olarak aktive olanlar, (2) dakika veya saatler sürecek orta derecede bir zaman dilimi içinde aktive olanlar ve (3) günler, aylar ve yıllar sürecek uzun süreli arter basıncı kontrolü sağlayan mekanizmalar. Tüm bu fonksiyonların basıncın kontrolünde nasıl bütün oluşturup entegre bir düzenleme sağladıklarına göz atalım.

Saniyeler veya Dakikalar İçinde Hızla Devreye Giren Basınç Kontrol Mekanizmaları. Hızlı görev yapan basınç kontrol mekanizmalarının neredeyse tamamı akut sinirsel refleksler ya da diğer sinirsel yanıtlardır. Şekil 19-15'te üç mekanizmanın saniyeler içinde yanıt verdiğine dikkat ediniz. Bunlar (1) baroreseptör geribildirim mekanizması, (2) merkezi sinir sisteminin iskemik yanıtı ve (3) kemoreseptör mekanizmasıdır. Bu mekanizmalar sadece saniyeler içinde aktive olmakla kalmaz ayrıca oldukça güçlü yanıtlar oluştururlar. Ciddi kanama sonucu olduğu gibi, herhangi bir akut basınç düşüşünden sonra,



ŞEKİL 19-15

Arter basıncında meydana gelen bir sorun sonucu çeşitli arter basıncı kontrol mekanizmalarının değişik dönemlerde aktif hale geçişi. Özellikle birkaç hafta içinde oluşan böbrek-vücut sıvı basıncı kontrol mekanizmasının sonsuz kazanım ∞ özelliğine dikkat ediniz. (Guyton: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1980'den alınarak basılmıştır.

sinirsel mekanizmalar (1) venlerde kasılma ile kalbe kan dönüşünü sağlar, (2) kalp atım hızı ve kasılma gücünü artırarak kalbin kan pompalama kapasitesini artırır, ve (3) periferdeki arteriyollerin çoğunda kasılma oluşturarak kanın arter dışına akışını azaltır.

Tüm bu etkiler arter basıncını yaşam sınırları içinde tutabilmek için hemen devreye girerler. Fazla kan transfüzyonu gibi nedenlerle basınç ani olarak çok yükselirse aynı kontrol mekanizmaları tersine çalışarak basıncı tekrar normale döndürür.

Dakikalar Sonra Etkili Basınç Kontrol Mekanizmaları. Bir kısım basınç kontrol mekanizması akut arter basıncı değişikliklerinden sadece birkaç dakika sonra belirgin yanıtlar oluşturur. Şekil 19-15'de bunlardan üçü gösterilmiştir: (1) renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizması, (2) damarların stres-gevşeme özellikleri ve (3) gereksinim duyulduğunda kan hacminin ayarlanması için kapiller duvarlarından dolaşım içine ya da dışına sıvı geçişi.

Arter basıncının yarı-akut düzenlenmesinde renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin rolünü enine boyuna tartışmış bulunuyoruz. *Stres-gevşeme mekanizması* aşağıdaki örnekle açıklanabilir: Kan damarlarındaki basınç çok yükseldiğinde bu damarlar gerilmeye başlar ve dakikalar hatta saatler boyunca bu gerilmeleri devam eder. Bunun sonucunda damarlardaki basınç nor-

male döner. Damarların bu sürekli olabilen gerilme özellikleri stres-gevşeme mekanizması olarak adlandırılır ve orta-vadeli bir basınç "tamponu" olarak işlev görür.

Kapiller sıvı geçişi mekanizması, basitçe kapiller basıncı çok düştüğünde dokudan dolaşıma sıvı emilmesi ve kan hacminin artması sonucu dolaşım basıncının yükseltilmesi anlamına gelir. Tam tersi, kapiller basınç çok yüksek olduğunda sıvı, dolaşım dışına çıkmakta, bu da kan hacmini azaltarak neredeyse dolaşımdaki tüm basınçları düşürmektedir.

Bu üç orta-vadeli etki mekanizması aktivitelerini 30 dakika ile birkaç saat içinde gösterirler. Bu süre içinde sinirsel mekanizmalar giderek aktivitelerini kaybederler; bu da sinirsel olmayan orta-vadeli bu basınç kontrol mekanizmalarının önemini göstermektedir.

Arter Basıncının Düzenlenmesinde Uzun Süreli Mekanizmalar. Bu bölümün amacı böbreklerin uzun süreli arter basıncı kontrolündeki rolünü açıklamaktır. Şekil 19-15'nın en sağında gösterilen böbrek-kan hacmi basınç kontrol mekanizması (böbrek-vücut sıvısı basınç kontrol sistemi ile aynı mekanizma) birkaç saat içinde belirgin bir yanıt oluşturmakta, ancak arter basıncı kontrolünde *sonsuza kadar uzun* bir geribildirim kazanımı oluşturmaktadır. Böylece bu mekanizma arter basıncını kısmen değil, tümüyle böbreklerden normal su ve tuz atılımını sağlayacak seviyeye geri döndürebilmektedir. Bu noktada okuyucu bölümün ana konusu olan bu kavramı anlamış olmalıdır.

Böbrek-vücut sıvısı mekanizmasının basınç düzenleme işlevini etkileyen birçok faktör olduğunu unutmamak gerekir. Bunlardan birisi Şekil 19-15'de de görülen aldosterondur. Arter basıncındaki bir azalma sonucunda birkaç dakika içinde salgılanması artan aldosteron takip eden saatler ya da günler boyunca böbrek-vücut sıvısı mekanizmasının basınç kontrolü ile ilgili özelliklerini değiştirmede önemli bir rol oynar. Özellikle önemli olan, renin-anjiyotensin sistemi ile aldosteron ve böbrek sıvısı mekanizmaları arasındaki ilişkidir. Örneğin kişinin tuz alımı günden güne çok farklılık gösterir. Bu bölümde, tuz alımının eğer renin-anjiyotensin sistemi tam olarak işlev görüyorsa normalin 1/10'u ya da normalin 10-15 katı olmasının ortalama arter basıncını sadece birkaç milimetre civa değiştirdiğini görmüştük. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi olmaksızın arter basıncı tuz alımındaki değişikliklere çok duyarlı olacaktır. Arter basıncı kontrol mekanizmaları yaşam kurtarıcı önemde sinirsel basınç kontrolü ile başlayıp orta-vadeli basınç düzenleme mekanizmalarının süreğen düzenlemesi ile sürer. Son olarak da, böbrek-vücut sıvıları mekanizmasının uzun süreli basınç seviyesi ayarlamaları ile denge halini korur. Bu uzun süreli mekanizmada, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sinir sistemi ve özel hallerde özel kontrol kapasitesi olan diğer bazı faktörlerle ilişkili olup ortak hareket etmektedir.

Kaynaklar

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 42:1206, 2003.

Cowley AW J: Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA: Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens 14: 178S, 2001.

Granger JP, Alexander BT: Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. Acta Physiol Scand 168:161, 2000.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. Science 252:1813, 1991.

Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, et al: Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med 52: 584, 1972.

Hall JE:The kidney, hypertension and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10 (Suppl 12): S258, 1999.

Hall JE, Guyton AC, Brands MW: Pressure-volume regula- tion in hypertension. Kidney Int Suppl 55:S35, 1996.

Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, et al: Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. Curr Hypertens Rep 5:386, 2003.

Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS: Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 104:545, 2001.

Manning RD Jr, Hu L,Tan DY, Meng S: Role of abnormal nitric oxide systems in salt-sensitive hypertension. Am J Hypertens 14:68S, 2001.

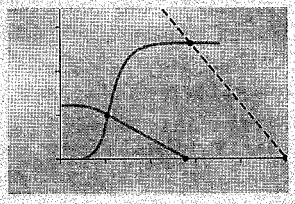
Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med 139:761, 2003.

O'Shaughnessy KM, Karet FE:Salt handling and hyperten- sion. J Clin Invest 113:1075, 2004.

Reckelhoff JF: Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 37:1199, 2001.

Rossier BC: Negative regulators of sodium transport in the kidney: key factors in understanding salt-sensitive hypertension? J Clin Invest 111:947, 2003.

Kalp Debisi, Venöz Dönüş ve Bunların Düzenlenmeleri



Kalp debisi, kalbin bir dakikada aorta pompaladığı kan miktarıdır. Bu aynı zamanda dolaşımda akan kan miktarıdır. Dolaşımla ilgili olarak göz önüne almamız gereken faktörlerin belki de en önemlisi kalp debisidir.

Venöz dönüş venlerden sağ atriyuma bir dakikada akan kan miktarıdır. Venöz dönüş ve kalp debisi, kanın kalpte veya akciğerlerde geçici olarak biriktiği veya uzaklaştırıldığı birkaç vuru dışında, birbirine eşit olmak zorundadır.

Kalp Debisinin Dinlenimdeki ve Etkinlik Sırasındaki Normal Değerleri

Kalp debisi vücudun etkinlik düzeyiyle büyük ölçüde değişir. Bu nedenle, diğer faktörler kadar (1) vücut metabolizmasının bazal düzeyi, (2) kişinin egzersiz yapması, (3) yaş ve (4) vücut büyüklüğü gibi bazı faktörler kalp debisini etkileyebilir.

Genç, sağlıklı erkeklerde dinlenim sırasında ölçülen kalp debisi ortalama 5,6 L/dak civarında bulunmuştur. *Kadınlar* için bu değer yaklaşık 4,9 L/dak'dır. Artan yaşla vücut aktivitesi azaldığı için, yaş faktörü göz önüne alınırsa, çoğu kez dinlenim durumundaki bir erişkin için kalp debisi yuvarlak bir rakamla tam 5 L/dak olarak verilir.

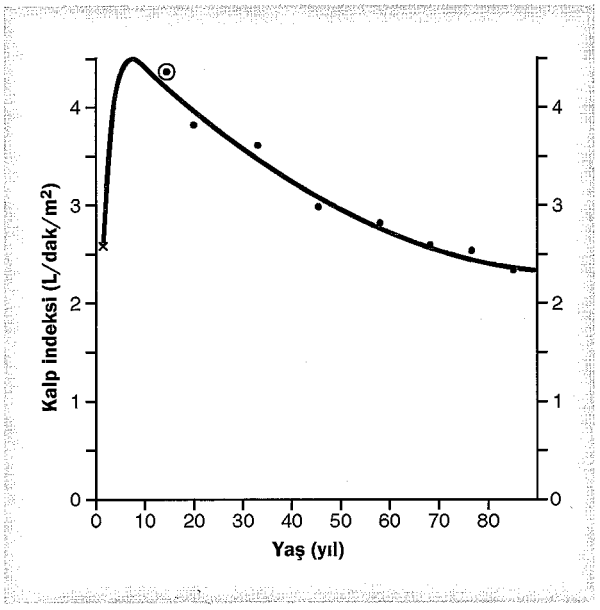
Kalp İndeksi

Deneyler, kalp debisinin yaklaşık olarak vücut yüzeyiyle orantılı arttığını göstermiştir. Bundan dolayı kalp debisi yerine, *vücut yüzeyinin metrekaresi başına kalp debisi* demek olan *kalp indeksi* terimi sık kullanılır. Normal 70 kilogramlık bir insan 1,7 metrekare vücut yüzeyine sahiptir, buna göre erişkinler için normal ortalama kalp indeksi 3 L/dak/m^2 vücut yüzeyi olarak bulunur.

Yaşın Kalp Debisi Üzerine Etkisi. Şekil 20-1 farklı yaşlardaki kalp debisini kalp indeksi olarak göstermektedir. Hızla artarak 10 yaşında 4 L/dak/m^2'den daha yüksek değerlere ulaşan kalp indeksi, 80 yaşında yaklaşık 2,4 L/dak/m^2'ye düşer. Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, kalp debisi yaşam boyunca tüm vücuttaki metabolik aktiviteyle yaklaşık doğru orantılı olarak düzenlenmektedir. Bu nedenle azalan kalp indeksi yaşla azalan aktivitenin göstergesidir.

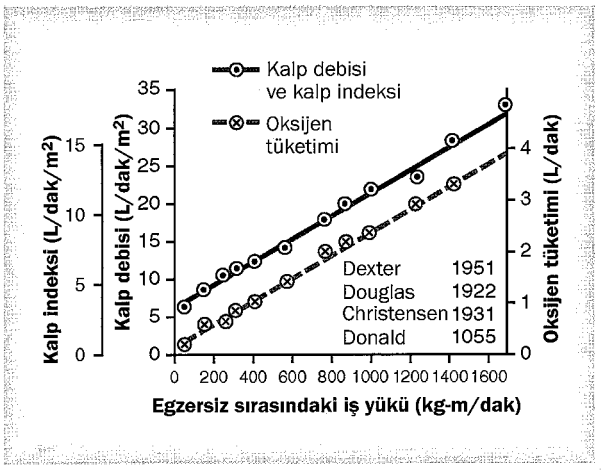
Kalp Debisinin Venöz Dönüş Tarafından Kontrolü-Kalbin Frank-Starling Mekanizmasının Rolü

Kalp debisi venöz dönüşle kontrol edilir denildiği zaman, kalp debisini öncül olarak kontrol edenin kalbin kendisi olmadığı anlatılmaktadır. Onun yerine, *ve-*



ŞEKİL 20-1

Çeşitli yaşlardaki insanlar için kalp indeksi (vücut yüzeyinin metrekaresi başına kalp debisi). (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)



ŞEKİL 20-2

Artan egzersiz düzeylerinin artan kalp debisi (kırmızı kesiksiz çizgi) ve oksijen tüketimine (mavi kesikli çizgi) etkisi. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

nöz dönüş olarak adlandırılan venlerden kalbe kan akışını etkileyen perifere ait çeşitli dolaşım faktörleri, öncül kontrol edici faktörlerdir.

Kalp debisinin kontrolünde genellikle perifer faktörlerinin kalbin kendisinden daha önemli olmasının ana sebebi; kalbin, venlerle sağ atriyuma gelen tüm kanın otomatik olarak pompalanmasını sağlayan bir mekanizmaya sahip olmasıdır. *Kalbin Frank-Starling yasası* denilen bu mekanizma Bölüm 9'da tartışılmıştır. Bu yasa temel olarak, kalbe gelen kan miktarı arttığı zaman kalp odacıklarının duvarının gerildiğini ifade eder. Gerilmenin bir sonucu olarak kalp kası, artmış bir güçle kasılır ve bu da sistemik dolaşımdan gelen fazla kanı boşaltır. Bundan dolayı, kalbe fazladan gelen kan otomatik olarak hiç gecikmeden aorta pompalanır ve tekrar dolaşıma katılır.

Bölüm 10'da tartışılmış olan diğer bir önemli faktör, kalbin gerilmesiyle oluşan kalp hızlanmasının daha hızlı pompalamaya neden olmasıdır. Yani sağ atriyum duvarındaki *sinüs düğümünün* gerilmesi, düğümün ritmisitesi üzerine kalp hızını yüzde 10-15 artıracak doğrudan bir etkiye sahiptir. Ek olarak, gerilmiş sağ atriyum *Bainbridge refleksi* olarak adlandırılan, ilk olarak beyindeki vazomotor merkeze geçen daha sonra sempatik sinirler ve vagus yoluyla kalbe dönen sinirsel bir refleksi başlatarak da kalp hızını arttırır.

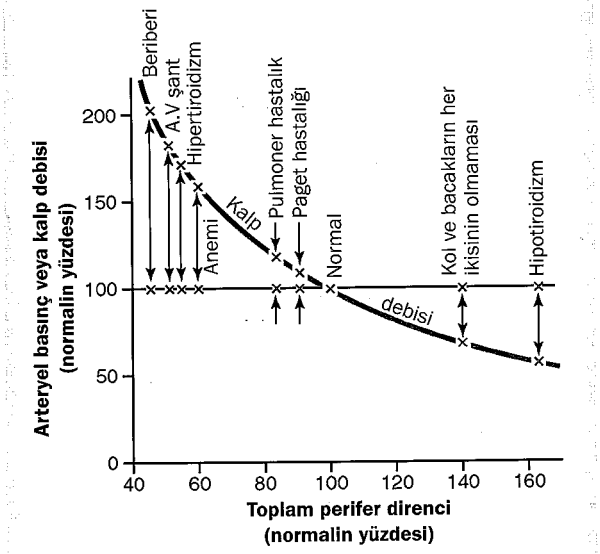
Kalp debisi *pek çok normal, stressiz koşul altında,* hemen hemen tamamen, venöz dönüşü belirleyen perifere ait faktörlerce kontrol edilir. Bu bölümde daha sonra, dönen kan miktarı kalbin pompalayabileceğinden fazla olduğunda, kalp debisini belirleyen sınırlayıcı faktörün kalp olduğunu göreceğiz.

Kalp Debisinin Düzenlenmesi Vücuttaki Tüm Bölgesel Doku Kan Akımı Düzenlenmelerinin Toplamıdır - Bölgesel Kan Akımının Çoğunu Vücut Metabolizması Düzenler

Perifer dolaşımının tüm bölümlerindeki lokal kan akımlarının toplamı, kalbe venöz dönüşü verir. Buna bağlı olarak, kalp debisi düzenlenmesinin tüm bölgesel kan akımı düzenlenmelerinin toplamı olduğu anlaşılmaktadır.

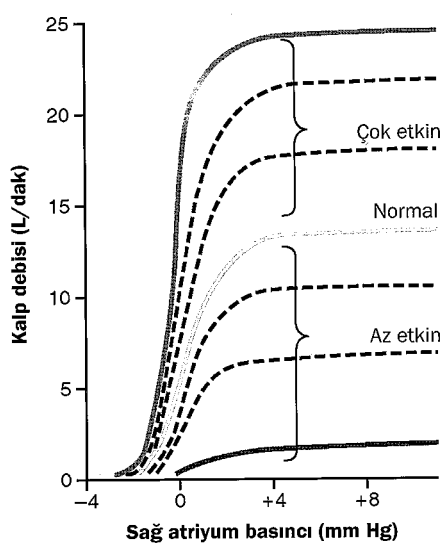
Bölgesel kan akımını düzenleyici mekanizmalar Bölüm 17'de tartışılmıştır. Pek çok dokunun kan akımı, başlıca o dokunun metabolizmasıyla orantılı olarak artar. Örneğin doku oksijen tüketimi arttığı zaman bölgesel kan akımı hemen daima artar; bu etki Şekil 20-2'de farklı egzersiz düzeyleri için gösterilmiştir. Egzersiz esnasındaki iş yükü düzeyinin her artışında, oksijen tüketiminin ve kalp debisinin birbirine paralel şekilde arttığına dikkat edin.

Özetle, kalp debisi vücuttaki bölgesel kan akımını kontrol eden çeşitli faktörlerin hepsinin toplamı tarafından belirlenir. Bölgesel kan akımlarının tümü venöz dönüşü oluşturmak üzere toplanır ve kalp, dönen bu kanı sistemde tekrar dolaşmak üzere otomatik şekilde arterlere geri pompalar.



ŞEKİL 20-3

Çeşitli toplam perifer direnç düzeylerinin kalp debisi üzerindeki kronik etkileri. Şekilde toplam perifer direnciyle kalp debisi arasındaki ters ilişki görülmektedir. (Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1980.)



ŞEKİL 20-4

Normal kalp ile az etkin ve çok etkin kalpler için kalp debisi eğrileri. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

Toplam Perifer Direncinin Uzun Süreli Kalp Debisi Düzeyine Etkisi. Şekil 20-3, Şekil 19-5 ile aynıdır. Kalp debisinin kontrolündeki çok önemli bir ilke burada tekrar gösterilmektedir: Pek çok normal koşul altında, uzun süreli kalp debisi düzeyi toplam perifer direncindeki değişikliklere tamamen karşıt olarak değişmektedir. Şekil 20-3'te toplam perifer direnci tamamen normal (şekildeki yüzde 100 işareti) olduğu zaman kalp debisinin de normal olduğuna dikkat edin. Öyleyse toplam perifer direnci normalin üzerinde arttığında kalp debisi düşer; tersine toplam perifer direnci azaldığında kalp debisi artar. Bölüm 14'de bahsedilen Ohm yasasının aşağıdaki şekline dikkat edilirse bu durum kolayca anlaşılabilir:

$$\text{Kalp Debisi} = \frac{\text{Arteryel Basınç}}{\text{Toplam Perifer Direnci}}$$

Bu formülün ve Şekil 20-3'ün anlamı basitçe şudur: Toplam perifer direncinin uzun süreli düzeyi değiştiği zaman (fakat dolaşımın diğer işlevleri değişmediğinde), kalp debisi nicelik olarak tamamen zıt yönde değişir.

Kalbin Ulaşabileceği Kardiyak Debi Sınırlıdır

Kalbin pompalayabileceği kanın miktarında belirli sınırlar vardır ve bu sınırlar nicel olarak en iyi *kalp debisi eğrisinin* şekliyle anlatılabilir.

Şekil 20-4'de, sağ atriyumun her basınç düzeyine karşılık dakikadaki kalp debisini gösteren *normal kalp debisi eğrisi* sunulmuştur. Bu eğri, Bölüm 9'da tartışılan *kalp fonksiyon eğrisinin* bir tipidir. Bu normal kalp debisi eğrisinin plato düzeyinin, 5 L/dak civarında olan normal kalp debisinin 2,5 katı, yaklaşık 13 litre/dak olduğuna dikkat ediniz. Buna göre, özel bir uyarı almadan çalışan normal bir insan kalbi, kalp debisinin kontrolünde kalbin kendisi sınırlayıcı bir faktör olana kadar, normal venöz dönüşün 2,5 katı miktarındaki venöz dönüşü pompalayabilir.

Normal kan pompalamayan kalplere ait diğer bazı kalp debisi eğrileri Şekil 20-4'de gösterilmiştir. Üstteki eğriler normalden daha iyi pompalayan *çok etkin kalpler* içindir. Alttaki eğriler normalin altında kan pompalayan *az etkin kalpler* içindir.

Çok Etkin Kalbe Neden Olabilen Faktörler

Genellikle yalnız iki tip faktör, kalbi normalden daha iyi bir pompa haline getirebilir. Bunlar (1) sinirsel uyarı ve (2) kalp kasının hipertrofisidir.

Sinirsel Uyarılmanın Kalbin Pompalamasını Artırıcı Etkisi. Bölüm 9'da, sempatik *stimulasyon* (1) ve parasempatik *inhibisyonun* (2) birleşiminin kalbin pompa etkinliğini artırmada iki şey yaptığını gördük: (1) kalp hızında büyük artış -gençlerde bazen normal düzey olan 72 vuru/dak'dan 180-200 vuru/dak'ya kadar- ve (2) artmış "kontraktilite" denilen, kalbin kontraksiyon gücünün

normalin iki katına kadar çıkması. Kalbin maksimum sinirsel uyarısı, bu iki etkinin birleşmesiyle, Şekil 20-4'de en üstte 25 litre düzeyindeki eğride görüldüğü gibi, kalp debisinin plato düzeyini normal plato eğrisinin hemen hemen iki katına çıkarabilir.

Kalp Hipertrofisinin Neden Olduğu Artmış Pompa Etkinliği. Kalpte hasar yapacak kadar aşırı olmayan uzun süreli artmış iş yükü, ağır egzersizin iskelet kaslarında hipertrofiye neden olması gibi, kalp kasının kitlesinde ve kasılma gücünde artışa yol açar. Örneğin maraton koşucularının kalbinde yüzde 50-75 kitle artışı yaygındır. Bu durum kalp debisi eğrisinin plato düzeyini bazen yüzde 60-100 artırır ve bu nedenle kalbin, kalp debisinin alışılmış miktarlarından çok daha fazla kan pompalamasına izin verir.

Kalbin sinirsel uyarısı ve hipertrofi maraton koşucularındaki gibi birleştirilirse, bu etkilerin toplamı kalbin normalin yaklaşık 2,5 katı yani dakikada 30-40 litre kan pompalamasına izin verebilir. Bu artmış pompalama düzeyi koşucunun koşma süresini belirleyen en önemli faktörlerden biridir.

Az Etkin Kalbe Neden Olan Faktörler

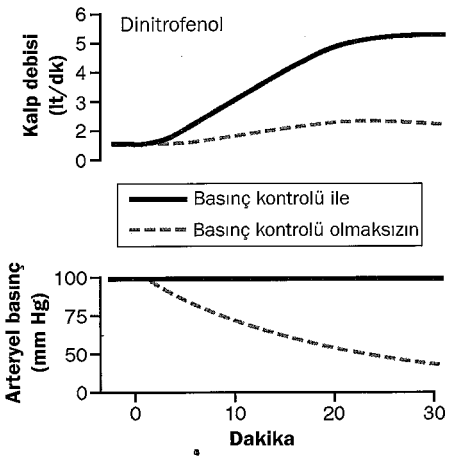
Kalbin kan pompalama yeteneğini azaltan herhangi bir faktör etkinliğin azalmasına neden olur. Bunu yapabilen faktörlerin bazıları şunlardır:

- "Kalp krizi"ne yol açabilen koroner arter tıkanması
- Kalbin sinirsel uyarılmasının inhibisyonu
- Kalp vurularının hızında veya ritminde bozulmaya neden olan patolojik faktörler
- Kalp kapak hastalıkları
- Kalbin kanı pompalamak için yenmek zorunda olduğu basıncın, hipertansiyonda olduğu gibi artması
- Konjenital kalp hastalığı
- Miyokardit
- Kardiyak hipoksi

Kalp Debisinin Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü Nedir?

Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Arttığı Zaman Arteryel Basıncın Korunmasında Sinir Sisteminin Önemi

Şekil 20-5, otonom sinir sistemi çalıştığı ve çalışmadığı zaman, kalp debisinin kontrolünde ortaya çıkan önemli bir farklılığı göstermektedir. Kesiksiz çizgi, vücuttaki tüm dokuların metabolizmasını gerçekten de yaklaşık dört katına çıkaran bir madde olan dinitrofenol uygulanması nedeniyle perifer kan damarlarında oluşan yoğun dilatasyonun normal köpekteki etkisini göstermektedir. Periferdeki tüm kan damarlarındaki genişlemenin, arteryel basıncın düşmesini önleyen sinirsel kontrol sayesinde arteryel basınçta hemen hemen hiç değişikliğe neden olmadığına, fakat kalp debisini yaklaşık dört kat arttırdığına dikkat ediniz. Bununla beraber, sinir sisteminin otonom kontrolü bloke edildikten sonra arteryel basıncı koruyan normal dolaşım reflekslerinin hiçbirisi işlemediğinde ve damarların dinitrofenolle dilate olarak (kesikli çizgi) arteryel basınçta normalin yaklaşık yarısına kadar şiddetli bir düşme gerçekleştiğinde, kalp debisi 4 kat yerine yalnızca 1,6 kat artmıştır.



ŞEKİL 20-5

Normal kalp ile az etkin ve çok etkin kalpler için kalp debisi eğrileri. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

Bundan dolayı, normal arteryel basıncın sinirsel refleksler tarafından Bölüm 18'de açıklanan mekanizmalarla korunması, periferdeki dokular venöz dönüşü artırmak amacıyla damarları genişlettiği zaman, yüksek kalp debisinin sağlanması için gereklidir.

Egzersiz Sırasındaki Arteryel Basınç Artışına Sinir Sisteminin Etkisi. Egzersiz sırasında, aktif iskelet kaslarının metabolizmasındaki yoğun artış doğrudan kaslardaki arteriyollere etki ederek bunları gevşetir ve kasılmanın sürdürülmesi için gerekli olan oksijen ve diğer besin maddelerinin ulaşmasına izin verir. Açıkçası bu durum, normal olarak arteryel basıncı da düşürmesi gereken toplam perifer direncinde büyük bir azalmaya neden olur. Bununla beraber sinir sistemi süratle durumu kompanse eder. Kaslara egzersize neden olan motor sinyalleri gönderen beyin aktivitesi, aynı zamanda otonom merkezlere de dolaşım aktivitesini uyaran eşzamanlı sinyaller göndererek büyük venlerde daralma ile kalp hızında ve kontraktilitesinde artmaya sebep olur. Beraberce etki eden bütün bu değişiklikler, arteryel basıncı normalin de üzerine çıkartarak, aktif kaslara hala fazla kan gitmesini sağlar.

Özet olarak, lokal dokulardaki damarlar genişleyip venöz dönüş ve kalp debisini normalin üzerine çıkarttı-

ğı zaman, sinir sistemi son derece önemli bir rol oynayarak arteryel basıncın zarar verecek kadar düşük düzeylere inmesini önler. Gerçekten egzersiz esnasında sinir sistemi daha da ileri giderek, arteryel basıncın hatta normalin üzerinde artması için ilave sinyal sağlar, böylece kalp debisini fazladan yüzde 30-100 artırıcı görev yapar.

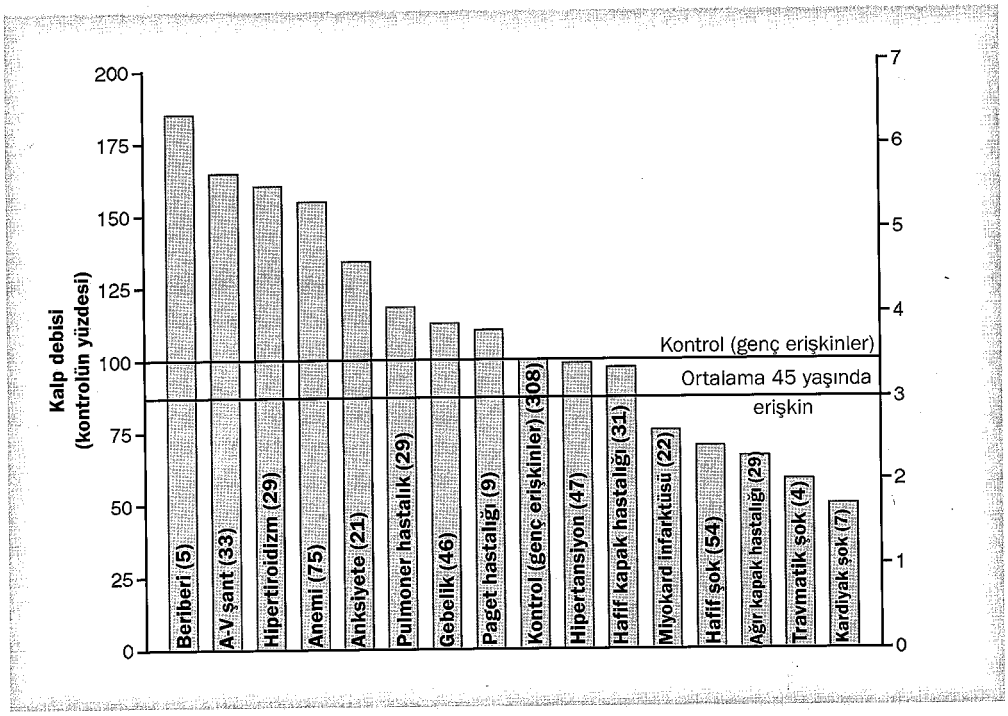
Patolojik Olarak Yüksek ve Düşük Kalp Debileri

Sağlıklı insanlarda kalp debisi kişiden kişiye şaşılacak derecede sabittir. Bununla birlikte çok sayıda klinik anomali yüksek veya düşük kalp debisine sebep olabilir. Bunların daha önemli olanların bazıları Şekil 20-6'da gösterilmiştir.

Azalmış Toplam Perifer Direncinde Azalma Nedeniyle Oluşan Yüksek Kalp Debisi

Şekil 20-6'nın sol tarafı normalden yüksek kalp debisine sık neden olan durumları tanımlamaktadır. Bu durumların ayırıcı özelliklerinden biri bunların tümünün *toplam perifer direncinde kronik azalma sonucu ortaya çıkmalarıdır*. Daha sonra açıklayacağımız bu durumların hiçbirisi kalbin kendisinin aşırı uyarılmasından kaynaklanmaz. Şimdi perifer direncini azaltabilen ve aynı anda kalp debisini normalin üzerine çıkartan koşulların bazılarına bir bakalım.

1. *Beriberi.* Bu hastalık *tiyamin vitamininin (B_1 vitamini)* diyetteki miktarının yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar. Bu vitaminin eksikliği, dokuların bazı hücresel besinleri kullanma yeteneğinin azalmasına yol açar ve peşinden lokal doku kan akımı mekanizmaları belirgin kompansatuvar vazodilatasyona neden olur. Bazen toplam perifer direnci normalin yarısına kadar iner. Bunun sonucunda venöz dönüş ve kalp debisinin uzun süreli düzeyleri de sıklıkla normalin iki katına çıkar.
2. *Arteryovenöz fistül (şant).* Daha önce de belirttiğimiz gibi, büyük arterlerle büyük venler arasında bir fistül (A-V şant olarak da adlandırılır) oluştuğu zaman çok büyük miktarlarda kan doğrudan arterden vene akar. Bu da toplam perifer direncini çok azaltarak venöz dönüş ve kalp debisini artırır.
3. *Hipertiroidizm.* Hipertiroidizmde vücuttaki pek çok dokunun metabolizması çok artmış durumdadır. Oksijen kullanımı artar ve dokulardan vazodilatör ürünler salgılanır. Bu nedenle, vücudun her tarafındaki lokal doku kan akımı kontrol mekanizmaları yüzünden, toplam perifer direnci belirgin şekilde düşer; sonuç olarak venöz dönüş ve kalp debisi sıklıkla normalin yüzde 40-80 üzerine çıkar.
4. *Anemi.* Anemide perifere ait iki etki toplam perifer direncini büyük miktarda düşürür. Bunlardan biri düşük eritrosit konsantrasyonu sonucu olan azalmış kan



ŞEKİL 20-6

Çeşitli patolojik koşullarda kalp debisi. Parantez içindeki sayılar herbir durumdaki incelenen hasta sayısını vermektedir. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

viskozitesidir. Diğeri dokulara oksijen dağıtımının azalmasının neden olduğu lokal vazodilatasyondur. Bunun sonucu olarak kalp debisi büyük oranda artar.

Toplam perifer direncini kronik olarak azaltan diğer bütün faktörler de kalp debisini arttırır.

Düşük Kalp Debisi

Şekil 20-6'nın sağ tarafında anormal düşük kalp debisine neden olan birkaç durum görülmektedir. Bu durumlar iki gruba ayrılır: (1) kalbin pompa etkinliğinin çok azalmasına ve (2) venöz dönüşün çok azalmasına neden olan anormallikler.

Kardiyak Faktörlerin Neden Olduğu Kalp Debisi Azalması. Herhangi bir sebeple kalp şiddetli hasar gördüğü zaman, kalbin sınırlı pompalama düzeyi dokular için uygun kan akımı ihtiyacının altına düşebilir.(1) *Şiddetli koroner kan damarı tıkanıklığı ve takiben miyokard infarktüsü*, (2) *ağır kalp kapak hastalığı*, (3) *miyokardit*, (4) *kalp tamponadı* ve (5) *kardiyak metabolik bozukluklar* buna birkaç örnektir. Bunlardan düşük kalp debisiyle sonuçlanmış birkaç tanesinin etkisi Şekil 20-6'da sağda gösterilmektedir.

Kalp debisi vücudun her tarafındaki dokular beslenme eksikliği çekmeye başlayacak kadar aşağıya düştüğü zaman bu duruma *kardiyak şok* denir. Bu konu Bölüm 22'de kalp yetmezliği ile ilgili olarak daha geniş tartışılmıştır.

Kalp Dışı Perifer Faktörlerinin Neden Olduğu Kalp Debisi Azalması - Azalmış Venöz Dönüş. Venöz dönüşü etkileyen herhangi bir olay kalp debisinde de azalmaya neden olabilir. Bu faktörlerin bazıları şunlardır:

1. *Kan hacminin azalması.* Kalp debisinde azalmaya neden olan en yaygın kalp dışı perifer faktörü kan hacminin azalmasıdır ve en sık kanama sonucunda ortaya çıkar. Bu durumun kalp debisini neden azalttığı açıktır: Kan kaybı, damar sisteminin doluluğunu, perifer damarlarda kanın kalbe geri dönmesi için yeterince yüksek perifer vasküler basıncı yaratmaya yeterli kan kalmayacak düzeye kadar azaltır.
2. *Akut venöz genişleme.* Bazı durumlarda perifer venler akut olarak genişlerler. Bu, en sık sempatik sinir sistemi aniden inaktive olduğu zaman ortaya çıkar. Örneğin bayılma, çoğu kez sempatik sinir sistemi aktivitesinin, birden kaybolmasına bağlı olarak periferdeki kapasite damarlarının özellikle venlerin belirgin genişlemesi sonucu meydana gelir. Bu da vasküler sistemin doluş basıncını düşürür, çünkü kan hacmi bu gevşemiş periferdeki kan damarlarında artık yeterli basınç oluşturamaz. Sonuç olarak kan damarlarda "göllenir" ve artık kalbe dönemez.
3. *Büyük venlerin tıkanması.* Nadiren, kalbe kan getiren büyük venler obstrüksiyona uğrar, böylece perifer damarlardaki kan kalbe dönemez. Buna bağlı olarak da kalp debisi belirgin şekilde düşer.
4. *Azalmış doku kitlesi, özellikle de azalmış iskelet kası kitlesi.* Normal olarak yaşlanmayla veya uzun süre fiziksel aktivite yapmamaya bağlı olarak iskelet kaslarının hacminde bir azalma bulunur. Bu da toplam oksijen tüketimini ve kasların ihtiyacı olan kan akımını azaltarak iskelet kası kan akımının ve kalp debisinin düşmesine yol açar.

Eğer kalp debisi dokulara yeterli besin sağlayacak düzeyin altına düşerse, düşük kalp debisinin sebebinin perifere veya kalbe ait bir faktör olup olmadığına bakılmaksızın kişinin dolaşım şokuna uğradığı söylenir. Bu durum birkaç dakika ile birkaç saat içerisinde öldürücü olabilir. Bölüm 24'de ayrıntılı olarak tartışılan *dolaşım şoku*, böylesine önemli bir klinik sorundur.

Kalp Debisi Düzenlenmesinin Daha Nicel Analizi

Kalp debisi düzenlenmesiyle ilgili buraya kadarki tartışmamız, kalp debisini en basit koşullarda kontrol eden faktörleri anlamaya yeterlidir. Bununla beraber şiddetli egzersiz, kalp yetmezliği ve dolaşım şoku gibi özellikle stresli durumlardaki kalp debisi düzenlenmesini anlamak için, ileriki bölümlerde daha karmaşık nicel analizler verilmiştir.

Daha nicel analiz yapabilmek için kalp debisi düzenlenmesiyle ilgili iki temel faktörü ayrı ayrı incelemek gerekir: (1) *kalp debisi eğrisiyle* gösterilmiş olan kalbin pompalama yeteneği ve (2) *venöz dönüş eğrisiyle* gösterilmiş olan, kalbe venlerden kan akışını etkileyen perifere ait faktörler. Böylece bu eğriler, aynı anda kalp debisini, venöz dönüşü ve sağ atriyum basıncını belirlemek için birbirlerini nasıl etkilediklerini göstermek amacıyla nicel şekilde biraraya getirilebilir.

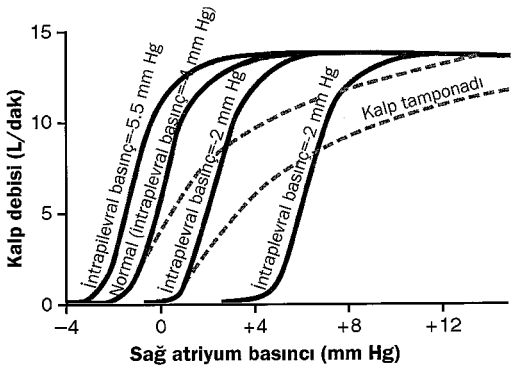
Nicel Analizlerde Kullanılan Kalp Debisi Eğrileri

Kalbin pompa etkinliğini nicel olarak açıklamak için kullanılan kalp debisi eğrilerinin bazıları, Şekil 20-4'de zaten gösterilmiştir. Bununla beraber, gelecek konuda açıklandığı gibi, kalbin dışındaki dış basınç değişikliklerinin kalp debisi üzerinde oluşturduğu etkileri göstermek için ek olarak bir grup eğri gerekir.

Kalbin Dışındaki Dış Basıncın Kalp Debisi Eğrileri Üzerine Etkisi. Şekil 20-7 dış kalp basıncındaki değişikliklerin kalp debisi eğrisi üzerindeki etkisini göstermektedir. Normal dış basınç, -4 mm Hg'lık normal intraplevral basınca (göğüs boşluğundaki basınç) eşittir. Şekilde intraplevral basıncın -2 mm Hg'ya çıkmasının tüm kalp debisi eğrisini aynı miktarda sağa kaydırdığına dikkat ediniz. Kalbin dışındaki artmış basıncı yenmek için kalp odacıklarını kanla doldurmak üzere sağ atriyum basıncında 2 mm Hg fazlalığa ihtiyaç olduğu için bu kayma meydana gelir. Aynı şekilde intraplevral basıncın +2 mm Hg'ya çıkması da sağ atriyum basıncını normal değeri olan -4 mm Hg'dan 6 mm Hg'ya getiren, böylece tüm kalp debisi eğrisini 6 mm Hg sağa kaydıran bir artışı gerektirir.

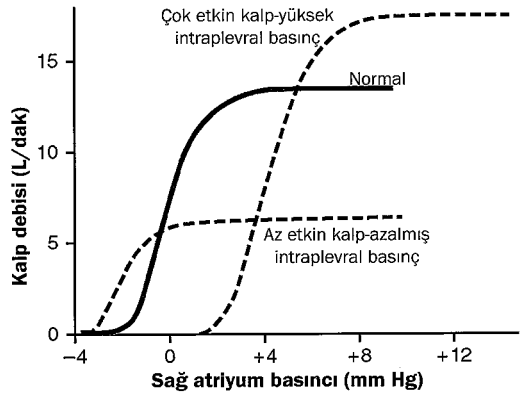
İntraplevral basıncı değiştirebilen ve bu suretle kalp debisi eğrisinde kaymaya neden olan faktörlerin bazıları şunlardır:

1. *Solunum sırasında intraplevral basıncın döngüsel değişiklikleri*, bu değişiklikler normal solunum esnasında ±2 mm Hg iken zorlu solunum esnasında ±50 mm Hg kadar büyük olabilir.



ŞEKİL 20-7

Çeşitli intraplevral basınç düzeylerinde ve çeşitli kalp tamponadı derecelerinde kalp debisi eğrileri. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)



ŞEKİL 20-8

Kalp debisi eğrilerinde iki ana kalıbın birleşimi. Şekilde hem kalp dışındaki basınçta hem de kalbin pompa etkinliğinde oluşan değişikliklerin etkisi görülmektedir. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

2. *Negatif basınca karşı solunum*, eğriyi daha negatif sağ atriyum basıncına (sola) kaydırır.
3. *Pozitif basınçlı solunum*, eğriyi sağa kaydırır.
4. *Göğüs kafesinin açılması*, intraplevral basıncı 0 mm Hg'ya çıkartarak kalp debisi eğrisini 4 mm Hg sağa kaydırır.
5. *Kalp tamponadı*, büyük miktarda sıvının kalbin çevresindeki perikard boşluğunda birikmesi sonucunda dış kalp basıncının artması ve eğrinin sağa kayması anlamına gelir. Şekil 20-7'de kalp tamponadının eğrinin üst bölümlerini alt bölümlerinden daha fazla sağa kaydırdığına dikkat ediniz, çünkü yüksek kalp debisi sırasında kalp boşlukları daha yüksek hacimlerle dolduğu için dış "tamponad" basıncı daha yüksek değerlere ulaşır.

Kalp Debisi Eğrilerinin Farklı Kalıplarının Birleşimi. Şekil 20-8, sonuçta oluşan kalp debisi eğrisinin, (a) dış kalp basıncında ve (b) kalbin pompa etkinliğinde eşzamanlı değişikliklerin bir sonucu olarak değişebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, kalbin pompalama yeteneği kadar dış basınca ne olduğu da bilinirse, tek bir kalp debi eğrisiyle kalbin anlık kan pompalama yeteneği ifade edilebilir.

Venöz Dönüş Eğrileri

Kalp düzenlenmesinin tam analizinin başarılabilmesi için önce tüm sistemik dolaşım gözden geçirilmelidir. Sistemik dolaşımın işlevini analiz etmek içinse, önce kalp ve akciğeri hayvanın dolaşımından ayırarak yerlerine bir pompa ve yapay oksijenlendirme sistemi koyarız. Bundan sonra çeşitli dolaşım durumlarında sistemik dolaşımın nasıl çalıştığını belirlemek için kan hacmi, damar direnci ve sağ atriyumdaki santral venöz basınç gibi farklı faktörler değiştirilir. Bu çalışmalarda sistemik dolaşımdan kalbe dönüşü etkileyen üç temel faktör tespit edilebilir. Bunlar aşağıdadır:

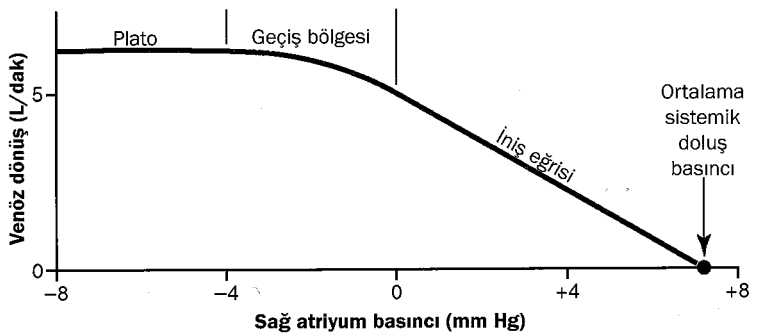
1. *Sağ atriyum basıncı* venlerde geriye doğru bir güç oluşturarak kanın venlerden sağ atriyuma akışını engeller.
2. Sistemik dolaşımın doluş derecesi (*ortalama sistemik doluş basıncıyla* ölçülür) sistemik kanı kalbe yönelten güçtür (bütün kan akımı durdurulduğu zaman sistemik dolaşımın herhangi bir yerinde ölçülen basınçtır -bunu daha sonra ayrıntılı olarak tartışacağız).
3. Perifer damarları ve sağ atriyum arasında *kan akımına direnç.*

Gelecek konuda açıklayacağımız gibi, bütün bu faktörler nicel olarak *venöz dönüş eğrisiyle* ifade edilebilir.

Normal Venöz Dönüş Eğrisi

Kalp debisi eğrisinin, kalp tarafından pompalanan kanın sağ atriyum basıncıyla ilişkisini göstermesine benzer şekilde, *venöz dönüş eğrisi* de venöz dönüşün, yani farklı *sağ atriyum basınçlarında* sistemik dolaşımdan kalbe venöz kan akışının sağ atriyum basıncıyla ilişkisini gösterir.

Şekil 20-9'daki eğri *normal* venöz dönüş eğrisidir. Bu eğri, kalbin pompalama kapasitesi azaldığı ve sağ atriyum basıncında artışa neden olduğu zaman, artan atriyal basıncın sistemik dolaşımın venlerindeki geriye doğru etkisiyle, kalbe venöz kan dönüşünün azaldığını gösterir. Eğer *bütün sinirsel dolaşım reflekslerinin etkileri engellenirse*, sağ atriyum basıncı yaklaşık 7 mm Hg'ya çıktığı zaman venöz dönüş sıfıra iner. Sistemik dolaşım genişleyebilen bir torba gibi olduğu için, sağ atriyum basıncındaki hafif artışın venöz dönüşte şiddetli düşmeye neden olması gibi, sağ atriyumun gerisindeki basınç artışı da kanın kalbe dönmek yerine bu torbada depolanmasına neden olur.



ŞEKİL 20-9

Normal *venöz dönüş eğrisi.* Sağ atriyum basıncı atmosfer basıncının altına düştüğü zaman göğüse giren büyük venlerin *kollabe* olması, platoya neden olur. Sağ atriyum basıncı ortalama sistemik doluş basıncına eşit olacak kadar yükseldiği zaman, venöz dönüşün sıfır olduğuna dikkat ediniz.

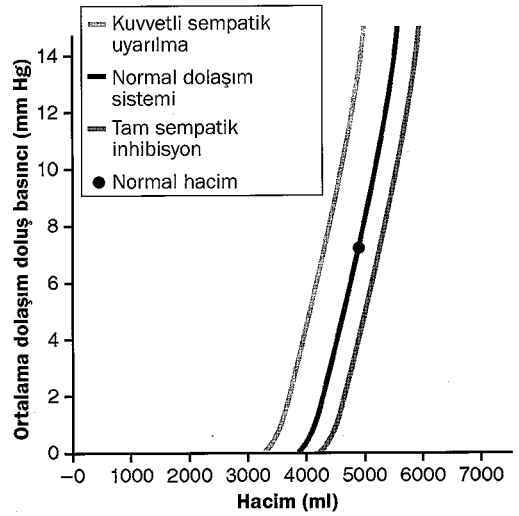
Sağ atriyum basıncının artarak venöz göllenmeye neden olmasıyla beraber, azalmış venöz dönüş sebebiyle kalbin pompalaması da sıfıra yaklaşır. Sistemik dolaşımdaki tüm akım durduğu zaman, arteryel basınç ve venöz basıncın her ikisi de, *ortalama sistemik doluş basıncı (Psf)* olan 7 mm Hg'da dengeye gelir.

Büyük Venlerdeki Kollaps Nedeniyle Negatif Atriyum Basınçlarında Venöz Dönüş Eğrisinde Oluşan Plato. Sağ atriyum basıncı sıfırın *altına* –atmosfer basıncının altı-düştüğü zaman venöz dönüşteki hızlı artış hemen hemen kesilir. Ve sağ atriyum basıncı yaklaşık -2 mm Hg'ya indiği anda venöz dönüş plato düzeyine ulaşır. Sağ atriyum basıncı -20, -50 mm Hg'ya hatta fazlasına düşse bile bu plato düzeyinde kalır. Bu plato, *göğüse giren venlerin* kollapsına bağlıdır. Sağ atriyumdaki negatif basınç ven çeperlerini göğüse girdikleri yerde sürekli olarak kollabe ederek, periferdeki venlerden ilave kan akışını önler. Bunun sonucunda, sağ atriyumdaki çok negatif basınçlar bile venöz dönüşü, normal atriyum basıncı olan 0 mm Hg'da mevcut olan venöz dönüşün üzerine anlamlı şekilde çıkartamaz.

Ortalama Dolaşım Doluş Basıncı, Ortalama Sistemik Doluş Basıncı ve Bunların Venöz Dönüşe Etkileri

Kalbin ventriküler fibrilasyonuna neden olan elektrikle şoklanma veya başka herhangi bir nedenle kalbin kan pompalaması durduğu zaman, dolaşımın her yerinde kan akımı birkaç saniye içinde kesilir. Kan akımı olmayınca, dolaşımın her yerindeki basınçlar eşitlenir. Bu dengelenmiş basınç düzeyine, *ortalama dolaşım doluş basıncı* denir.

Ortalama Dolaşım Doluş Basıncına Kan Hacminin Etkisi. Dolaşımdaki kan hacmi ne kadar fazlaysa ortalama dolaşım doluş basıncı da o kadar büyüktür, çünkü fazla kan hacmi damarların çeperini germektedir. Şekil 20-10'daki *kırmızı eğri*, farklı düzeylerdeki kan hacimlerinin ortalama dolaşım doluş basıncı üzerindeki normal etkilerini yaklaşık olarak göstermektedir. Kan hacmi yaklaşık 4000 mililitre iken ortalama dolaşım doluş basıncının sıfıra yaklaştığına dikkat ediniz, çünkü bu dolaşımın "germeyen hacmi" dir; fakat kan hacmi 5000 mililitre olduğunda doluş basıncı normal değeri olan 7 mm Hg'dadır. Benzer şekilde daha da yüksek kan hacimlerinde, ortalama dolaşım doluş basıncı hemen hemen doğrusal şekilde artar.



ŞEKİL 20-10

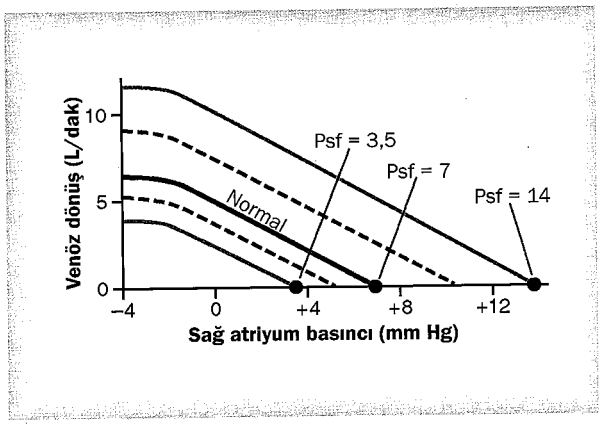
Toplam kan hacmindeki değişikliklerin ortalama sistemik doluş basıncına etkisi (Yani tüm dolaşım sisteminin "hacim-basınç eğrileri"). Bu eğriler kuvvetli sempatik uyarının ve tam sempatik inhibisyonun etkilerini de göstermektedir.

Dolaşımın Sempatik Sinirler ile Uyarılmasının Ortalama Dolaşım Doluş Basıncına Etkisi. Şekil 20-10'daki *yeşil eğri* ve *mavi eğri*, sırasıyla yüksek ve düşük düzeydeki sempatik sinir aktivitesinin ortalama dolaşım doluş basıncına etkilerini göstermektedir. Güçlü sempatik uyarı hem bütün sistemik kan damarlarını hem de büyük pulmoner kan damarlarını ve hatta kalbin odacıklarını daraltır. Bundan dolayı sistemin kapasitesi azalarak herhangi bir kan hacmindeki ortalama dolaşım doluş basıncı artar. Normal kan hacminde, maksimum bir sempatik uyarı ortalama dolaşım doluş basıncını 7 mm Hg'dan bu değerin yaklaşık 2,5 katına veya 17 mm Hg'ya çıkarır.

Tersine, sempatik sinir sisteminin tam inhibisyonu, hem kan damarlarını hem de kalbi gevşeterek, ortalama dolaşım doluş basıncını normal değeri olan 7 mm Hg'dan yaklaşık 4 mm Hg'ya düşürür. Şekil 20-10'dan ayrılmadan önce, özellikle eğrilerin ne kadar dik olduğuna dikkat ediniz. Bu dik eğim, ortalama dolaşım doluş basıncının kan hacmindeki hafif değişikliklerden veya farklı sempatik aktivite düzeylerinin sistemin kapasitesinde oluşturduğu hafif değişikliklerden bile ne derece etkilenebileceğinin bir göstergesidir.

Ortalama Sistemik Doluş Basıncı ve Bunun Ortalama Dolaşım Doluş Basıncıyla İlişkisi. *Ortalama sistemik doluş basıncı*, yani Psf, ortalama dolaşım doluş basıncından hafifçe farklıdır. Büyük kan damarları kalpte klemplenerek kan akımı durdurulduktan sonra *sistemik dolaşımın* her yerinde ölçülen basınç ortalama sistemik doluş basıncıdır, böylece sistemik dolaşımdaki basınçlar pulmoner dolaşımdaki basınçlardan bağımsız olarak ölçülebilir. Canlı hayvanda ölçülmesi hemen hemen imkansız olmasına rağmen, ortalama sistemik basınç, venöz dönüşün belirlenmesi için önemli bir basınçtır. *Bununla beraber ortalama sistemik doluş basıncı, ortalama dolaşım doluş basıncına hemen hemen daima yaklaşık olarak eşittir*, çünkü pulmoner dolaşım sistemik dolaşımın sekizde birinden daha az kapasitansa ve yaklaşık olarak kan hacminin yalnızca onda birine sahiptir.

Ortalama Sistemik Doluş Basıncındaki Değişikliklerin Venöz Dönüş Eğrisine Etkisi. Şekil 20-11, ortalama sistemik doluş basıncında (Psf) artış veya azalmanın venöz dönüş eğrisi üzerindeki etkilerini göstermektedir. Şekil 20-11'de, ortalama sistemik doluş basıncının normalde 7 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Böylece ortalama sistemik doluş basıncı, şeklin üstündeki eğri için 14 mm Hg'ya yükselmiş ve altındaki eğri için 3,5 mm Hg'ya düşmüştür. Bu eğriler, ortalama sistemik dolaşım basıncı ne kadar büyükse (ki bu durum kanla dolu olan dolaşım sisteminin "gerginliğinin" de fazla olması anlamına gelir), venöz dönüş eğrisinin de o kadar çok yukarıya ve sağa kayacağını göstermektedir. Tersine ortalama sistemik doluş basıncının azalması eğriyi *aşağıya* ve *sola kaydırır*.



ŞEKİL 20-11

Venöz dönüş eğrileri. Şekilde ortalama sistemik doluş basıncı (Psf) 7 mm Hg olduğu zaman kaydedilen normal eğri ile, Psf'nin 3,5-14 mm Hg arasında değişmesinin bu eğri üzerindeki etkileri görülmektedir. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

Başka bir deyişle sistem ne kadar fazla doluysa kanın kalbe akışı da o kadar kolaydır. Doluluk ne kadar azsa kanın kalbe akması o kadar zordur.

"Venöz Dönüş İçin Basınç Farkı"-Bu Sıfır Olduğu Zaman Venöz Dönüş Yoktur. Sağ atriyum basıncı yükselerek ortalama sistemik doluş basıncına eşit olduğu zaman, periferdeki damarlarla sağ atriyum arasında artık basınç farkı kalmaz. Sonuç olarak artık periferdeki damarlardan sağ atriyuma kan akımı yoktur. Bununla birlikte, Şekil 20-11'deki venöz dönüş eğrilerinden herhangi birini inceleyerek görebileceğiniz gibi, sağ atriyum basıncı giderek ortalama sistemik doluş basıncının altına düştüğü zaman, kalbe kan akımı bununla orantılı bir şekilde artar. Bu demektir ki, *ortalama sistemik doluş basıncı ile sağ atriyum basıncı arasındaki fark ne kadar büyükse, venöz dönüş de o kadar büyük olur*. Bu nedenle, bu iki basınç arasındaki farka *venöz dönüş için basınç gradyanı* denir.

Venöz Dönüşe Direnç

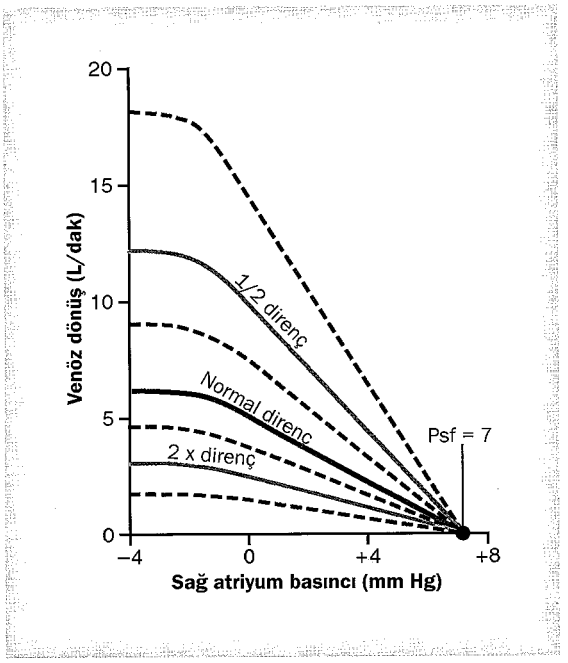
Ortalama sistemik doluş basıncının venöz kanı periferden kalbe doğru iten bir basıncı ifade etmesine benzer şekilde, bu venöz kan akımına karşı direnç de mevcuttur. Bu dirence *venöz dönüşe direnç* denir. Bir kısmı da arteriyol ve küçük arterlerde meydana gelmekle beraber, venöz dönüşe direncin büyük bölümü venlerde oluşur.

Venlerdeki direnç venöz dönüşe direncin belirlenmesinde neden bu derece önemlidir? Bunun yanıtı, venlerdeki direnç arttığı zaman, başlıca venlerin kendisinde olmak üzere kanın göllenmeye başlamasıdır. Fakat venöz basınç çok az artar, çünkü venler kolayca genişleyebilmektedir. Bundan dolayı, venöz basınçtaki bu artış direnci yenmek için etkin değildir ve sağ atriyuma kan akışı şiddetli bir şekilde azalır. Tersine arteriyol ve küçük arterlerdeki direnç arttığı zaman kan, venlerin yalnızca 1/30'u kadar kapasitansa sahip arterlerde birikmektedir. Bundan dolayı, kanın arterlerde hafifçe birikmesi dahi basıncı çok artırır - venlerdekinin 30 katı - ve bu yüksek basınç dirençteki artışın büyük bir bölümünü yener. Matematiksel olarak, "venöz dönüşe direncin" yaklaşık üçte ikisini venlerdeki direncin, ve yaklaşık üçte birini küçük arter ve arteriyollerdeki direncin belirlediği tespit edilmiştir.

Venöz dönüş aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

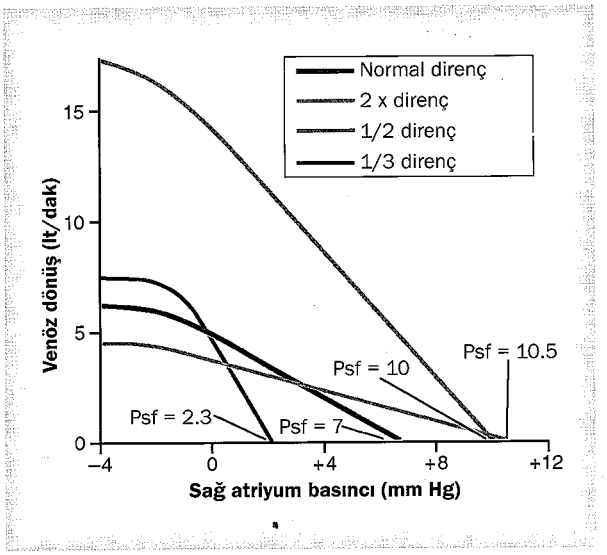
$$VR = \frac{Psf - PRA}{RVR}$$

Burada VR venöz dönüş, Psf ortalama sistemik doluş basıncı, PRA sağ atriyum basıncı ve RVR venöz dönüşe direnci temsil etmektedir. Bunların sağlıklı erişkin bir insandaki değerleri: venöz dönüş 5 L/dak, ortalama sistemik doluş basıncı 7 mm Hg, sağ atriyum basıncı 0 mm Hg ve venöz dönüşe direnç, kan akımının litresi başına 1.4 mm Hg'dır.



ŞEKİL 20-12

Venöz dönüş eğrileri. Şekilde "venöz dönüşe direnç" değişikliklerinin etkileri görülmektedir. Psf, ortalama sistemik doluş basıncı. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)



ŞEKİL 20-13

Venöz dönüş eğrilerindeki temel kalıpların birleşimi. Şekilde ortalama sistemik doluş basıncı (Psf) ile "venöz dönüşe direnç"teki eşzamanlı değişikliklerin etkileri görülmektedir. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

Venöz Dönüşe Direncin Venöz Dönüş Eğrisi Üzerine Etkisi. Şekil 20-12, farklı venöz dönüşe direnç düzeylerinin venöz dönüş eğrisi üzerindeki etkilerini göstermektedir. Görüldüğü gibi, bu direncin normalin yarısına *inmesi* kan akımını iki katına çıkartır ve bu nedenle *eğri iki kat eğimle yukarıya kayar*. Tersine, direncin normalin iki katına çıkması, *eğriyi yarı eğimle aşağıya kaydırır*.

Sağ atriyum basıncı ortalama sistemik doluş basıncına eşit olacak kadar arttığı zaman, tüm venöz dönüşe direnç düzeylerinde venöz dönüşün sıfıra eşit hale geldiğine de dikkat ediniz, çünkü kanın akmasını sağlayacak basınç farkı olmadığı zaman dolaşımdaki direncin ne olduğu önemli değildir; akım hala sıfırdır. Bundan dolayı, *kalpte ne kadar yetmezlik olduğuna bakmaksızın, sağ atriyum basıncının ulaşabileceği en yüksek basınç*, ortalama sistemik doluş basıncına eşittir.

Venöz Dönüş Eğrisi Kalıplarının Birleşimi. Şekil 20-13, ortalama sistemik basınçtaki (Psf) ve venöz dönüşe dirençteki eşzamanlı değişikliklerin venöz dönüş eğrisi üzerinde yaptığı etkileri, her iki faktörün eş zamanlı çalışabileceğini göstermektedir.

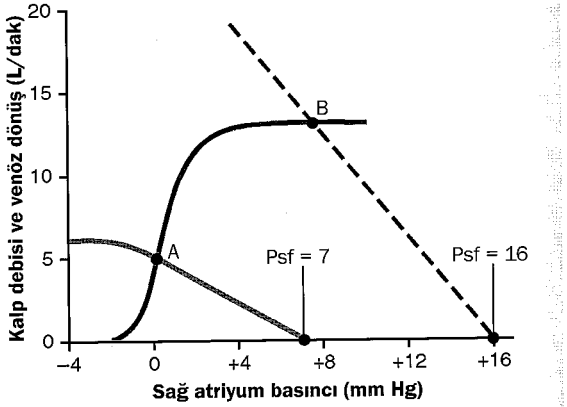
Eş zamanlı Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Eğrilerinin Kullanılmasıyla Kalp Debisinin ve Sağ Atriyum Basıncının Analizi

Dolaşımın bütününde, kalp ve sistemik dolaşım beraber çalışmak zorundadır. Buna göre (1) sistemik dolaşımdan gelen venöz dönüş, kalp debisine eşit olmalıdır ve (2) sağ atriyum basıncı, kalp ve sistemik dolaşımın her ikisi için de aynıdır.

Bundan dolayı kalp debisi ve sağ atriyum basıncı şu şekilde belirlenebilir: (1) Kalbin her an için pompalama yeteneği tespit edilir ve bu kalp debisi eğrisi şeklinde gösterilir; (2) sistemik dolaşımdan kalbe kan akışının durumu her an tespit edilir ve bu venöz dönüş eğrisi şeklinde gösterilir; ve (3) Şekil 20-14'de görüldüğü gibi bu iki eğri birbiriyle "eşitlenir".

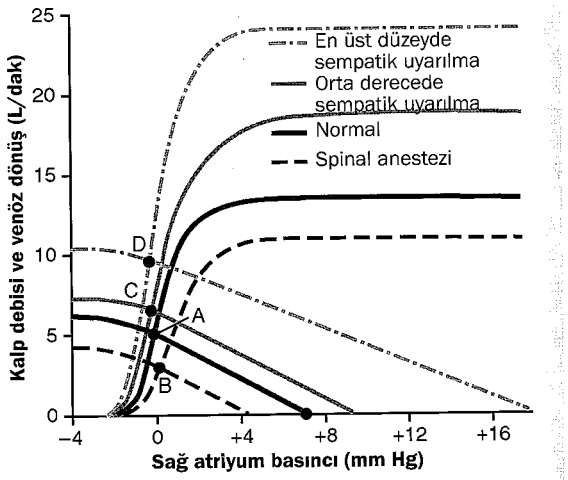
Şekildeki iki eğri *normal kalp debisi eğrisini* (kırmızı çizgi) ve *normal venöz dönüş eğrisini* (mavi çizgi) temsil etmektedir. Çizimde venöz dönüşün kalp debisine eşit olduğu yalnızca bir nokta (A noktası) vardır ve bu noktada sağ atriyum basıncı, kalp ve sistemik dolaşımın her ikisi için de aynıdır. Bu nedenle, normal dolaşımda sağ atriyum basıncı, kalp debisi ve venöz dönüşün hepsi, *denge noktası* denen A noktası tarafından temsil edilmekte olup, bu noktada normal kalp debisi dakikada 5 litre ve sağ atriyum basıncı 0 mm Hg olarak verilir.

Kan Hacmi Artmasının Kalp Debisi Üzerine Etkisi. Kan hacminin ani olarak yaklaşık yüzde 20 artması, kalp debisini normalin yaklaşık 2,5-3 katına çıkarır. Bu etkinin analizi Şekil 20-14'de gösterilmiştir. Büyük miktarda fazladan kan infüzyonu yapıldığı anda, sistemin artmış doluluğu ortalama sistemik doluş basıncını (Psf) 16 mm Hg'ya yükselterek venöz dönüş eğrisini sağa kaydırır. Aynı anda artmış kan hacmi damarları genişleterek direnci azaltır ve venöz dönüşe direncin azalmasıyla eğri yukarıya doğru döner. Bu iki etkinin bir sonucu olarak



ŞEKİL 20-14

Kesiksiz çizgiler, kalp debisi (kırmızı çizgi) ve venöz dönüş (mavi çizgi) eğrileri normal olduğu zamandaki kalp debisi ve sağ atriyum basıncının analizini göstermektedir. Kan hacminin yüzde yirmisine eşit bir kan transfüzyonu, venöz dönüş eğrisinin kesikli çizgilerle gösterilen şekle dönüşmesine neden olur. Bunun sonucunda kalp debisi ve sağ atriyum basıncı A noktasından B noktasına kayar. Psf ortalama sistemik doluş basıncıdır.



ŞEKİL 20-15

Kalp debisi üzerine (1) orta derecede sempatik uyarılma (A noktasından C noktasına), (2) en üst düzeyde sempatik uyarılma (D noktası) ve (3) tam spinal anestezinin neden olduğu sempatik inhibisyon (B noktası) etkilerinin analizi. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

Şekil 20-14'deki venöz dönüş eğrisi sağa kayar. Bu yeni eğri, kalp debisi ve venöz dönüşün 2,5-3 kat arttığını ve sağ atriyum basıncının +8 mm Hg'ya çıktığını gösteren B noktasında, kalp debisi eğrisine eşit olmaktadır.

Kan Hacmi Artışına Yanıt Olarak Başlayan İleri Kompanse Edici Etkiler. Artmış kan hacminin neden olduğu kalp debisi artışı sadece birkaç dakika sürer, çünkü bazı kompanse edici etkiler hemen o anda oluşmaya başlar: (1) Artmış kalp debisi *kapiller basıncı yükseltir*, böylece sıvı kapillerlerden doku aralarına sızmaya başlayarak kan hacmini normale çevirir. (2) Venlerdeki basınç artışı, stres-gevşeme mekanizmasıyla venlerin giderek genişlemesine yol açar, özellikle karaciğer ve dalak gibi venöz kan depolarının genişlemesi neticesinde, ortalama sistemik basınç azalır. (3) Periferdeki dokuların aşırı kan akımı, otoregülasyonla perifer direncinin artmasına neden olarak, venöz dönüşe direnci yükseltir. Bu faktörler, ortalama sistemik doluş basıncının normale dönmesine ve sistemik dolaşımdaki direnç damarlarının daralmasına neden olur. Böylece 10-40 dakikalık bir sürede kalp debisi kademeli bir şekilde normale yakın bir değere döner.

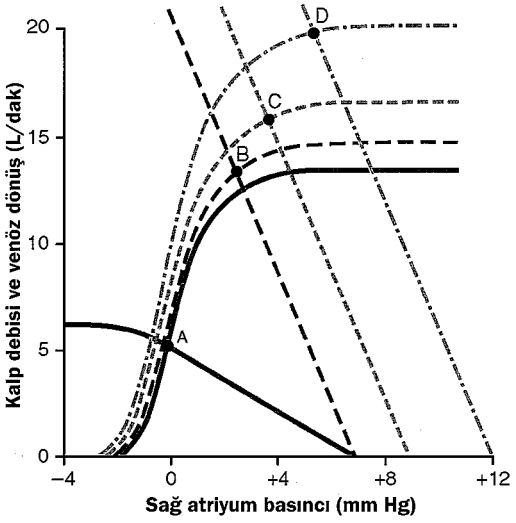
Sempatik Uyarının Kalp Debisine Etkisi. Sempatik uyarı kalp ve sistemik dolaşımın her ikisini de etkiler: (1) *Kalbi daha kuvvetli bir pompa yapar.* (2) Sistemik dolaşımda, periferdeki damarların *-özellikle venlerin- kasılmasıyla ortalama sistemik doluş basıncını yükseltir* ve *venöz dönüşe direnci artırır.*

Şekil 20-15'te, normal kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri gösterilmektedir; bu iki eğrinin birbirine eşitlendikleri A noktasında normal venöz dönüş ve kalp debisi 5 L/dak ve sağ atriyum basıncı 0 mm Hg'dır. Şekilde en üst düzeydeki sempatik uyarının (yeşil eğriler) ortalama sistemik doluş basıncını 17 mm Hg'ya yükseltiğine (venöz dönüş eğrisinin sıfır venöz dönüş seviyesine ulaştığı nokta ile gösterilmiştir) dikkat ediniz. Sempatik stimülasyon kalbin pompa etkinliğini de yaklaşık yüzde 100 artırmaktadır. Sonuç olarak kalp debisi, A denge noktasındaki normal değerinden D denge noktasındaki normalin iki katına çıkar - ve henüz *sağ atriyum basıncı hemen hemen hiç değişmemiştir.* Böylece, farklı derecelerdeki sempatik uyarı, saniyeler veya dakikalar içinde diğer kompanse edici etkiler oluşuncaya kadar *kısa bir süre için* kalp debisini normalin iki katına çıkarır.

Sempatik İnhibisyonun Kalp Debisine Etkisi. Sempatik sinir sistemi, *tam spinal anesteziyle* veya sinir sinyallerinin otonom gangliyonlara geçişini bloke eden *heksametonyum* gibi bazı ilaçların kullanılmasıyla bloke edilebilir. Şekil 20-15'de en alttaki eğriler, tam spinal anestezinin neden olduğu sempatik inhibisyonun etkisini göstermektedir. Buna göre (1) *ortalama sistemik doluş basıncı yaklaşık 4 mm Hg'ya düşer* ve (2) *kalbin pompa olarak etkinliği normalin yaklaşık yüzde 80'ine iner.* Kalp debisi A noktasından B noktasına, normalin yaklaşık yüzde 60'ına düşmüştür.

Büyük Bir Arteryovenöz Fistül Açılmasının Etkisi. Şekil 20-16, büyük bir arteryovenöz fistül açıldıktan sonra oluşan dolaşım değişikliklerinin çeşitli kademelerini göstermektedir. Buradaki fistül doğrudan büyük bir arterle büyük bir ven arasında açılmıştır.

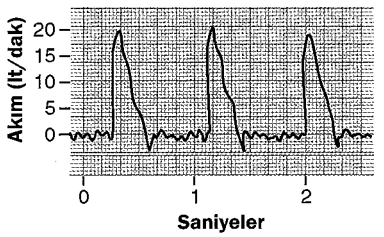
1. A noktasında kesişen kırmızı renkli iki eğri normal durumu göstermektedir.



ŞEKİL 20-16

Bir insanda aniden açılan büyük bir arteryovenöz (AV) fistül sonrasında, kalp debisi ve sağ atriyum basıncında ardarda oluşan değişikliklerin analizi. Analizin kademeleri denge noktalarıyla gösterilmiştir; A, normal durum; B, AV fistülün açılmasının hemen sonra; C, sempatik reflekslerin aktive olmasından 1 dakika sonra; ve D, kan hacminin artmasından ve kalbin hipertrofi olmaya başlamasından birkaç hafta sonra. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1973.)

2. B noktasında kesişen eğriler, *büyük fistülün açılmasından hemen sonraki* dolaşım durumunu göstermektedir. Başlıca etkiler (1) kanın hemen hemen hiç engelle karşılaşmadan büyük arterden venöz sisteme doğrudan akmasına izin verildiği zaman, periferdeki dolaşımın direnç elementlerinin çoğu atlanarak, *venöz dönüşe direncin büyük oranda* azalması nedeniyle, venöz dönüş eğrisinin aniden ve dik bir eğimle yukarıya doğru dönmesi ve (2) açılan fistül, periferdeki direnci azalttığı ve kalbin karşısındaki kolayca yenebileceği *arteryel basıncı akut olarak düşürdüğü için kalp debisi eğrisinin* seviyesinde hafif bir artış olmasıdır. B noktasıyla temsil edilen net sonuç, *kalp debisinin 5 L/dak'dan 13 L/dak'ya çıkması ve sağ atriyum basıncında yaklaşık +3 mm Hg'lık artış olmasıdır.*
3. C noktası sempatik sinir reflekslerinin arteryel basıncı hemen hemen normale çevirdiği, yaklaşık 1 dakika sonraki etkileri ve bu reflekslerin neden olduğu diğer iki etkiyi göstermektedir: (1) ortalama sistemik doluş basıncının 7 mm Hg'dan 9 mm Hg'ya çıkması (tüm arter ve venlerin daralması nedeniyle) neticesinde venöz dönüş eğrisinin 2 mm Hg sağa kayması ve (2) kalbin sempatik sinirlerle uyarılması nedeniyle, kalp debisi eğrisinin daha da yükselmesi. Bu durumda kalp debisi hemen hemen 16 L/dak'ya ve sağ atriyum basıncı yaklaşık 4 mm Hg'ya yükselir.



ŞEKİL 20-17

Aort kökünden elektromanyetik akımölçer kullanılarak kaydedilen nabızlı kan akımı.

4. D noktası birkaç hafta sonraki etkiyi göstermektedir. Bu zaman süresince, hem arteryel basınçtaki hafif azalmaya, hem de sempatik uyarılmaya bağlı olarak böbreklerin idrar atımını azaltması sonucu kan hacmi artmıştır. Bu durumda ortalama sistemik doluş basıncı 12 mm Hg'ya çıkarak venöz dönüş eğrisini 3 mm Hg daha sağa kaydırır. Kalbin iş yükünün uzun süre artması da, kalp kasında hafif bir hipertrofiye yol açarak, kalp debisi eğrisini daha fazla yükseltir. Bundan dolayı şimdi D noktası, hemen hemen 20 L/dak'lık kalp debisini ve yaklaşık 6 mm Hg'lık sağ atriyum basıncını göstermektedir.

Kalp Debisi Düzenlenmesinin Diğer Değerlendirmeleri. Kalp debisinin egzersiz sırasındaki düzenlenmesine ait değerlendirme Bölüm 21'de sunulmuş ve kalp debisinin konjestif kalp yetmezliğinin çeşitli evrelerinde düzenlenmesine ait değerlendirmeler Bölüm 22'de gösterilmiştir.

Kalp Debisini Ölçme Yöntemleri

Hayvan deneylerinde aort, pulmoner arter veya kalbe giren büyük venlere kanül yerleştirilebilir ve herhangi bir tipteki akımölçer kullanılarak kalp debisi ölçülebilir. Aort veya pulmoner arterin üzerine kalp debisini ölçmek için elektromanyetik veya ultrasonik akımölçerler de yerleştirilebilir.

İnsanlarda kalp debisi nadir durumlar dışında cerrahi işlem gerektirmeyen dolaylı yöntemlerle ölçülür. Yaygın olarak kullanılan bu yöntemlerden ikisi, *oksijen Fick yöntemi ve indikatör seyreltme yöntemidir.*

Elektromanyetik veya Ultrasonik Akım ölçerler ile Ölçülen Nabızlı Kalp Debisi

Şekil 20-17, köpeğin aorta kökünde elektromanyetik akımölçer kullanılarak yapılan bir kan akımı kaydını göstermektedir. Şekilde, kan akımının sistol sırasında bir tepeye kadar hızla yükseldiği ve daha sonra sistolün sonunda, saniyenin bir bölümü kadar bir süre için, ters yöne döndüğü görülmektedir. Bu ters akım aort kapağının kapanmasına ve akımın sıfıra dönmesine neden olur.

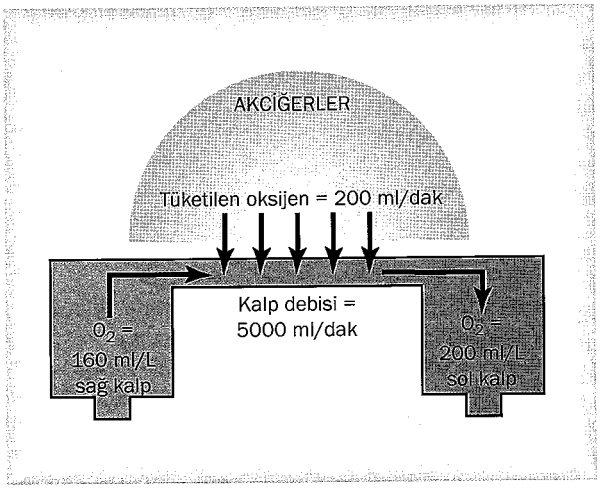
Kalp Debisinin Oksijen Fick İlkesi Kullanılarak Ölçülmesi

Fick ilkesi Şekil 20-18'de açıklanmıştır. Bu şekil, bir dakikada akciğerlerden pulmoner kana 200 mililitre oksijenin absorbe edildiğini göstermektedir. Aynı zamanda, sağ kalbe giren kanın litrede 160 mililitre oksijen konsantrasyonuna, sol kalpten ayrılan kanın litrede 200 mililitre oksijen konsantrasyonuna sahip olduğunu da göstermektedir. Bu bilgilerden bir litre kanın akciğerlerden geçerken 40 mililitre oksijen absorbe ettiği hesaplanabilir.

Bir dakikada akciğerlerden kana absorbe edilen oksijen miktarı 200 mililitre olduğuna göre, 200'ün 40'a bölünmesiyle bu miktar oksijeni absorbe etmek için bir dakikada pulmoner dolaşımdan toplam beş tane 1 litrelik kan porsiyonu geçmelidir. Bundan dolayı, akciğerlerden bir dakikada geçen kan miktarı 5 litredir ve bu kalp debisinin de bir ölçüsüdür. Buna göre kalp debisi aşağıdaki formülden hesaplanabilir:

$$\text{Kalp debisi (L/dak)} = \frac{\text{Akciğerlerden bir dakikada absorbe edilen } O_2 \text{(ml/dak)}}{\text{Arteryovenöz } O_2 \text{ farkı (ml/L kan)}}$$

İnsanda kalp debisinin ölçülmesi için Fick işleminin uygulanmasında; *karışık venöz kan*, genellikle ön koldaki brakiyal vene sokulan bir kataterin subklavyen veninden sağ atriyuma ve sonunda da sağ ventrikül veya pulmoner artere yerleştirilmesiyle elde edilir. *Sistemik arteryel kan* vücuttaki herhangi bir sistemik arterden elde edilebilir ve herhangi bir tipteki oksijen ölçer kullanılarak solunum havasından *oksijenin eksilme hızının* saptanmasıyla da akciğerlerde oksijenin emilim hızı ölçülmüş olur.



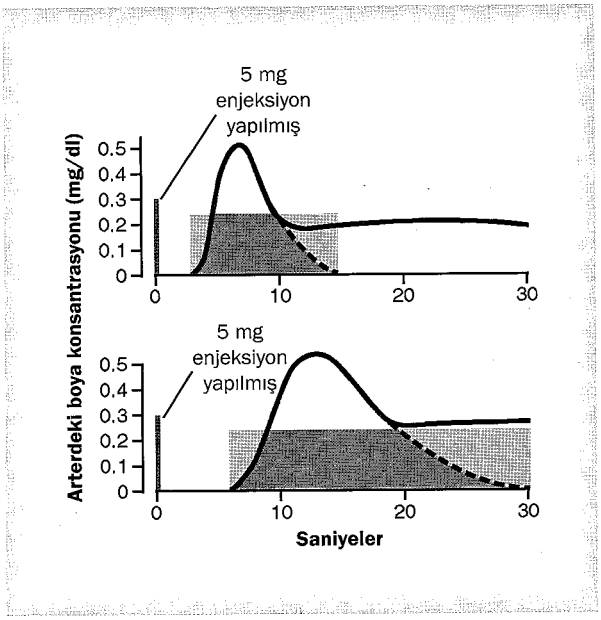
ŞEKİL 20-18

Kalp debisinin ölçülmesinde Fick ilkesi.

Kalp Debisi Ölçümünde İndikatör Seyreltme Yöntemi

Kalp debisinin iyi bilinen "indikatör seyreltme yöntemiyle" ölçülmesi için, küçük bir miktar *indikatör*, örneğin boya, büyük bir sistemik vene, veya tercihen sağ atriyuma enjekte edilir. Bu boya süratle kalbin sağ tarafına oradan da akciğerlerin kan damarlarına, kalbin sol tarafına ve sonunda sistemik arteryel sisteme geçer. Periferdeki arterlerin birinden geçen boyanın konsantrasyonu kaydedilerek Şekil 20-19'da görülen gibi bir eğri elde edilir. Bu örneklerin her ikisinde de sıfır zamanda 5 miligram Cardio-Green boyası enjekte edilmiştir. Üstteki kayıtta, enjeksiyondan sonraki yaklaşık 3 saniye içinde arteryel sisteme hiç boya geçmemiş, fakat daha sonra arteryel boya konsantrasyonu yaklaşık 6-7 saniye içinde hızla en üst düzeye çıkmıştır. Bundan sonra boya konsantrasyonu süratle düşer, fakat konsantrasyon sıfıra ulaşmadan önce bir miktar boya periferin sistemik damarlarından geçerek dolaşımını tamamlamış ve ikinci defa kalbe dönmüştür. Buna bağlı olarak arterdeki boya konsantrasyonu yeniden artmaya başlar. Hesaplama yapabilmek için, eğrinin erken iniş safhasını her eğride kesikli çizgilerle gösterildiği şekilde sıfır noktasına doğru *ekstrapole* etmek gerekir. Bu yöntemle, sistemik arterdeki boyanın *ekstrapole edilmiş zaman-konsantrasyon eğrisi*, tekrar dolaşım olmadan, ilk bölümde kolayca ölçülebildiği gibi daha sonraki bölümde de oldukça doğru bir şekilde hesaplanabilir.

Ekstrapole edilmiş zaman-konsantrasyon eğrisi bir kez belirlendikten sonra, eğri süresince arteryel kandaki ortalama boya konsantrasyonu hesaplanır. Örneğin



ŞEKİL 20-19

Seyreltme yöntemiyle iki ayrı kalp debisinin hesaplanmasında kullanılan, *ekstrapole edilmiş boya konsantrasyonu eğrisi.* (Dikdörtgen alanlar, bu ekstrapole edilmiş eğriler sırasında arteryel kanda hesaplanan ortalama boya konsantrasyonlarıdır.)

bu hesaplama, Şekil 20-19'da üstteki eğride, başlangıç ve ekstrapole edilmiş tüm eğrinin altındaki alan ölçülerek ve eğri süresince boya konsantrasyonunun ortalaması alınarak yapılmıştır. Üst şekildeki eğrinin altında yeralan taranmış alandan kandaki ortalama boya konsantrasyonunun 0,25 mg/dl ve bu ortalama değerin süresinin 12 saniye olduğu görülebilir. Deneyin başında 5 miligram boya enjekte edilmişti. Bir desilitresinde 0,25 miligram boya taşıyan kanın 5 miligram boyanın tümünü 12 saniyede kalp ve akciğerlerden geçirebilmesi için kanın 1-desilitrelik hacim birimlerinden, toplam 20 tanesinin 12 saniye içinde kalpten geçmesi gerekmektedir. Kalp debisine eşit olan bu miktar 2 L/12 saniye veya 10 L/dak'dır. Şekil 20-19'da alttaki ekstrapole edilmiş eğriden kalp debisi hesaplamasını okuyucuya bırakıyoruz. Özetle kalp debisi aşağıdaki formül kullanılarak belirlenebilir:

$$\text{Kalp debisi (ml/dak)} = \frac{\text{Enjekte edilen boya (mg)} \times 60}{\left(\begin{array}{c}\text{Eğri süresince bir}\\ \text{mililitre kandaki ortalama}\\ \text{boya konsantrasyonu}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{c}\text{Saniye}\\ \text{cinsinden}\\ \text{eğrinin süresi}\end{array}\right)}$$

Kaynaklar

Brengelmann GL: A critical analysis of the view that rightatrial pressure determines venous return. J Appl Physiol 94:849, 2003.

Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Annu Rev Med. 55:373, 2004.

Guyton AC: Venous return. In: Hamilton WF (ed): Handbook of Physiology. Sec 2, Vol. 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1963, p 1099.

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 35:123, 1955.

Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. Annu Rev Physiol 34:13, 1972.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. Am J Physiol 180:463-468, 1955.

Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. Annu Rev Physiol 62:237, 2000.

Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. Nature 415:206, 2002.

Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. J Appl Physiol 74:499, 1993.

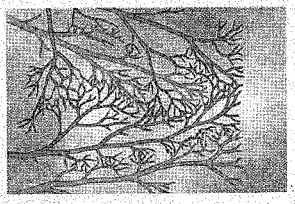
Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance. Physiol Rev 63:1281, 1983.

Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. Circulation 9:706-718, 1953.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: Anovel framework of circulatory equilibrium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286:H2376,2004.

Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. N Engl J Med 293:970, 1975.

Egzersizde Kas Kan Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı



Bu bölümde, (1) iskelet kasına olan kan akımını ve (2) kalbe olan koroner kan akımını tartışacağız. Bu iki bölgedeki kan akımı daha çok kas dokusunun metabolik gereksinimlerine yanıt olarak, damar direncinin lokal kontrolü tarafından düzenlenir.

Ayrıca, (1) egzersiz sırasında kalp debisinin kontrolü, (2) kalp krizinin özellikleri ve (3) anjina pektoris ağrısı gibi ilişkili bazı konular da bu bölümde tartışılmıştır.

İskelet Kaslarında Kan Akımı ve Egzersiz Sırasında Düzenlenmesi

Çok ağır egzersiz normal dolaşım sisteminin karşılaştığı en stresli durumlardan biridir. Bu gerçekten doğrudur, çünkü vücutta, hepsi de çok miktarda kan akımına ihtiyaç duyan, büyük bir iskelet kası kütlesi bulunmaktadır. Ayrıca, egzersiz sırasında kalp debisi sıklıkla sporcu olmayan bir bireyde normal değerin dört ila beş katına, iyi antrenmanlı bir sporcuda 6-7 katına artmak zorundadır.

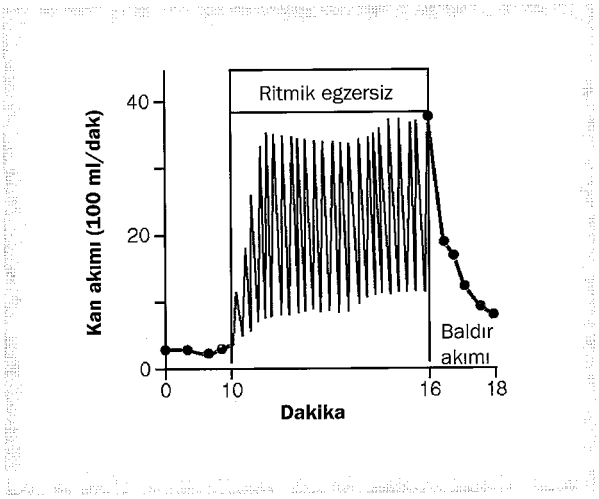
Kaslarda Kan Akımının Hızı

Dinlenme durumunda 100 gr kas dokusu başına iskelet kası kan akımı yaklaşık 3-4 ml/dakikadır. *Yoğun egzersiz sırasında* bu miktar 15-25 kat artarak 100 gr kas dokusu için 50-80 ml/dak düzeyine yükselebilir.

Kas Kasılmaları Sırasında Kan Akımı. Şekil 21-1 şiddetli ritmik kas egzersizi sırasında insan bacağının baldır kasında kan akımı değişikliklerinin kaydını göstermektedir. Akımın her kasılma sırasında artıp azaldığına dikkat ediniz. Kasılmaların sonunda, kan akımı birkaç saniye çok yüksek kalırken sonraki birkaç dakikada yavaşça normale inmektedir.

Egzersizin kas kasılması dönemi sırasında kan akımının azalmasının nedeni, kasılmış olan kasın kan damarlarına bası yapmasıdır. Kan damarları üzerinde uzun süren basıya neden olan güçlü tetanik kasılma sırasında kan akımı hemen hemen tamamen durabilir, fakat bu aynı zamanda kasılmanın hızla zayıflamasına da sebep olur.

Egzersiz Sırasında Kas Kapillerlerinde Artmış Kan Akımı. Dinlenme sırasında bazı kas kapillerlerinde akım çok azdır ya da hiç görülmez. Ancak, yoğun egzersiz sırasında tüm kapillerler açılır. İstirahattaki kapillerlerin açılması, oksijen ve diğer besinlerin kapillerlerden kasılan kas liflerine difüze olmaları gereken uzaklığı azaltarak, oksijenin ve besinlerin kandan difüze olabileceği kapiller yüzey alanının bazen iki ile üç kat artmasına katkıda bulunur.



ŞEKİL 21-1

Güçlü ritmik kasılma sırasında bir bacağın baldırında kas egzersizinin kan akımına etkileri. Kasılma sırasındaki kan akımı, kasılmalar arasındaki akımdan çok daha azdır. (Barcroft ve Dornhorst'tan: J Physiol 109:402, 1949.)

İskelet Kaslarında Kan Akımının Kontrolü

Bölgesel Düzenleme - Kasta Oksijenin Azalması Akımı Büyük Ölçüde Artırır. İskelet kası aktivitesi sırasında görülen kas kan akımındaki büyük artışın temel nedeni, kimyasal etkenlerin doğrudan kas arteriyolleri üzerine etki ederek vazodilatasyona yol açmasıdır. En önemli kimyasal etkilerden biri kas dokularında oksijenin azalmasıdır. Kas aktivitesi sırasında kas, oksijeni hızla kullanır, bu nedenle doku sıvılarında oksijen konsantrasyonu düşer. Bu azalma, hem oksijen yokluğunda arteriyol duvarları kasılmayı devam ettiremediğinden hem de oksijen eksikliği vazodilatatör maddelerin salgılanmasına yol açtığı için, lokal arteriyol vazodilatasyonuna sebep olur. En önemli vazodilatatör madde olasılıkla adenozindir, ama deneyler kas arterine doğrudan infüze edilen büyük miktarlardaki adenozinin bile iskelet kasında iki saatten daha uzun vazodilatasyon sağlayamadığını göstermiştir.

Neyse ki, kasların kan damarları adenozinin vazodilatatör etkilerine karşı duyarsızlaştıktan sonra bile, egzersiz devam ettiği sürece diğer vazodilatatör faktörler artmış kapiller kan akımını devam ettirirler. Bu faktörler, (1) potasyum iyonları, (2) adenozin trifosfat (ATP), (3) laktik asit ve (4) karbon dioksittir. Bu maddelerden herbirinin kas aktivitesi sırasında kas kan akımı artışında nicel olarak ne oranda rol oynadığını henüz bilmiyoruz; bu konu daha ayrıntılı olarak Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kas Kan Akımının Sinirsel Kontrolü. Bölgesel doku vazodilatatör mekanizmalarına ek olarak, iskelet kaslarında sempatik vazokonstriktör ve (bazı hayvan türlerinde) sempatik vazodilatatör sinirler de bulunur.

Sempatik Vazokonstriktör Sinirler. Sempatik vazokonstriktör sinir lifleri *norepinefrin* salgılarlar. En üst düzeyde uyarıldıklarında istirahatteki kasların kan akımını normalin yarısı ile üçte birine kadar azaltabilirler. Bu vazokonstriksiyon, normal, hatta yüksek bir arteryel basıncın sürdürülmesinin gerektiği dolaşım şokunda ve diğer stres dönemlerinde fizyolojik açıdan önemlidir.

Sempatik vazokonstriktör sinir uçlarından salgılanan norepinefrine ek olarak, yoğun egzersiz sırasında iki böbreküstü bezinin medullalarından da büyük miktarda norepinefrin ve daha da fazla epinefrin dolaşıma salgılanır. Dolaşımdaki norepinefrin, doğrudan sempatik sinir uyarılması sonucu salgılanan norepinefrin gibi, kas damarları üzerinde vazokonstriktör etki gösterir. Oysa epinefrin, vazokonstriktör alfa reseptörlerine bağlanan norepinefrinin tersine, damarların vazodilatatör beta reseptörlerini daha fazla uyardığı için sıklıkla hafif bir vazodilatatör etkiye sahiptir. Bu reseptörler Bölüm 60'da tartışılmıştır.

Egzersiz Sırasında Dolaşımın Yeniden Düzenlenmesi

Egzersiz sırasında kasların gereksinim duyduğu büyük miktardaki kan akımını karşılayabilmek için dolaşım sisteminde üç önemli etki ortaya çıkar: (1) vücutta sempatik sinir sisteminin kütle deşarjı sonucu bütün dolaşımın uyarılması, (2) arteryel basıncın artması ve (3) kalp debisinin artması.

Kütle Sempatik Deşarjının Etkileri

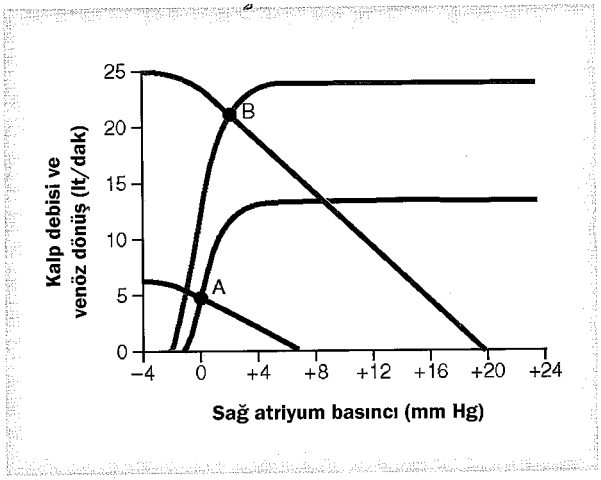
Egzersizin başında, beyinden yalnızca kaslara kasılmalarını sağlayan sinyaller iletilmekle kalmaz, aynı zamanda bazı sinyaller vazomotor merkeze iletilerek vücutta kütle sempatik deşarjı da başlatılır. Eşzamanlı olarak, kalbe gelen parasempatik uyarılar azaltılır. Sonuçta, dolaşımda üç önemli etki ortaya çıkar.

Birincisi, kalp üzerindeki sempatik etkinin artması ve kalbin normal parasempatik inhibisyondan kurtulması sonucunda kalp hızında ve pompalama gücünde büyük bir artma olacak şekilde *kalp uyarılır.*

İkincisi, aktif kaslarda lokal vazodilatatör etkiler tarafından kuvvetli şekilde genişletilen arteriyoller dışında, *periferik dolaşım arteriyollerinin çoğu güçlü şekilde kasılır.* Böylece kalp, kasların gereksindiği artmış kan akımını sağlamak üzere uyarılır ve aynı anda vücudun kas dışı dokularına olan kan akımı azaltılarak bu bölgelerin kanı geçici olarak kaslara "ödünç verilir". Bu etki, kaslara fazladan dakikada 2 litre kan sağlar. Bu artışın önemini, yaşamını kurtarmak için koşan, koşu hızındaki küçük bir artışın bile

yaşamla ölüm arasındaki sınırı belirleyebildiği bir kişiyi düşündüğümüzde daha iyi anlayabiliriz. Perifer damar sistemlerinden ikisi, *koroner ve serebral sistemler, bu vazokonstriktör etkinin dışındadır*, çünkü bu bölgelerde vazokonstriktör inervasyon zayıftır. Egzersiz sırasında iskelet kasları kadar kalp ve beyin de önemli olduğu için, böyle olması gereklidir.

Üçüncüsü, venlerin kas çeperleri ve dolaşımın diğer depo bölgeleri güçlü biçimde kasılarak ortalama sistemik doluş basıncını büyük oranda artırırlar. Bölüm 20'de öğrendiğimiz gibi, bu, kanın kalbe venöz dönüşünü, dolayısıyla kalp debisini artıran en önemli faktörlerden biridir.



ŞEKİL 21-2

Yoğun egzersizin başlangıcında kalp debisindeki ve sağ atriyum basıncındaki değişikliklerin çizimsel analizi. Siyah eğriler, normal dolaşım; kırmızı, eğriler ağır egzersiz.

Egzersiz Sırasında Arteryel Basıncın Artışı - Artan Sempatik Aktivitenin Önemli Bir Sonucu

Egzersizde sempatik aktivite artışının en önemli etkilerinden biri, arteryel basıncı artırmasıdır. Bu artış, birçok uyarıcı etkiden kaynaklanır. Bu etkiler arasında şunlar sayılabilir: (1) aktif kas dokusu hariç, vücuttaki dokuların çoğundaki arteriyollerin ve küçük arterlerin vazokonstriksiyonu, (2) kalbin pompa aktivitesinin artması, (3) temelde venöz kontraksiyona bağlı olarak ortalama sistemik doluş basıncındaki büyük artış. Bu faktörler birlikte etkili olarak egzersiz sırasındaki arteryel basıncı daima artırırlar. Bu artış, egzersizin gerçekleştirildiği koşullara bağlı olarak 20 mm Hg kadar küçük, 80 mmHg kadar büyük olabilir. Bir birey egzersizi gergin koşullar altında yapıyor, ama yalnızca birkaç kasını kullanıyorsa, sempatik sinir cevabı tüm vücutta etkili olacaktır. Yalnızca birkaç aktif kasta vazodilatasyon ortaya çıkarken, vücudun başka yerlerindeki net etki vazokonstriksiyondur ve ortalama arteryel basıncı 170 mm Hg'ye kadar çıkabilir. Böyle bir durum, bir merdiven üzerinde başının üstündeki bir yere çivi çakan bir insanda meydana gelebilir. Bu durumdaki gerginlik açıktır.

Diğer yandan, koşu ya da yüzme gibi bütün bedenin katıldığı bir egzersizi yapan bireyde, arteryel basınçtaki artış sıklıkla sadece 20-40 mm Hg'dir. Basınçta büyük bir artış görülmemesi, büyük aktif kas kütlelerinde aynı anda meydana gelen aşırı vazodilatasyondan kaynaklanır.

Egzersiz Sırasında Arteryel Basıncın Artışı Neden Önemlidir?

Laboratuvar deneylerinde kaslar en üst düzeyde uyarıldığı halde arteryel basınç artışı engellenirse, kas kan akımı nadiren yaklaşık sekiz kattan fazla artabilir. Oysa, maraton koşucularında, dinlenme durumunda bütün vücut için 1 L/dak olan kas kan akımının maksimal egzersiz sırasında 20 L/dak'ya kadar çıktığı bilinmektedir. Bu yüzden, kas kan akımının adı geçen basit laboratuvar deneyleri sırasında olduğundan çok daha fazla artabildiği açıktır. Aradaki fark nedir? Fark, normal egzersiz sırasında arteryel basıncın artmasıdır. Örneğin, arteryel basıncın (egzersiz sırasında genellikle olduğu gibi) %30 oranında arttığını varsayalım. Bu %30'luk artış, kanı doku damarlarına %30 oranda daha büyük güçle itecektir. Bu, tek önemli etki değildir; ilave basınç, kan damarlarının duvarlarını gererek kas toplam akımını normalin yirmi katından fazlasına artırabilir.

Egzersiz Sırasında Kalp Debisi Artışının Önemi

Egzersiz sırasında egzersiz şiddetiyle hemen hemen orantılı olarak kalp debisini artıran birçok farklı fizyolojik etki aynı anda meydana gelir. Aslında, devam eden kas işinin sınırlarının belirlenmesinde, dolaşım sisteminin egzersiz sırasında kalp debisini oksijen ve diğer besin maddelerinin dağıtımı için artırma yeteneği, kasın kendi gücü kadar önemlidir. Örneğin kalp debilerini artırabilen maraton koşucuları ile rekor kıran koşu sürelerine sahip olanlar aynı kişilerdir.

Ağır Egzersiz Sırasında Kalp Debisi Değişikliklerinin Çizimsel Analizi. Şekil 21-2, ağır egzersiz sırasında kalp debisinde ortaya çıkan büyük değişikliğin çizimle analizini göstermektedir. A noktasında kesişen kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri normal dolaşımın analizini, B noktasında kesişen eğriler ağır egzersizin analizini vermektedir. Kalp debisindeki büyük artışın hem kalp debisi eğrisinde hem de venöz dönüş eğrisinde önemli değişiklikler gerektirdiğine dikkat ediniz.

Kalp debisi eğrisindeki artış düzeyini anlamak kolaydır. Bu artış hemen tamamen (1) kalp hızının 170-

190 atım/dak'ya, (2) kalbin kasılma gücünün sıklıkla normalin iki katına çıkmasına yol açan kalbin sempatik uyarısından kaynaklanır. Debi eğrisinde artma olmasaydı, kalp debisindeki artış normal kalbin plato düzeyiyle sınırlı ve genellikle başarılabilen 4 kat veya bazı maraton koşucularının başarabildiği 7 kat yerine, yalnızca 2,5 kat artış olacaktı.

Şimdi venöz dönüş eğrilerini gözden geçirelim. Normal venöz dönüş eğrisinde hiç bir değişiklik olmasaydı, normal venöz dönüş eğrisinin en üst plato düzeyi sadece 6 L/dak olduğu için egzersiz sırasında kalp debisi pek yükselemezdi. Bununla birlikte iki önemli değişiklik meydana gelir:

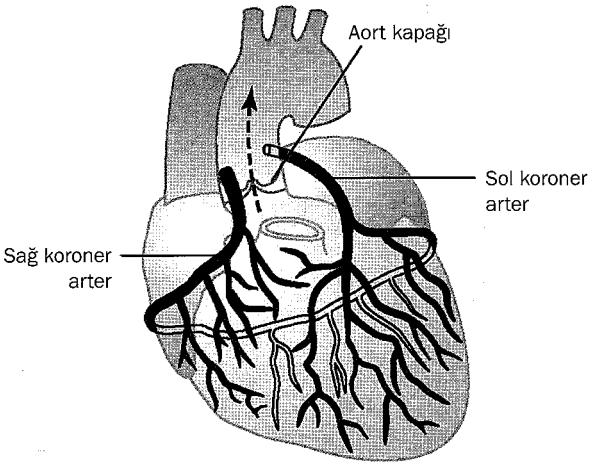
1. Ortalama sistemik doluş basıncı ağır egzersizin başlangıcında büyük ölçüde artar. Bu, kısmen *venleri ve dolaşımın diğer kapasitatif bölgelerini kasılmaya sevk eden sempatik uyarıdan kaynaklanır*. Ayrıca karın kaslarının ve diğer vücut kaslarının gerilmesi çoğu iç organ damarlarına basınç uygulayıp tüm kapasitatif damar sistemi üzerine daha fazla bası uygulanmasını sağlayarak ortalama sistemik doluş basıncını daha da artırır. Maksimal egzersiz sırasında bu iki etken birlikte, n ormalde 7 mm Hg olan ortalama sistemik doluş basıncını 30 mm Hg'ye kadar yükseltebilir.
2. *Venöz dönüş eğrisinin eğimi yukarı doğru döner.* Bu, aktif kas dokusundaki hemen bütün kan damarlarında direncin azalmasından kaynaklanır. Böylece, venöz dönüşe direnç azalır ve venöz dönüş eğrisinin eğimi artar.

Bu yüzden, ortalama sistemik doluş basıncının artması ve venöz dönüşe direncin azalması beraberce venöz dönüş eğrisinin tüm düzeyini yükseltir.

Venöz dönüş eğrisindeki ve kalp debisi eğrisindeki değişikliklere yanıt olarak kalp debisi ile sağ atriyum basıncı arasında Şekil 21-2'de B noktasıyla gösterilen yeni bir denge durumu oluşur. A noktası ise normal düzeydeki dengeyi göstermektedir. Özellikle sağ atriyal basıncın çok az, yalnızca 1,5 mm Hg değiştiğine dikkat edin. Gerçekte kalbi güçlü olan bir bireyde, kalbin sempatik uyarısının büyük ölçüde artması nedeniyle, sağ atriyum basıncı çok yoğun egzersiz sırasında sıklıkla normalin altına düşer.

Koroner Dolaşım

Batı dünyasının zengin toplumlarında bütün ölümlerin yaklaşık üçte biri koroner arter hastalıklarından kaynaklanmaktadır ve hemen hemen bütün yaşlıların koroner arter dolaşımlarında en azından bir miktar bozulma vardır. Bu nedenle, koroner dolaşımın fizyolojisini ve fizyopatolojisini anlamak, tıbbın en önemli alanlarından biridir.



ŞEKİL 21-3

Koroner arterler.

Koroner Kan Akımının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 21-3 kalbi, koroner kan damarlarıyla birlikte göstermektedir. Ana koroner arterlerin kalbin yüzeyinde yer aldığına ve daha küçük arterlerin yüzeyden kalp kası içine penetre olduğuna dikkat ediniz. Kalp, besleyici kan desteğini hemen hemen tamamen bu arterler aracılığıyla alır. Yalnızca endokard yüzeyindeki 0,1 mm kalınlığa sahip iç bölge doğrudan kalp boşluklarının içindeki kandan yeterli besin alabilir, bu yüzden kasın bu şekilde beslenmesi fazla önem taşımaz.

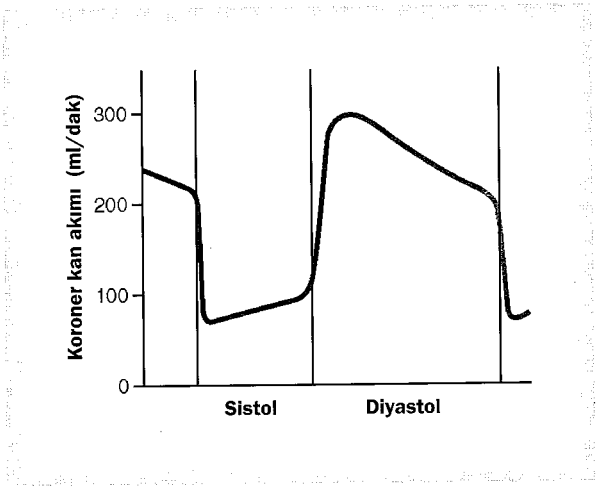
Sol koroner arter başlıca sol ventrikülün ön ve sol yan bölümlerini, *sağ koroner* arter sağ ventrikülün büyük bir bölümünü ve insanların %80-90'ında sol ventrikülün arka bölümünü besler.

Sol ventrikül kasından gelen koroner venöz kan akımının çoğu (toplam koroner kan akımının %75'i) *koroner sinüs* yoluyla kalbin sağ atriyumuna döner. Sağ ventrikül kasından gelen koroner venöz kan ise, *koroner sinüs* aracılığıyla değil, küçük anteriyor kardiyak venler yoluyla doğrudan sağ atriyuma dökülür. Koroner kan akımının çok küçük bir kısmı kalbin bütün boşluklarına doğrudan boşalan çok küçük *thebesian venler* aracılığıyla kalbe geri döner.

Normal Koroner Kan Akımı

İnsanda istirahatteki koroner kan akımı ortalama 225 ml/dak'dır, bu değer toplam kalp debisinin %4-5'idir.

Yoğun egzersiz sırasında bir genç erişkinde kalp debisi dört-yedi kat artabilir ve bu kan normalden yüksek bir arteryel basınca karşı pompalanır. Sonuç olarak kalbin işi, ağır koşullar altında 6-8 kat artabilir. Aynı za-



ŞEKİL 21-4

Kalp sistol ve diyastolü esnasında insan sol ventrikülünün koroner kapillerlerinden fazik kan akımı (köpeklerde ölçülen akımlardan uyarlanmıştır.)

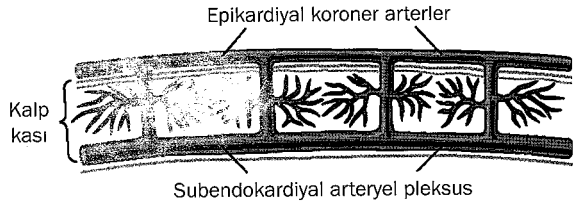
manda koroner kan akımı da kalbin gereksinim duyduğu besinleri sağlamak için üç-dört kat artar. Bu artış iş yükünün artışı kadar fazla değildir. Bu, kalbin enerji harcamasının koroner kan akımına oranının arttığı anlamına gelir. Koroner kan akımındaki bu göreceli azalmayı dengelemek üzere kalpte enerji kullanımının "etkinliği" artar.

Sistol ve Diyastol Sırasında Koroner Kan Akımındaki Fazik Değişiklikler-Kalp Kası Basısının Etkisi. Şekil 21-4 insan kalbinde sol ventrikül koroner sistemindeki *besleyici kapillerlerden* sistol ve diyastol sırasında bir dakikada geçen kan akımını, hayvanlardaki deneylerden uyarlanmış olarak mililitre cinsinden göstermektedir. Bu çizimde, sol ventrikül kasındaki koroner kapiller kan akımının, vücudun diğer bölgelerinin damar yataklarındaki akımın tersine, sistol sırasında düşük bir düzeye indiğine dikkat ediniz. Bunun nedeni, *sistol* kasılması sırasında sol ventrikül kasının intramüsküler damarlara güçlü bir bası uygulamasıdır.

Diyastol sırasında kalp kası gevşer ve sol ventrikül kası kapillerlerindeki tıkanıklık ortadan kalkar, böylece diyastolün tamamı boyunca kan hızla akar.

Sağ ventrikülün koroner kapillerlerinde de kan akımı kalp siklüsü sırasında fazik değişiklikler gösterir, fakat sağ ventrikül kasının kasılma gücü sol ventrikül kasınınkinden çok daha az olduğu için, bu zıt fazik değişiklikler sol ventrikül kasındakine göre daha küçüktür.

Epikardiyal ve Subendokardiyal Kan Akımlarının Karşılaştırılması-İntramiyokardiyal Basıncın Etkisi. Şekil 21-5 kalp kasının farklı derinliklerindeki koroner damarların özel düzen-



ŞEKİL 21-5

Epikardiyal, intramüsküler ve subendokardiyal koroner damar yapısının şeması.

lenmesini göstermektedir. Kalbin yüzeyindeki *geniş epikardiyal koroner arterler* kasın önemli kısmını besler. Daha küçük intramüsküler arterler epikardiyal arterlerden kasa penetre olarak gerekli besinleri sağlar. Endokardın hemen altında *subendokardiyal arterler* pleksusu bulunur. İntramüsküler koroner damarların büyük ölçüde ventrikül kası kasılması tarafından basıya uğradığı sistol sırasında, sol ventrikülün subendokardiyal pleksusunda kan akımı azalmaya eğilimlidir. Fakat subendokardiyal pleksusun ek damarları normalde bunu telafi eder. Bu bölümde daha sonra, epikardiyal ve subendokardiyal arterlerin kan akımları arasındaki bu ilginç farkın koroner iskeminin belirli tiplerinde önemli bir rol oynadığını göreceğiz.

Koroner Kan Akımının Kontrolü

Bölgesel Metabolizma, Koroner Kan Akımının Temel Belirleyicisidir

Koroner sistemde kan akımı hemen hemen tümüyle kalp kasının besin gereksinimine yanıt olarak ortaya çıkan bölgesel arteriyol vazodilatasyonu tarafından düzenlenir. Yani, nedeni ne olursa olsun, her ne zaman kasılma gücü artarsa, koroner kan akımının hızı da artar. Tersine, kalp aktivitesinin azalmasına koroner kan akımındaki azalma eşlik eder. Koroner kan akımının bu lokal düzenlenmesi, özellikle iskelet kaslarında olduğu gibi, diğer çoğu dokuda görülenle hemen hemen özdeştir.

Oksijen Gereksinimi Bölgesel Koroner Kan Akımı Düzenlenmesinde Temel Bir Faktördür. Koroner kan akımı, genellikle hemen hemen tamamen kalp kasının oksijen gereksinimiyle orantılı olarak düzenlenir. Normalde kan kalp kasından geçerken, koroner arter kanındaki oksijenin yaklaşık %70'i tutulur. Geride alınabilecek çok oksijen kalmadığı için, koroner kan akımı artmadıkça kalp kasına ancak çok az ek oksijen verilebilir. Neyse ki, koroner kan akımı, kalbin ek metabolik oksijen tüketimiyle hemen hemen tamamen orantılı olarak artar.

Bununla birlikte, artmış oksijen tüketiminin hangi mekanizmayla koroner dilatasyona neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çoğu araştırıcı, kalpteki oksi-

jen konsantrasyonu azalmasının, kas hücrelerinden vazodilatör maddelerin salınmasına yol açtığını ve bu maddelerin arteriyolleri genişlettiğini öne sürmektedir. Vazodilatatör etkisi en fazla olan maddelerden biri, *adenozindir*. Kas hücrelerinde oksijen konsantrasyonu çok düşük olduğunda, hücrenin ATP'sinin büyük kısmı adenozin monofosfata yıkılır. Bu maddenin bir miktarı daha da küçük parçalara bölünerek kalp kasının doku sıvılarına adenozin salınmasına ve lokal koroner kan akımında artışa yol açar. Vazodilatasyona neden olduktan sonra adenozinin çoğu kalp hücreleri tarafından yeniden kullanılmak üzere geri emilir.

Adenozin, saptanan tek vazodilatatör madde değildir. Diğer vazodilatatörler arasında adenozin fosfat bileşikleri, potasyum iyonu, hidrojen iyonu, karbon dioksit, bradikinin ve olasılıkla prostaglandinler ve nitrik oksit vardır.

Ancak, vazodilatatör hipotezde bazı zorluklar bulunmaktadır. Öncelikle, adenozinin vazodilatatör etkisini tamamen veya kısmen engelleyen ilaçlar kalp kası aktivitesinin artmasına bağlı koroner vazodilatasyonu önlememektedir. Ayrıca, iskelet kasında yapılan çalışmalar, adenozinin sürekli infüzyonunun vazodilatasyonu yalnızca 1-3 saat süreyle sürdürebildiğini göstermiştir, oysa adenozinin vazodilatatör etkisi ortadan kalktıktan sonra bile, kas aktivitesi lokal kan damarlarının genişlemiş kalmasını sağlamaktadır. Bu yüzden, yukarıda sayılan diğer vazodilatatör mekanizmaları unutmamak gerekir.

Koroner Kan Akımının Sinirsel Kontrolü

Kalbe gelen otonom sinirlerin uyarılması koroner kan akımını hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilir. Doğrudan etkiler, vagustan salgılanan asetil kolinin, sempatik sinirlerden salgılanan norepinefrinin koroner damarlar üzerine etkisinden, dolaylı etkiler kalp aktivitesindeki artma veya azalmanın yol açtığı koroner kan akımındaki sekonder değişikliklerden kaynaklanır. Çoğu kez doğrudan etkilere zıt olan dolaylı etkiler koroner kan akımının normal kontrolünde çok daha önemli rol oynar.

Norepinefrin ve epinefrin salınmasına yol açan sempatik uyarı hem kalp hızını hem de kasılma gücünü, kalbin metabolizma hızıyla birlikte artırır. Kalp metabolizmasının artması, lokal kan akımını düzenleyici mekanizmaların koroner damarların dilatasyonu yönüne kaymasına neden olur ve kan akımı yaklaşık olarak kalp kasının metabolik gereksinimleri oranında artar. Tersine, vagal uyarı asetilkolin salgılanmasına yol açarak kalbi yavaşlatır ve kasılma gücünü biraz azaltır. Bu etkiler kalbin oksijen gereksinimini azaltır, böylece dolaylı olarak koroner arterlerin daralmasına yol açar.

Sinirsel Uyarıların Koroner Damarlar Üzerine Doğrudan Etkileri. Parasempatik (vagal) sinir lifleri ventrikülün koroner sistemine çok fazla dağılmaz. Bununla birlikte, *parasempatik uyarıyla salgılanan asetilkolin koroner arterleri genişleten doğrudan bir etkiye sahiptir.*

Koroner damarların *sempatik inervasyonu* çok daha yaygındır. Bölüm 60'da, sempatik sistemin nörotransmiteri olan norepinefrin ve epinefrinin, kan damarı duvarında konstriktör ya da dilatatör reseptörlerin bulunmasına bağlı olarak, ya vazodilatatör ya da vazokonstriktör etki gösterebileceğini göreceğiz. Konstriktör reseptörler *alfa reseptörleri*, dilatatör reseptörler *beta reseptörleri* adını alır. Koroner damarlarda hem alfa hem de beta reseptörleri bulunur. Genelde epikardiyal koroner damarlarda alfa reseptörler, intramüsküler arterlerde ise beta reseptörler baskındır. Bu yüzden, sempatik uyarı, en azından teorik olarak, bütün koroner damarlarda hafif bir konstriksiyona ya da dilatasyona yol açabilir, ama genellikle konstriksiyon ağır basar. Bazı insanlarda alfa vazokonstriktör etkiler baskındır ve bu kişilerde şiddetli sempatik uyarı dönemleri sırasında vazospastik miyokard iskemisi ve buna bağlı anjinal ağrı görülebilir. Metabolik etkenler-özellikle de miyokard oksijen tüketimi-miyokard kan akımının temel belirleyicileridir. Sinirsel uyarının doğrudan etkileri koroner kan akımını yanlış yönde değiştirdiğinde koroner akımın metabolik kontrolü saniyeler içinde bu koroner sinirsel etkilerin üstesinden gelir.

Kalp Kası Metabolizmasının Özel Nitelikleri

Bölüm 67-72 arasında anlatılan hücresel metabolizmanın temel ilkeleri, diğer dokular gibi, kalp kası için de geçerlidir, ancak bazı nicel farklar vardır. En önemli fark, dinlenme koşullarında kalbin enerji gereksiniminin çoğunu (%70'ini) karbonhidratlar yerine yağ asitlerinden karşılamasıdır. Bununla birlikte, anaerobik ya da iskemik koşullar altında, diğer dokularda olduğu gibi, kalp metabolizmasında da anaerobik glikoliz mekanizmaları enerji gereksinimini karşılamak üzere devreye girer. Maalesef glikoliz kan glikozunu büyük miktarda kullanır ve aynı zamanda kalp dokusunda çok miktarda laktik asit oluşumuna yol açar. Laktik asit, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, olasılıkla kardiyak iskemi sırasında ortaya çıkan kalp ağrısından da sorumludur.

Diğer dokularda olduğu gibi kalpte de, yiyeceklerden elde edilen metabolik enerjinin %95'inden fazlası mitokondride ATP oluşumu için kullanılır. ATP, daha sonra kalp kası kasılması ve diğer hücresel işlevler için gereken enerjiyi taşıyıcı olarak iş görür. Ağır koroner iskemide ATP, adenozin difosfata, sonra adenozin monofosfata ve adenozine yıkılır. Kalp kasının hücre zarı adenozine hafifçe geçirgen olduğu için, adenozinin çoğu kas hücrelerinden çıkarak dolaşıma karışabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi, hücreden salınan adenozinin koroner hipoksi sırasında koroner arterlerde dilatasyona yol açan maddelerden biri olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, adenozinin hücreden kaybının ciddi hücresel sonuçları da vardır. Miyokard infark-

tüsünde olduğu gibi, 30 dakikalık kısa bir ciddi koroner iskemi sırasında bile, etkilenen kalp kası hücresindeki adenin bazının yaklaşık yarısı kaybedilebilir. Üstelik bu kayıp saatte sadece %2'lik bir adenin sentezi hızıyla yerine konabilir. Bu durumda, ciddi bir koroner iskemi atağı 30 dakika ya da daha uzun sürerse iskeminin düzelmesinin kalp hücrelerinin canlı kalmasını sağlamak açısından pek yararı olmaz. Bu, miyokard iskemisi sırasında kalp hücrelerinin ölümünün hemen hemen en önemli nedenlerinden biridir.

İskemik Kalp Hastalığı

Batı toplumlarında en sık ölüm nedeni yetersiz koroner kan akımına bağlı iskemik kalp hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde insanların yaklaşık %35'i bu nedenle ölmektedir. Bazı ölümler akut koroner tıkanma ya da kalp fibrilasyonu sonucu aniden meydana gelir, diğerlerinde ise kalbin pompa yeteneğinin giderek zayıflamasının bir sonucu olarak haftalar ya da yıllar süren bir dönem sonunda ölüm görülür. Bu bölümde, akut koroner tıkanma ve miyokard infarktüsünün yol açtığı akut koroner iskemiyi, Bölüm 22'de ise yavaş ilerleyen koroner iskeminin ve kalp kası zayıflamasının en sık görülen nedeni olan konjestif kalp yetmezliğini tartışacağız.

İskemik Kalp Hastalığının Bir Nedeni Olarak Ateroskleroz. Koroner kan akımı azalmasının en sık rastlanan nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik süreç, lipit metabolizmasıyla bağlantılı olarak Bölüm 68'de tartışılmıştır. Bu süreç kısaca şöyle gelişir.

Ateroskleroza genetik yatkınlığı olanlarda veya aşırı miktarda kolesterol tüketip sedanter bir hayat tarzı sürenlerde, tüm vücuttaki arterlerin birçok noktasında endotel altında giderek artan biçimde çok miktarda kolesterol birikmeye başlar. Daha sonra, bu birikme bölgeleri yavaş yavaş fibröz doku tarafından kaplanır ve sıklıkla kalsifiye olur. Net sonuç, damar lümeninde çıkıntı yaparak kan akımını kısmen ya da tamamen kapatan aterosklerotik plakların oluşumudur. Aterosklerotik plakların yaygın oluştuğu yerlerden biri, büyük koroner arterlerin ilk birkaç santimetrelik bölümüdür.

Akut Koroner Tıkanma

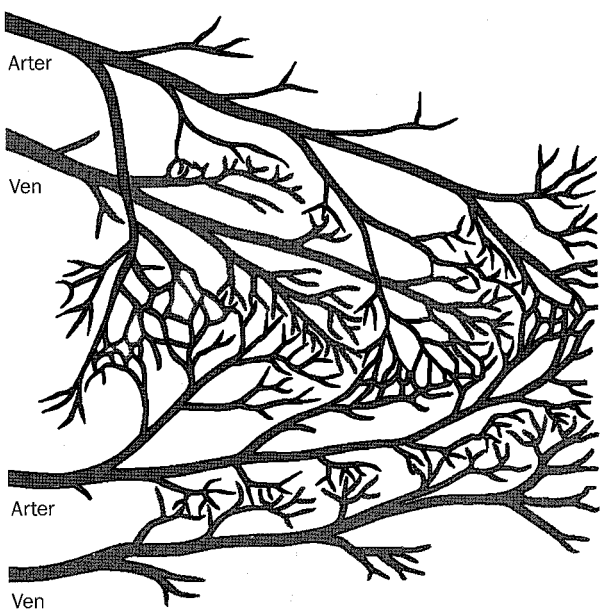
Bir koroner arterin akut tıkanması çok sık olarak daha önce ciddi aterosklerotik koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde ortaya çıkar, hemen hiç bir zaman koroner dolaşımın normal olduğu bir bireyde görülmez. Akut tıkanma, aşağıda iki tanesi açıklanan birkaç etkinin herhangi birinden kaynaklanabilir.

1. Aterosklerotik plak, *trombüs* adı verilen ve sonuçta arteri tıkayan lokal bir pıhtı oluşumuna yol açabilir. Trombüs, genellikle aterosklerotik plağın endotel boyunca kırıldığı yerde oluşarak akan kanla doğrudan temasa geçer. Plağın yüzeyi düzgün olmadığı için bu yüzeye trombositler yapışmaya başlar, fibrin oluşur ve eritrositler damarı tıkayıncaya kadar genişleyen bir pıhtı içinde toplanırlar. Ya da nadiren pıhtı aterosklerotik plağa tutunduğu yerden kopup koroner arter ağacının daha perifer dallarından birine, arteri bu noktada tıkamak üzere, kan akımıyla sürüklenir. Bu şekilde arter boyunca sürüklenip daha uçtaki bir damarı tıkayan trombüse koroner *emboli* adı verilir.
2. Çoğu klinisyen, bir koroner arterde lokal kas spazmının da gelişebileceğine inanmaktadır. Spazm, aterosklerotik plağın kenarları tarafından arter duvarındaki düz kasların doğrudan iritasyonundan veya koroner damar duvarının aşırı kasılmasına yol açabilen lokal sinirsel bir refleksten de kaynaklanabilir. Spazm daha sonra, damarın *sekonder trombozuna* da yol açabilir.

Kalpte Kollateral Dolaşımın Yaşam Kurtarıcı Önemi. Koroner arterlerde yavaş gelişen bir aterosklerotik daralmanın ya da ani bir koroner tıkanmanın kalp kasına vereceği zararın derecesi, büyük ölçüde, zaten gelişmiş olan veya tıkanmadan sonra dakikalar içerisinde açılabilen kollateral dolaşımın derecesine bağlıdır.

Normal kalpte büyük koroner arterler arasında hemen hiç büyük bir bağlantı yoktur. Ancak çapları 20 ile 250 mikrometre arasında değişen daha küçük arterler arasında Şekil 21-6'da gösterildiği gibi birçok anastomoz bulunur.

Büyük koroner arterlerden birinde ani tıkanma oluştuğunda, küçük anastomozlar saniyeler içinde genişle-



ŞEKİL 21-6

Normal koroner arter sistemindeki küçük anastomozlar.

meye başlar. Ancak bu küçük kollaterallerden geçen kan akımı, kan akımını sağladıkları çoğu kalp kası hücresinin canlı kalması için gerekenin yarısından azdır. Kollateral damarların çapları sonraki 8-24 saat içinde çok fazla genişlemez. Daha sonra kollateral kan akımı artmaya başlar, ikinci ya da üçüncü gün iki katına çıkar ve sıklıkla yaklaşık bir ay içerisinde kan akımı tamamen normal ya da normale yakın bir düzeye yükselir. Bu kollateral kanalların gelişimi sayesinde etkilenen kas alanı çok geniş değilse, çoğu hasta çeşitli derecelerdeki koroner tıkanmalardan tamamen iyileşebilir.

Ateroskleroz koroner arterleri aniden değil de, yıllar içerisinde daraltırsa, ateroskleroz giderek ciddileşirken aynı zamanda kollateral damarlar da gelişebilir. Bu durumda, kişide hiçbir zaman akut kalp disfonksiyonu gelişmeyebilir. Ancak sklerotik süreç, kan akımını sağlayan kollateral kan akımının sınırlarının ötesinde gelişebilir ve bazen kollateral kan damarlarında ateroskleroz ortaya çıkar. Bu durum meydana geldiği zaman kalp kasının iş kapasitesi sıklıkla kalbin normalde gereksinim duyulan kanı bile pompalayamayacağı kadar ciddi biçimde kısıtlanmaya başlar. Bu, çok sayıda yaşlıda ortaya çıkan kalp yetmezliğinin en sık rastlanan nedenlerinden birisidir.

Miyokard İnfarktüsü

Akut koroner tıkanmadan hemen sonra tıkanmanın ötesindeki kan damarlarında kan akımı, çevre damarlarda küçük miktardaki kollateral akım dışında, durur. Hiç kan almayan ya da aldığı kan akımı kalp kasının işlevlerini sürdürmesine yetmeyecek ölçüde olan kas alanının *infarktlı* olduğu söylenir, olayın tümüne *miyokard infarktüsü* adı verilir.

İnfarktüsün başlangıcından hemen sonra küçük miktarlarda kollateral kan infarkt alanına sızmaya başlar ve bu, bölgesel kan damarlarının giderek genişlemesiyle birlikte bölgenin durağan kanla dolmasına yol açar. Aynı anda kas lifleri kandaki son oksijen kırıntılarını kullanır, bu hemoglobinin tamamen deoksijene olmasına yol açar. İnfarktüs alanı mavi-kahverengi görünümdedir ve bu bölgedeki damarlar, kan akımı olmamasına rağmen genişlemiş olarak görülür. Daha sonraki dönemlerde damar duvarları daha fazla geçirgen olmaya başlar ve sıvı sızdırır. Lokal kas dokusu ödemli olmaya, kalp kası hücreleri azalmış hücresel metabolizma nedeniyle şişmeye başlar. Kan akımı olmazsa birkaç saat içinde kalp kası hücreleri ölür.

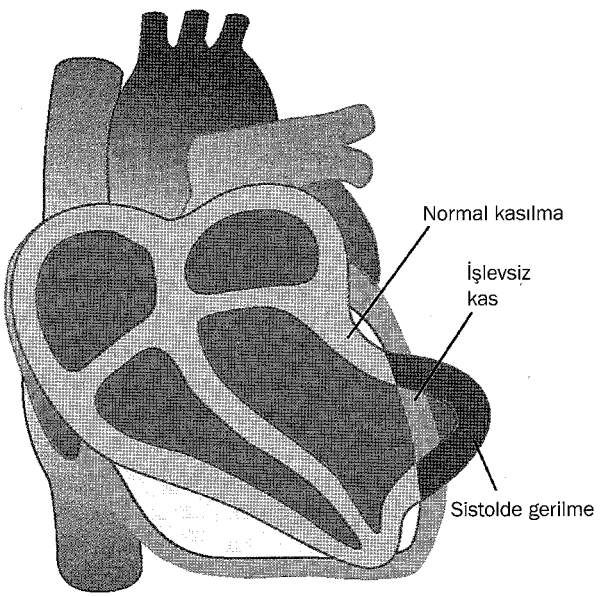
Kalp kası sadece yaşayabilmek için 100 gr kas dokusu başına dakikada 1,3 ml oksijene gereksinim duyar. Normal dinlenme koşullarında 100 gr sol ventrikül kasına dakikada 8 ml oksijen ulaşır. Bu yüzden normal dinlenme durumundaki koroner kan akımının %15-30'u bile hücrelerin yaşamasına yetecektir. Bununla birlikte, büyük bir infarktın hiç kollateral kan akımı olmayan merkezi bölümündeki kas dokusu ölür.

Subendokardiyal İnfarktüs. Kasın daha dış bölümlerinde infarktüs belirtisi olmasa bile, subendokardiyal kas tabakası sıklıkla infarkte olur. Bunun nedeni, daha önce açıklandığı gibi, subendokardiyum kasının, kan damarları kalbin sistol kasılmasıyla yoğun şekilde komprese edildikleri için, yeterli kan akımı almada ilave güçlüğe sahip olmasıdır. Bu yüzden kalbin herhangi bir bölgesine kan akımını güçleştiren herhangi bir durum, genellikle önce subendokardiyal bölgede hasara neden olacak ve hasar daha sonra epikarda doğru yayılacaktır.

Akut Koroner Tıkanmayı İzleyen Ölümün Nedenleri

Akut miyokard infarktüsünden sonra ölümün en yaygın nedenleri şunlardır: *(1) kalp debisinin azalması; (2) pulmoner kan damarlarında kanın göllenmesi* ve daha sonra gelişen *pulmoner ödem; (3) kalp fibrilasyonu;* ve nadiren *(4) kalbin rüptürü.*

Kalp Debisinin Azalması - Sistolde Gerilme ve Kardiyak Şok. Bazı kalp kası lifleri işlevini yitirdiği ve diğerleri de büyük bir güçle kasılamadığı zaman, iskemiden etkilenen ventrikülün genel pompalama yeteneği nispeten baskılanır. Aslında infarktüslü kalbin toplam pompalama yeteneği de, Şekil 21-7'de gösterilen, *sistolde gerilme* adlı bir olay nedeniyle, tahmin edilenden daha fazla sıklıkla baskılanır. Ventrikül kasının normal bölümleri kasıldığı zaman, kasın ölü ya da yalnızca işlevsiz olan iskemik bölümleri, kasılmak yerine ventrikül içinde ar-



ŞEKİL 21-7

İskemik kalp kasının bir bölgesinde sistolde gerilme.

tan basınç nedeniyle dışa doğru itilir. Bu durumda ventrikülün pompalama gücünün çoğu, işlevsiz kalp kası bölgesinin balonlaşmasıyla boşa gider.

Kalp, yeterli kanı perifer arterlerine pompalayacak biçimde kasılamadığı zaman, kalp yetmezliği ve *perifer iskemisinin* bir sonucu olarak perifer dokularının ölümü kaçınılmazdır. Bu durum, *koroner şok, kardiyojenik şok, kardiyak şok ya da düşük kalp debili yetmezlik* olarak adlandırılır. Bu konu sonraki bölümde daha geniş şekilde tartışılmıştır. Sol ventrikülün %40'ından fazlası infarkte olduğunda hemen her zaman kardiyak şok ortaya çıkar ve kardiyak şok gelişen hastaların %85'i ölür.

Kanın Venöz Sistemde Göllenmesi. Kalp kanı ileriye doğru pompalayamadığı zaman kanın atriyumlarda ve akciğer ya da sistemik dolaşım damarlarında birikmesi gerekir. Bu durum özellikle akciğerlerde olmak üzere, kapiller basıncın artmasına yol açar.

Kanın venlerde göllenmesi miyokard infarktüsünden sonraki ilk birkaç saat içinde fazla zorluk oluşturmaz, ama birkaç gün sonra şu nedenlerle semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Kalp debisinin aniden azalması böbreklere ulaşan kan akımını azaltır. Bölüm 22'de belirtilen nedenlerle böbrekler yeterli miktarda idrar oluşturamaz. Bu, toplam kan hacminin giderek artmasına ve bu yüzden *konjestif semptomlara* yol açar. Sonuçta kalp yetmezliğinin başlamasından sonraki birkaç gün iyi gözüken çoğu hastada akut pulmoner ödem gelişir ve çoğu kez ilk akciğer semptomlarının başlamasından sonraki birkaç saat içerisinde hasta ölür.

Miyokard İnfarktüsünden Sonra Ventrikül Fibrilasyonu. Koroner tıkanmadan ölen çoğu insanda ölüm nedeni *ani ventrikül fibrilasyonudur*. Fibrilasyon gelişme eğilimi büyük bir infarktüsten sonra özellikle daha yüksektir, ama küçük bir tıkanmadan sonra da fibrilasyon ortaya çıkabilir. Kronik koroner yetmezliği olan hastaların bazıları infarktüs geçirmeden, fibrilasyon nedeniyle aniden ölür.

Koroner infarktüsten sonraki iki dönem, fibrilasyon gelişimi için özellikle tehlikelidir. İlk dönem infarktüsten sonraki ilk on dakikadır. Bundan sonra görece olarak güvenli kısa bir dönemi izleyerek 1 saat ya da daha sonra başlayan ve birkaç saat süren ikinci bir kardiyak iritabilite dönemi ortaya çıkar. Fibrilasyon infarktüsten günler sonra da ortaya çıkabilir, fakat bu olasılık düşüktür.

Kalbi fibrilasyon eğilimine sokan en az dört faktör sıralanabilir:

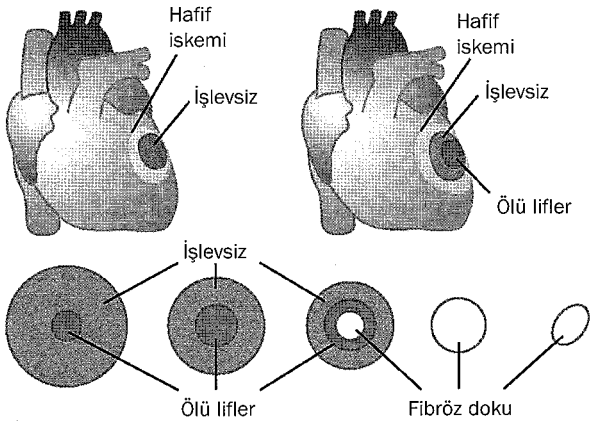
1. Kalp kasına kan akımının aniden durması iskemik *kas dokusundan potasyumun hızla kaybedilmesine* yol açar. Bu, aynı zamanda kalp kas hücrelerini çevreleyen ekstraselüler sıvılarda potasyum konsantrasyonunu artırır. Koroner sisteme potasyum enjekte edilerek yapılan deneyler, ekstraselüler potasyum konsantrasyonu artışının kalp kasının uyarılabilirliğini ve böylece fibrilasyon olasılığını artırdığını göstermiştir.
2. Kas iskemisi, Bölüm 12'de akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların elektrokardiyogramları ile ilişkili olarak tanımlanan bir *"zedelenme akımına"* neden olur. Yani, iskemik kas dokusu bir kalp vurusundan sonra sıklıkla tam olarak repolarize olamaz ve kasın dış yüzeyi kalbin herhangi başka bir bölgesine göre negatif kalır. Bu yüzden, elektrik akımları bu iskemik bölgeden kalbin normal bölgelerine yayılarak fibrilasyona neden olabilen anormal uyarılara yol açabilir.
3. Geniş infarktüsten sonra, temelde kalbin yeterince kan pompalayamamasına bağlı olarak *güçlü sempatik refleksler* sıklıkla gelişir. Sempatik uyarı kalbin uyarılabilirliğini artırarak fibrilasyonu kolaylaştırabilir.
4. Miyokard infarktüsünün neden olduğu *kalp kası güçsüzlüğü* sıklıkla *ventriküllerin yaygın şekilde genişlemesine* yol açar. Bu, *kalpte uyarının iletilmesi gereken mesafeyi artırır* ve sıklıkla *kalp kasının infarktüslü alanı çevresinde anormal bir ileti yolunun oluşmasına* yol açar. Her iki etki de kalpte çember hareketleri oluşumuna yol açar. Bölüm 13'de tartışıldığı gibi, ventriküllerde ileti yolunun aşırı uzaması, refrakter dönemden henüz çıkmış olan kasa, uyarıların tekrar girmesine neden olabilir. Böylece yeni bir eksitasyonun "döngüsel hareketi" başlar ve bu ardarda sürebilir.

İnfarktüs Alanının Rüptürü. Akut infarktüsten sonraki ilk günlerde kalbin iskemik bölümünün rüptürünün oluşma tehlikesi azdır, ancak birkaç gün sonra, ölü kas lifleri dejenere olmaya başlar ve kalp duvarı gerilerek çok incelir. Böyle bir durumda ölü kas her kalp kasılmasıyla dışa doğru ciddi şekilde çıkıntı yapar ve bu sistolde gerilme sonuçta kalp yırtılana kadar giderek artar. Gerçekte, ciddi bir miyokard infarktüsünün seyrini takipte kullanılan yollardan biri, sistolde gerilme derecesinin kötüleşip kötüleşmediğini kalbi görüntüleyerek (örn. x-ışınları) kayıt altına almaktır.

Bir ventrikül yırtıldığı zaman perikard boşluğuna kan kaybı hızla *kalp tamponadına* yol açar. Bu, kalbin, perikard boşluğuna toplanan kan tarafından baskılanması demektir. Kalbin böyle baskılanması nedeniyle kan sağ atriyuma geçemez ve hasta kalp debisinin birdenbire düşmesi nedeniyle ölür.

Akut Miyokard İnfarktüsünün İyileşme Aşamaları

Şekil 21-8'in üst bölümünde akut koroner tıkanmanın etkileri, solda, küçük bir kas bölgesinde iskemi gelişen hastada; sağda, geniş bir kas bölgesinde iskemi olan



ŞEKİL 21-8

Yukarıda, küçük ve büyük miyokard iskemisi alanları. *Aşağıda*, miyokard infarktüsünün iyileşme aşamaları.

hastada görülmektedir. İskemi alanı küçük olduğunda çok küçük bir kas bölgesi ölür ya da hiç kas ölümü görülmez, ancak kas kasılmalarını desteklemek için gerekli besin sağlanamadığından kasın bir bölgesi geçici olarak işlevini yitirebilir.

İskemi alan, geniş ise, alanın merkezindeki kas liflerinin bazıları koroner kan akımının tamamen kesilmesinden sonraki 1-3 saat içinde hızla ölür. Ölü alanın hemen dışında işlevsiz kas bölgesi yer alır, çünkü bu bölge kasılamaz ve genellikle uyarıyı iletemez. Bu yüzden, işlevsiz alanın etrafında çevresel olarak, hafif iskemi nedeniyle güçsüz de olsa, hala kasılan bir bölge bulunur.

Ölü Kasın Nedbe Dokusuna Dönüşmesi. Şekil 21-8'in alt kısmında geniş bir miyokard infarktüsünden sonraki iyileşme aşamaları gösterilmektedir. Tıkanmadan hemen sonra iskemi alanının merkezindeki kas lifleri ölür. Bunu izleyen günler içinde ölü bölge büyür, çünkü uzayan iskemi sınırdaki liflerin çoğunun ölümüne yol açar. Aynı zamanda infarkte alanın dış kenarına dal veren kollateral arter kanallarının genişlemesi nedeniyle kasın işlevsiz bölümünün çoğu iyileşir. Birkaç gün ile 3 hafta sonra işlevsiz kasın çoğu ya tekrar işlev kazanır veya ölür. Aynı süre içinde ölü bölgede fibröz doku gelişmeye başlar, çünkü iskemi fibroblastların gelişimini ve fibröz dokunun normalden daha fazla gelişmesini uyarabilir. Böylece, ölü kas dokusu aşamalı olarak fibrotik dokuya dönüşür. Daha sonra, fibröz dokunun genel özellikleri nedeniyle ilerleyici bir kasılma ve küçülme göstermesi nedeniyle, fibröz nedbe birkaç aydan bir yıla kadar değişen bir dönemde küçülebilir.

Son olarak, kalpteki normal alanlar ölü kalp dokusunu en azından kısmen kompanse edecek şekilde giderek hipertrofiye olur. Böylece kalp birkaç ay içerisinde kısmen veya hemen hemen tamamen iyileşir.

Miyokard İnfarktüsünün Tedavisinde Dinlenmenin Önemi. Kalp kasında hücre ölümünün düzeyi, *iskeminin ve kalp kası üzerine binen yükün derecesi* tarafından belirlenir. Egzersizde, şiddetli heyecanda ya da yorgunluk sonucunda olduğu gibi, yük büyük ölçüde artarsa kalp, yaşamını sürdürmek için daha fazla oksijene ve diğer besinlere ihtiyaç duyar. Ayrıca kalbin iskemik alanlarını besleyen anastomozlu kan damarları normalde kan verdikleri kalp alanlarını da hala beslemelidirler. Kalp normalden daha aktif olduğunda normal kalp kasının damarları büyük ölçüde genişler. Bu, koroner damarlara gelen kanın büyük bölümünün normal kas dokusuna aktarılmasına ve iskemi alanına kan taşıyan anastomozlara ulaşan kanın azalmasına yol açar ve iskemi koşullarını kötüleştirir. Bu duruma "koroner hırsızlık" sendromu denir. Sonuç olarak, miyokard infarktüslü hastalarda tedavinin en önemli faktörlerinden biri iyileşme döneminde mutlak istirahattir.

Miyokard İnfarktüsünün İyileşmesinden Sonra Kalbin İşlevi

Geniş bir alanı tutan miyokard infarktüsünden kurtulan kalp, fonksiyonel kapasitesini nadiren tam olarak kazanır. Daha sık olarak, pompa kapasitesi kalıcı olarak sağlıklı kalbin düzeyinin altına düşer. Bu, kişinin kalbinin hasta olmasını ya da dinlenme durumunda kalp debisinin normalin altına düşmesini gerektirmez. Çünkü normalde kalp vücudun istirahatteki gereksiniminin %300-400'ü daha fazla kanı pompalama yeteneğine sahiptir. Bu, normal bir kişinin "kalp yedeğinin" %300-400 olduğu anlamına gelir. Kalp yedeği %100 kadar azalsa bile, kişi sakin bir aktiviteyi normal gerçekleştirebilir ama kalbi aşırı yükleyecek zorlu egzersiz yapamaz.

Koroner Kalp Hastalığında Ağrı

Normalde insan kalbini "hissedemez", fakat iskemi durumundaki kalp kası sıklıkla ağrı duyusuna, bazen şiddetli ağrıya yol açar. Ağrının nedenleri tam olarak bilinmemektedir, ama iskeminin kasta yavaş koroner kan akımıyla yeterince hızlı şekilde uzaklaştırılamayan laktik asit gibi asit maddelerin ya da histamin, kininler veya hücresel proteolitik enzimler gibi diğer ağrı uyandıran maddelerin birikimine yol açtığına inanılmaktadır. Bu anormal maddelerin yüksek konsantrasyonları daha sonra kalp kasındaki sinir uçlarını uyarmakta ve ağrı impulsları duyusal aferent sinir lifleriyle merkezi sinir sistemine iletilmektedir.

Anjina Pektoris

Koroner damarları giderek daralan çoğu hastada, kalbin yükü, mevcut koroner kan akımına göre fazla olduğunda *anjina pektoris* olarak isimlendirilen kalp ağrısı or-

taya çıkar. Bu ağrı genellikle sternumun üst kısmında hissedilir ve en yaygın olarak *sol kol ve sol omuza*, yine sıklıkla boyun ve hatta yüz gibi vücudun uzak yüzey bölgelerine de sıklıkla yayılır. Ağrının bu dağılımının nedeni, kalbin embriyon dönemindeki yaşamda, kollar gibi, boyundan gelişmesidir. Bu yüzden, hem kalp hem de vücudun bu yüzey alanları ağrı siniri liflerini aynı medulla spinalis segmentlerinden alırlar.

Kronik anjinası olan çoğu hasta, egzersiz yaptıklarında ya da kalbin metabolizmasını artıran veya sempatik vazokonstriktör sinir uyarılarının etkisiyle geçici olarak koroner damarları daraltan duygulanımlar yaşadıklarında ağrı hisseder. Ağrı genellikle yalnızca birkaç dakika sürer. Bununla birlikte, bazı hastalarda iskemi şiddetli ve uzun süreli olabilir, ağrı sürekli bulunabilir. Ağrı genellikle sıcak, baskılayıcı, boğucu olarak nitelenir, hastalar böyle bir ağrı duyduklarında genellikle bütün gereksiz vücut aktivitelerini bırakıp tümüyle dinlenmeye geçerler.

İlaçla Tedavi. Bazı vazodilatatör ilaçlar, akut bir anjina atağı sırasında verildiklerinde ağrıyı hemen durdururlar. *Nitrogliserin* ve *diğer nitratlar* yaygın kullanılan vazodilatatörlerdir.

Anjina pektorisin uzun süreli tedavisinde kullanılan ikinci bir grup ilaç, propranolol gibi *beta blokerlerdir*. Bu ilaçlar egzersiz veya duygusal olaylar sırasında sempatik uyarının kalp hızını ve kalp metabolizmasını artırmasını sağlayan beta sempatik reseptörleri bloke ederler. Bu yüzden, beta blokerlerle tedavi kalbin streslı koşullarda ek metabolik oksijene duyduğu gereksinimi azaltır. Açık nedenlerden dolayı, bu da, anjina ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltır.

Koroner Hastalığının Cerrahi Tedavisi

Aort - Koroner Baypas Cerrahisi. Koroner iskemisi olan çoğu hastada, koroner damarlardaki darlık bölgeleri aterosklerotik hastalık tarafından bloke edilmiş sadece birkaç farklı noktadadır ve bu noktaların dışında koroner damarlar normal ya da hemen hemen normaldir. 1960'lı yıllarda *aort - koroner baypas* olarak isimlendirilen bir cerrahi yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde kol veya bacaktan subkutan bir ven çıkarılarak aortun kökünden bir perifer koroner arterin aterosklerotik blokaj noktasının ötesindeki kısmına kadar greft olarak konur. Operasyon sırasında bir ila beş arasında ven grefti, her biri tıkanmanın ötesindeki koroner damarlara bağlanacak şekilde yerleştirilir.

Ameliyattan sonra çoğu hastada anjina ağrısı hafifler. Ayrıca operasyondan önce kalbi çok fazla hasar görmemiş hastalarda koroner baypas işlemi normal sağkalım süre beklentisini sağlayabilir. Ancak, kalp ciddi biçimde harap olmuşsa baypas uygulanmasının değeri olasılıkla azdır.

Koroner Anjiyoplasti. 1980'lerden beri, kısmen tıkalı damarları tam olarak tıkanmadan önce açmak için bir uygulama yapılmaktadır. *Koroner arter anjiyoplastisi* olarak isimlendirilen bu uygulama şöyle gerçekleştirilir: Çapı 1 milimetre olan küçük bir balon uçlu kateter radyolojik yönlendirme altında koroner sistem içine sokulur ve kateterin balon ucu, bu bölgenin üzerine oturuncaya kadar bu damar boyunca ilerletilir. Daha sonra balon yüksek basınçla şişirilerek, bu, hastalıklı arter gerilir. Bu işlemden sonra damarda kan akımı sıklıkla üç ile dört kat artar ve işlemin yapıldığı hastaların dörtte üçünde koroner iskemi semptomları en azından birkaç yıl ortadan kalkar. Ancak hastaların önemli kısmında yine de eninde sonunda koroner baypas yapılması gerekir.

Aterosklerotik koroner arterleri açmak için daha yeni uygulamalar deneysel olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan biri, aterosklerozlu lezyona yönelen bir koroner arter kateterinin ucuna yerleştirilen bir lazer kaynağını kullanmaktadır. Lazer ışını, damar duvarının kalan kısmına önemli bir zarar vermeden lezyonu tamamen temizler.

Bir başka gelişme, anjiyoplastiyle açılan koroner arterin içine küçük metal bir "kılıf"ın yerleştirilerek tekrar stenozun önlenmesidir.

Kaynaklar

Casscells W, Nahai M, Willerson JT: Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. Circulation 107:2072, 2003.

Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia. Circulation 108:1263, 2003.

Dalal H, Evans PH, Campbell JL: Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. BMJ 328:693, 2004.

Freedman SB, Isner JM: Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann Intern Med 136:54, 2002.

Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Hao H, Gabbiani J, Bochaton-Piallat M: Arterial smooth muscle cell heterogeney: implications for atherosclerosis and restenosis development. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:1510, 2003.

Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. Am J Physiol 282:R1280, 2002.

Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation 107:2998, 2003.

Joyner MJ, Dietz NM: Sympathetic vasodilation in human muscle. Acta Physiol Scand 177:329, 2003.

Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE: Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. Circulation 107:2507, 2003.

Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.

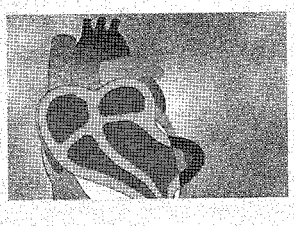
Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 107:363, 2003.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83:933, 2003.

Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 83:1113, 2003.

Kalp Yetmezliği



Hekim tarafından tedavi edilmesi gereken en önemli hastalıklardan biri kalp yetmezliğidir. Bu, kalbin kanı pompalama yeteneğini azaltan herhangi bir durumda oluşabilir. Neden, genellikle azalmış koroner kan akımı sonucu miyokardın kasılma yeteneğinin azalmasıdır. Ancak, pompalama yetersizliği kalp kapaklarının harabiyeti, kalp çevresinde dış basınç, B vitamini eksikliği, primer kalp kası hastalığı veya kalbin pompalama etkinliğini azaltan herhangi diğer bir anormallik sonucu da oluşabilir. Bu bölümde esas olarak koroner kan damarlarının kısmi blokajı sonucu oluşan iskemik kalp hastalığının neden olduğu kalp yetmezliğini tartışacağız. Bölüm 23'de kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları ele alınacaktır.

Kalp Yetmezliğinin Tanımı. "Kalp yetmezliği" terimi basitçe kalbin vücudun gereksinimini karşılamaya yetecek miktarda kanı pompalamadaki yetersizliği demektir.

Kalp Yetmezliğinde Dolaşım Dinamikleri

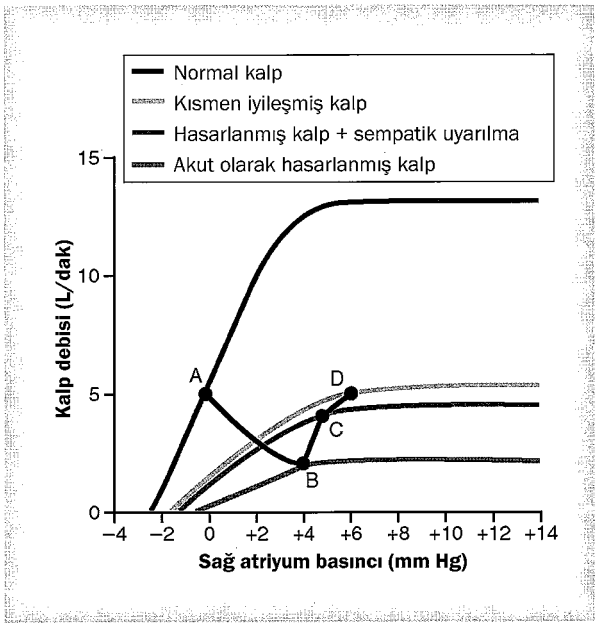
Orta Derecede Kalp Yetmezliğinin Akut Etkileri

Miyokard infarktüsünde olduğu gibi kalp aniden ciddi olarak hasar görürse, kalbin pompalama yeteneği derhal azalır. Sonuç olarak iki önemli ana etki oluşur; (1) kalp debisinde azalma ve (2) sistemik venöz basıncın artmasına bağlı olarak kanın venlerde göllenmesi.

Akut bir miyokard infarktüsünden sonra farklı zamanlarda kalbin pompalama etkinliğindeki ilerleyici değişiklikler Şekil 22-1'de şematik olarak görülmektedir. Bu şekil öncelikle normal bir kalp debisi eğrisini göstermektedir. Bu eğri üzerindeki A noktası dinlenim koşullarında 5 litre/dak'lık normal bir kalp debisi ve 0 mm Hg'lık sağ atriyum basıncı ile normal fonksiyonun gerçekleştiği noktadır.

Kalp haraplanmaya başladıktan hemen sonra, kalp debisi eğrisi hızla düşmeye başlar, grafiğin altındaki en düşük eğriye iner. Birkaç saniye içinde B noktasında yeni bir dolaşım durumu gelişir. Bu durumda kalp debisi normalin beşte ikisi kadar olan 2 litre/dak'ya düşmüştür. Oysa kalbe dönen kanın sağ atriyumda göllenmesi nedeniyle sağ atriyum basıncı 4 mm Hg'ye yükselmiş durumdadır. Bu düşük kalp debisi yaşamın belki birkaç saat devam ettirilmesi için hala yeterlidir, ancak bilinç kaybı olaya eşlik edebilir. Neyse ki, bu akut evre yanlızca birkaç saniye kadar sürer. Çünkü, haraplanmış kalp için büyük oranda kompanse edici olabilen sempatik refleksler hemen devreye girer ve aşağıda açıklandığı şekilde kompansasyon sağlar.

Akut Kalp Yetmezliğinin Sempatik Sinir Refleksleriyle Kompansasyonu. Kalp debisi tehlikeli derecede düşük düzeye indiği zaman Bölüm 18'de tartışılan dolaşım reflekslerinin çoğu hemen aktive olur. Bunların en iyi bilineni arteryel basıncın azalmasıyla aktifleşen *baroreseptör reflekstir*. Olasılıkla *kemoreseptör refleks*, *merkezi sinir sisteminin iskemik* cevabı ve hatta hasara uğramış kalpten kaynak-



ŞEKİL 22-1

Akut miyokard infarktüsünden sonra kalp debisi eğrisindeki değişiklikler. Kalp debisi ve sağ atriyum basıncı A noktasından D noktasına doğru saniyeler, dakikalar, günler ve haftalar içinde değişir (siyah çizgiyle gösterilen).

lanan refleksler de sempatik sinir sistemi aktıvasyonuna katılırlar. Ancak, hangi refleksler aktive olursa olsun, sempatikler birkaç saniye içinde kuvvetle uyarılırken, parasempatikler zıt ve karşıt bir etkiyle aynı anda inhibe olurlar.

Kuvvetli sempatik uyarılma dolaşım üzerinde iki büyük etkiye sahiptir: Birincisi bizzat kalp üzerinde, ve ikincisi perifer damar sistemi üzerinde. Eğer ventrikül kasının tamamı yaygın olarak haraplanmış fakat halen fonksiyonel ise, sempatik uyarılma bu haraplanmış kas dokusunu güçlendirir. Eğer kasın bir bölümü fonksiyonsuz, bir bölümü hala normal ise normal kas sempatik uyarılmayla kuvvetle uyarılır ve bu yolla fonksiyon yapmayan kas için kısmi kompansasyon sağlanır. *Böylece kalp daha kuvvetli bir pompa haline gelir.* Bu etki de Şekil 22-1'de gösterilmiştir. Burada çok düşük kalp debisi eğrisinin sempatik kompansasyon sonrası iki kat kadar yükseldiği görülmektedir.

Sempatik uyarılma, dolaşım sisteminde kan damarlarının çoğunun, özellikle venlerin tonusunu artırdığı için, *ortalama sistemik doluş basıncını* 12-14 mm Hg'ya, hemen hemen normalin yüzde 100'ü üzerine yükselterek venöz dönüşü de artırır. Bölüm 20'de tartışıldığı gibi bu artmış doluş basıncı kanın venlerden kalbe geri dönme eğilimini önemli derecede artırır. Bu nedenle, hasarlanmış kalp olağandan daha fazla kanın gelişi ve sağ atriyum basıncının daha da yükselmesi ile daha da güçlenir. Bu da kalbin daha büyük miktarlarda kan pompalamasına yardım eder. Böylece Şekil 22-1'de kalp debisinin 4,2 litre/dak ve sağ atriyum basıncının 5 mm Hg olduğu yeni dolaşım durumu C noktasıyla gösterilmiştir.

Sempatik refleksler yaklaşık 30 saniye içinde en üst düzeye çıkarlar. Bu nedenle ani olarak orta şiddette kalp krizi geçiren bir kişi kalp ağrısı ve birkaç saniyelik bayginlıktan başka bir şey hissetmez. Bundan kısa süre sonra ağrı devam etse de sempatik reflekslerin kompansasyonları yardımıyla kalp debisi sakin durumdaki kişiye tamamen yeterli olacak düzeye geri dönebilir.

Yetmezliğin Kronik Evresi - Kalp Debisini Kompanse Etmede Sıvı Tutulması

Akut bir kalp krizinin ilk birkaç dakikasından sonra uzun süren yarı-kronik ikinci evre başlar. Bu dönem başlıca iki olayla karakterizedir: (1) Böbrekler aracılığıyla sıvı tutulması ve (2) Şekil 22-1'de açık yeşil eğriyle gösterildiği gibi haftalardan aylara kadar uzayan bir sürede kalbin değişen derecelerde düzelmesi. Bu durum da Bölüm 21'de tartışıldı.

Böbreklerde Su Tutulması ve Kan Hacminde Saatler ve Günler İçinde Artma

Düşük kalp debisi böbrek fonksiyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bazen, kalp debisi normalin yarısı ila üçte ikisine indiği zaman anüri olur. Genel olarak, kalp debisi normalden önemli derecede düşük olduğu sürece idrar çıkarılması da azalır ve genellikle akut bir kalp krizinden sonra kalp debisi herhangi bir yolla tamamen veya kısmen normale dönmedikçe düşük düzeyde kalır.

Kalp Yetmezliğinde Orta Derecede Sıvı Retansiyonunun Yararlı Etkileri. Eskiden kardiyologların çoğu, sıvı tutulmasının kalp yetmezliğinde daima zararlı etkiye sahip olduğunu düşünürlerdi. Günümüzde vücut sıvısı ve kan hacmindeki ılımlı bir artışın venöz dönüşü artırması nedeniyle kalbin azalmış pompalama yeteneğini kompanse etmeye yardımcı önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Artmış kan hacmi iki yolla venöz dönüşü artırır: Birincisi, ortalama sistemik doluş basıncını yükseltir, bu da *kalbe venöz akışı sağlayan basınç farkını büyütür.* İkincisi, venleri gerer, bu *venöz direnci azaltır* ve böylece kanın kalbe dönmesi kolaylaşır.

Eğer kalp önemli ölçüde haraplanmamışsa, venöz dönüşün artması kalbin azalmış pompalama yeteneğini çoğu kez tam olarak düzeltebilir -o kadar ki, kalbin pompalama yeteneği normalin yüzde 40-50'sine düşmüş olsa bile, artmış venöz dönüş kişi tam bir dinlenim durumunda kaldığı sürece genellikle tamamen normal bir kalp debisini sağlayabilir.

Kalbin pompalama yeteneği daha fazla düştüğü zaman böbreklere kan akımı aşırı derecede azalır, öyle ki idrarla çıkarılan tuz ve su vücuda alınandan daha az olur. Bu nedenle sıvı retansiyonu başlar ve bunu önlemek için etkili tedavi girişimleri yapılmadığı sürece de-

vam eder. Ayrıca kalp en üst düzeyde pompalama kapasitesinde çalıştığı için bu *aşırı sıvı dolaşım üzerinde daha fazla bir yararlı etki oluşturmaz*, bunun yerine tüm vücutta ciddi ödem gelişir, bu da çok zararlı olabilir ve ölüme yol açabilir.

Ağır Kalp Yetmezliğinde Aşırı Sıvı Tutulmasının Zararlı Etkileri. Kalp yetmezliğinde orta derecede sıvı retansiyonunun yararlı etkilerine karşın, ağır yetersizlikte aşırı sıvı fazlalığı ciddi fizyolojik sonuçlara yol açabilir. Bunlar (1) kalbin aşırı gerilmesi ve böylece kalp zayıflığının daha da artması; (2) pulmoner ödeme neden olacak şekilde sıvının akciğerlere filtrasyonu ve buna bağlı olarak kanın oksijenlenmesinde yetersizlik ve (3) vücudun çoğu kısımlarında aşırı ödem oluşumudur. Aşırı sıvının bu zararlı etkileri bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacaktır.

Miyokard İnfarktüsünden Sonra Miyokardın İyileşmesi

Bir miyokard infarktüsü sonucu kalp ani olarak haraplandıktan sonra vücudun doğal tamir süreçleri normal kalp fonksiyonlarını geri getirmek üzere ivedilikle çalışmaya başlar. Örneğin, yeni kollateral damarlar infarkt alanının perifer bölgelerine ilerlemeye başlar, genellikle kenar kesimlerdeki kalp kasının çoğunluğunun yeniden fonksiyon kazanmasını sağlar. Ayrıca kalp kasının haraplanmamış kısmı hipertrofiye uğrar, bu yolla kalp haraplanmasıyla oluşan fonksiyon kaybının çoğu karşılanmış olur.

Düzelmenin derecesi kalp hasarının tipine bağlıdır ve hiç düzelme olmamasından tam iyileşmeye kadar farklılık gösterir. Akut miyokard infarktüsünden sonra kalp birkaç gün ya da hafta içinde genellikle hızla düzelir ve 5-7 haftada son iyileşme durumuna ulaşır. Ancak hafif derecelerde ilave düzelmeler aylarca devam edebilir.

Kısmi İyileşmeden Sonra Kalp Debisi Eğrisi. Şekil 22-1 akut miyokard infarktüsünden bir hafta kadar sonra kısmen düzelmiş kalbin fonksiyonunu göstermektedir. Bu sürede önemli miktarda sıvı da vücutta tutulmuş ve venöz dönüş eğilimi belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle sağ atriyum basıncı daha da yükselmiştir. Sonuç olarak dolaşımın durumu şimdi C noktasından D noktasına değişmiştir. Bu nokta 5 litre/dak'lık normal bir kalp debisini göstermektedir, fakat sağ atriyum basıncı 6 mm Hg'ya yükselmiştir.

Kalp debisinin normale dönmesi nedeniyle, böbrek debisi de normale döner ve orta derecede sıvı fazlasını sürdürmek için *zaten devam etmekte olan sıvı tutulması dışında ilave sıvı retansiyonu oluşmaz.* Bu nedenle, şekilde D noktasıyla gösterilen yüksek sağ atriyum basıncı hariç olmak üzere, şahıs şimdi *istirahat durumunda kaldığı sürece* normal kardiyovasküler dinamiklere sahiptir.

Eğer kalp önemli derecede iyileşir ve eğer uygun miktarda sıvı retansiyonu olursa sempatik uyarılma aşağıdaki nedenlerle giderek normale döner: Kalbin kısmi iyileşmesi, kalp debisi eğrisini sempatik uyarılma ile yükseltilebilen ile aynı şekilde yükseltebilir. Bu nedenle, hafifçe bile olsa kalp iyileştikçe, kalp yetmezliğinin akut safhasındaki sempatik uyarılmanın yol açtığı hızlı nabız, derinin soğuk oluşu ve solgunluk giderek kaybolur.

Akut Kalp Yetmezliği Sonrası Oluşan Değişikliklerin Özeti - "Kompanse Kalp Yetmezliği"

Son birkaç kısımda tartışılan olayları özetlemek için akut, orta şiddette bir kalp krizi sonrasındaki dolaşım dinamiği değişiklikleri şu evrelere ayrılabilir: (1) kalp haraplanmasının ani etkisi; (2) başlıca ilk 30 saniye ila 1 dakika içinde sempatik sinir sistemi ile kompansasyon; ve (3) kalbin kısmi düzelmesi ve renal sıvı retansiyonu sonucu kronik kompansasyon. Bütün bu değişiklikler Şekil 22-1'de siyah çizgi ile şematik olarak gösterilmiştir. Bu çizgi üzerinde dolaşımın normal durumu (A noktası), kalp krizinden birkaç saniye sonra fakat sempatik refleksler oluşmadan önceki durum (B noktası), sempatik uyarılmayla kalp debisinin normale doğru yükselmesi (C noktası) ve günler ya da haftalar alan kalbin hemen hemen tam olarak iyileşmesi ve sıvı retansiyonu süreci sonrasında kalp debisinin normale dönüşü (D noktası) görülmektedir. Bu son durum *kompanse kalp yetmezliği* olarak adlandırılır.

Kompanse Kalp Yetmezliği. Şekil 22-1'de açık yeşil eğrinin plato düzeyiyle tanımlandığı şekilde kısmen iyileşmiş kalbin en üst düzeyde pompalama yeteneğinin hala normalin yarısından daha düşük düzeyde olduğuna özellikle dikkat ediniz. Bu, kalpteki güçsüzlüğün devam etmesine rağmen sağ atriyum basıncındaki bir artışın kalp debisini normal bir düzeyde tutabildiğini göstermektedir. Nitekim, birçok kişi, özellikle ileri yaştakiler normal dinlenim kalp debisine sahip oldukları halde değişik derecelerde kompanse kalp yetmezliği nedeniyle sağ atriyum basınçları hafiften orta dereceye kadar yükselmiştir. Bu kişiler kalplerindeki hasarın farkında olmayabilirler, çünkü genellikle başlangıçta belli olmayacak kadar küçük olan hasar ilerledikçe ona uygun kompansasyon gelişmiştir.

Bir kişide kompanse kalp yetmezliği olduğu zaman herhangi bir ağır egzersiz yapma girişimi çoğunlukla akut yetmezlik semptomlarının hemen ortaya çıkmasına neden olur. Çünkü kalp pompalama kapasitesini egzersiz için gerekli düzeylere yükseltemez. Bu nedenle kompanse kalp yetmezliğinde kalp yedeğinin azalmış olduğu ifade edilir. *Kalp yedeği* kavramı tam olarak bölümün sonunda daha etraflıca tartışılacaktır.

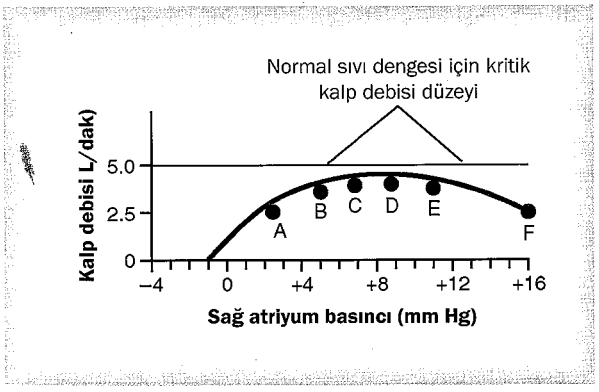
Ağır Kalp Yetmezliğinin Dinamiği - Dekompanse Kalp Yetmezliği

Eğer kalp ağır bir şekilde hasara uğrarsa ne sempatik sinir refleksleri ne de sıvı retansiyonu kompansasyona ye-

terli olmaz ve zayıflamış kalp normal bir kalp debisi pompalayamaz. Sonuç olarak, kalp debisi böbreklerin normal miktarda sıvı atması için gerekli değere yükselemez. Bu nedenle sıvı tutulması devam eder, kişide gittikçe artan ödem gelişir ve olayların bu durumu sonuçta ölüme götürür. Buna *dekompanse kalp yetmezliği* denir. Bu durumda dekompanse kalp yetmezliğinin ana nedeni böbreklerin günlük gerekli miktarda sıvıyı atmaları için kalbin yeterli miktardaki kanı pompalamadaki zayıflığıdır.

Dekompanse Kalp Yetmezliğinin Çizimsel Analizi. Şekil 22-2 kalp aşırı derecede zayıfladıktan sonra farklı zamanlardaki (A- F noktaları) büyük miktarda azalmış kalp debisini göstermektedir. Bu eğri üzerindeki A noktası kompansasyon oluşmadan önceki dolaşımın yaklaşık durumunu, B noktası sempatik stimülasyonla olabildiğince kompansasyon sağlandıktan birkaç dakika sonraki, fakat sıvı retansiyonu başlamadan önceki durumu göstermektedir. B noktasında kalp debisi 4 litre/dak'ya ve sağ atriyum basıncı 5 mm Hg'ye yükselmiştir. Kişi nisbeten iyi durumda görünmektedir, fakat bu durum stabil kalmayacaktır. Çünkü kalp debisi böbreklerin yeterli miktarda sıvıyı atmasına yetecek kadar yükselmez; bu nedenle sıvı retansiyonu devam eder ve sonuçta ölüme yol açabilir. Bu olaylar nicel olarak aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Şekil 22-2'de 5 litre/dak'lık bir kalp debisi düzeyindeki düz çizgiye dikkat ediniz. Bu normal erişkin insanda böbreklerin normal sıvı dengesini tekrar oluşturabilmeleri için -yani tuz ve suyun vücuda alındıkları düzeyde atılabilmesi için- gerekli olan kritik kalp debisi düzeyidir. Bu düzeyin altındaki herhangi bir kalp debisinde daha önce tartışılmış olan sıvı retansiyonu mekanizmalarının hepsi çalışır ve vücut sıvı hacimleri gittikçe artar. Sıvı hacmindeki bu ilerleyici artış nedeniyle dolaşımın ortalama sistemik doluş basıncı yükselmeye devam eder. Bu da giderek artan miktarlarda kanı kişinin perifer venlerinden sağ atriyuma gönderir, böylece sağ atriyum basıncı artar. Bir ya da bir kaç gün sonra dolaşımın durumu Şekil 22-2'deki B noktasından sağ atriyum basıncının 7 mm Hg'ye, kalp debisinin 4,2 L/dak'ya yükseldiği C noktasına değişir. Kalp debisinin hala böbreklerden normal miktarda sıvı atılmasına yetecek düzeyde olmadığına dikkat ediniz. Bu yüzden sıvı retansiyonu devam eder ve ilave bir veya birkaç gün sonra sağ atriyum basıncı 9 mm Hg'ya yükselerek dolaşım D noktasıyla tanımlanan duruma gelir. Kalp debisi hala normal sıvı dengesini oluşturmaya yeterli değildir.



ŞEKİL 22-2

Dekompanse kalp hastalığını gösteren büyük oranda deprese olmuş kalp debisi eğrisi. Giderek artan sıvı retansiyonu sağ atriyum basıncını yükseltir ve kalp debisi A noktasından F noktasına değişir.

Birkaç gün daha süren sıvı retansiyonu sonrası sağ atriyum basıncı daha da yükselir, fakat şimdi, kalp fonksiyonu daha aşağı bir düzeye doğru inmeye başlar. Bu düşüş kalbin aşırı gerilmesi, kalp kasının ödemi ve kalbin pompalama etkinliğini azaltan diğer faktörlerden ileri gelir. Bu durumda daha fazla sıvı retansiyonunun dolaşıma yarardan çok zarar getireceği açıktır. Kalp debisi hala normal böbrek fonksiyonunu sağlamaya yetecek yükseklikte değildir. Sıvı retansiyonu sadece devam etmekle kalmaz, kalp debisinin azalması (aynı zamanda arteryel basınç düşmesi) nedeniyle hızlanır. Sonuç olarak birkaç gün içinde dolaşımın durumu eğri üzerinde kalp debisinin 2,5 L/dak'dan daha az ve sağ atriyum basıncının 16 mm Hg olduğu F noktasına ulaşır. Bu durum yaşamla bağdaşmazlığa yaklaşmış veya ulaşmıştır ve hasta kaybedilir. Kalp yetmezliğinin gittikçe ağırlaştığı bu duruma *dekompanse kalp yetmezliği* adı verilir.

Böylece, bu analizden kalp debisinin (ve arteryel basıncın) normal böbrek fonksiyonu için gerekli olan kritik düzeye yükselme yetersizliğinin sonuçları görülebilir. Bunlar (1) gittikçe artan sıvı retansiyonu ve bunun yol açtığı (2) ortalama sistemik doluş basıncının giderek artması ve (3) sağ atriyum basıncının gittikçe yükselmesidir. Sonuçta kalp o kadar gerilir veya o kadar ödemli hale gelir ki, orta miktardaki kanı bile pompalayamaz ve bu nedenle tamamen yetersiz hale gelir. Klinik olarak dekompansasyonun bu ciddi durumu, en başta, ilerleyici ödem, özellikle akciğerlerde krepitan raller ve *dispneye* (hava açlığı) yol açan akciğer ödemi ile tespit edilebilir. Bütün klinisyenler olayların bu aşamaya geldiği dönemde, uygun tedavinin yapılamamasının hızla ölüme yol açtığını bilirler.

Dekompansasyonun Tedavisi. Dekompansasyon süreci genellikle şu yollarla durdurulabilir. (1) Belirli yollardan biriyle, özellikle dijital gibi kardiyotonik bir ilaç verilerek *kalbi kuvvetlendirmek*, böbrek fonksiyonlarının tekrar normale dönmesi için yeterli miktarlarda kan pompalayabilecek gücü kazandırmak ya da (2) *böbrek yoluyla atımı artırmak üzere diüretik vererek*, aynı zamanda su ve tuz alımını azaltarak düşük kalp debisine rağmen sıvı alımı ve atılması arasında denge oluşturmak.

Her iki yöntem de normal sıvı dengesini yeniden kurarak, yani en azından vücuda giren miktarda sıvının çıkmasını sağlayarak dekompansasyon sürecini durdurur.

Dijital Gibi Kardiyotonik İlaçların Etki Mekanizması. Dijital gibi kardiyotonik ilaçlar sağlıklı bir kalbi olan bir kişiye uygulandığında kalp kasının kasılma gücünü artırmada çok az etkilidirler.Bununla birlikte kronik kalp yetmezliği olan kişiye verildiğinde aynı ilaçlar zayıf miyokardın gücünü bazen yüzde 50 -100 artırabilirler. Bu nedenle kronik kalp yetmezliğinde tedavinin başlıca dayanaklarından birini oluştururlar.

Dijital ve diğer kardiyotonik glikozidlerin kalp kasılmalarını kuvvetlendirici etkilerinin kas liflerinde kalsiyum iyonlarının miktarını artırmalarına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Zayıflamış kalp kasında, sarkoplazmik retikulum normal miktarda kalsiyum tutamaz ve bu nedenle kasın tam kasılma yapmasına yetecek miktarda kalsiyum iyonunu kalp kası liflerinin serbest sıvı bölmesine serbestleyemez. Dijitalin etkisi kalp kası hücre membranlarının kalsiyum pompasını baskılamaktır. Bu pompa normalde kalsiyum iyonlarını kas hücresi dışına pompalar. Ancak, kalp yetmezliği durumunda kasın kasılma gücünü artırmak için ek kalsiyum gereklidir. Bu nedenle orta miktarlarda kullanılan dijital kalsiyum pompalama mekanizmasını baskılamak ve hücreiçi kalsiyum düzeyinin hafifçe yükselmesini sağlamak için yararlıdır.

Tek Taraflı Sol Kalp Yetmezliği

Bu bölümdeki tartışmalarda biz kalp yetmezliğini bir bütün olarak ele aldık. Ancak çok sayıdaki hastada, özellikle akut yetmezliği olanlarda, sol taraf yetmezliği, sağ taraf yetmezliğine göre baskındır ve nadir bazı durumlarda önemli sol taraf yetmezliği olmaksızın sağ kalp yetmezliği vardır. Bu nedenle özellikle tek taraflı sol kalp yetmezliğinin özgül niteliklerini tartışma gereği duyduk.

Sağ kalp yetmezliği ile birlikte olmayan sol kalp yetmezliğinde, sağ kalbin normal gücü ile kan sürekli olarak akciğerlere pompalanır. Buna karşın, akciğerlerden gelen kan yeterli bir şekilde sistemik dolaşıma pompalanmaz. Sonuçta büyük miktarda kan sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma kaydığı için, *ortalama pulmoner doluş basıncı yükselir.*

Akciğerlerdeki kan hacmi arttıkça, pulmoner kapiller basınç da artar ve eğer bu yaklaşık olarak 28 mm Hg'ya eşit olan plazma kolloid ozmotik basıncının üzerinde bir değere yükselirse sıvı kapillerlerden akciğer interstisyel alanlarına ve alveollere sızmaya başlar, sonuçta pulmoner ödem oluşur.

Bu nedenle *pulmoner damar konjesyonu* ve *pulmoner ödem sol kalp yetmezliğinin* en önemli problemlerinden biridir. Şiddetli, akut sol kalp yetmezliğinde pulmoner ödem bazen o kadar hızlı gelişir ki, 20-30 dakikada boğulma ile ölüme neden olur. Konuyu bu bölümün sonlarında daha ayrıntılı olarak tartışacağız.

Düşük Debili Kalp Yetmezliği-Kardiyojenik Şok

Akut kalp krizlerinden sonra ve sıklıkla uzun süren, yavaş ilerleyen kalp bozuklukları dönemlerinin sonrasında birçok durumda kalp yaşam için gerekli kan akımının en düşük miktarlarını bile pompalamada yetersiz kalır. Buna bağlı olarak, genellikle birkaç saat ile birkaç gün içinde ölüme yol açacak şekilde tüm vücut dokuları etkilenir ve hatta haraplanmaya başlar. Bölüm 24'de açıklandığı şekilde bu tablo bir dolaşım şokudur. Beslenme eksikliğinden sadece kardiyovasküler sistem zarar görmez, vücudun geri kalan kısmı da hasara uğrar ve ölüme götürür. Kalbin pompalama yetersizliğinin yol açtığı bu dolaşım şoku sendromuna *kardiyojenik* şok veya basitçe *kardiyak şok* denir. Bir kişide kardiyojenik şok gelişince hayatta kalma oranı genellikle yüzde 15'den azdır.

Kardiyojenik Şokta Kalp Haraplanmasının Kısır Döngüsü. Bölüm 24'deki dolaşım şoku tartışmasında şokun seyri sırasında koroner kan akımı azaldığı zaman kalbin giderek daha fazla haraplanma eğiliminde olduğu vurgulanmıştı. Şöyle ki, şok sırasında oluşan arteryel basınç düşüklüğü koroner kan desteğini daha da azaltır. Bu kalbi daha zayıf hale getirir, bu durum ise arteryel basıncı daha da azaltarak şoku daha da kötüleştirir. Süreç, sonuçta bir kalp harabiyeti kısır döngüsü haline gelir. Miyokard infarktüsünün neden olduğu kardiyojenik şokta bu sorun zaten mevcut olan koroner blokaj tarafından önemli derecede şiddetlendirilir. Örneğin, sağlıklı bir kalpte kalp harabiyetinin başlamasından önce arteryel basıncın genellikle yaklaşık 45 mm Hg'nın altına düşmesi gerekir. Bununla birlikte bir ana koroner damarı bloke olan bir kalpte arteryel basınç 80-90 mm Hg'ya düştüğü zaman harabiyet başlar. Diğer bir deyişle, miyokard infarktüsü sonrası arteriyel basınçtaki en küçük bir düşme bile kalp harabiyeti kısır döngüsünü başlatabilir. Bu nedenle miyokard infarktüsünün tedavisinde kısa hipotansiyon dönemlerinin önlenmesi bile çok büyük öneme sahiptir.

Tedavinin Fizyolojisi. Çeşitli kompanse edici süreçler kalp debisini (ve arteryel basıncı) yaşamı devam ettirecek düzeye döndüremeden önce hasta sıklıkla kardiyojenik şoktan ölür. Bu nedenle, bu durumun tedavisi akut kalp krizi ataklarının düzeltilmesinde en önemli problemlerden biridir.

Eğer ventrikül kası haraplanma belirtileri gösteriyorsa kalbi güçlendirmek için genellikle acil dijital uygulaması yapılır. Yine arteryel basıncı desteklemek üzere tam kan, plazma infüzyonu veya kan basıncını yükselten bir ilaç kullanılır. Eğer arteryel basınç yeterince yüksek düzeye getirilebilirse, koroner kan akımı genellikle harabiyet kısır döngüsünü önlemek için ye-

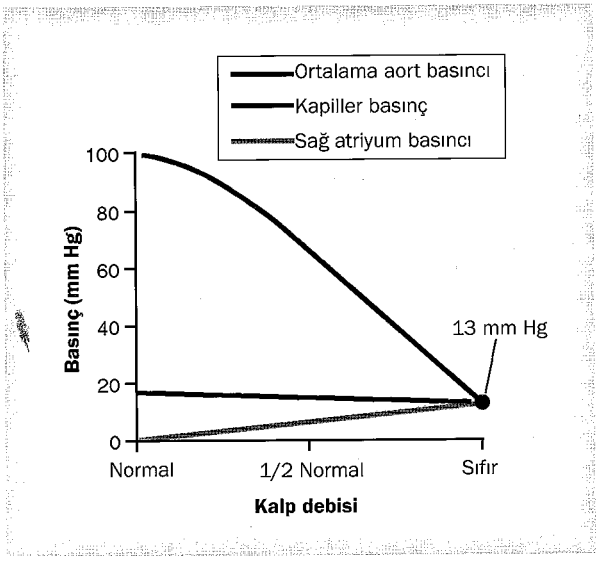
terli düzeye yükselecektir. Bu ise, şoku düzeltmek üzere dolaşım sisteminde uygun kompansasyon mekanizmaları için yeterli zaman sağlar.

Aşağıdaki işlemlerden biri uygulanarak kardiyojenik şoklu hastanın hayatını kurtarmada bazı başarılar da elde edilmiştir: (1) koroner arterdeki pıhtının cerrahi olarak çıkarılması, genellikle koroner baypas grefti ile birlikte veya (2) tıkalı koroner arterin kateterizasyonu ve pıhtının erimesini sağlayan *streptokinaz veya doku tipi plazminojen aktivatör enzimlerin infüzyonu*. Eğer bu işlem 1 saat içinde uygulanırsa sonuçlar nadiren olumsuzdur, ancak 3 saatten sonraki uygulamalar çok az yarar sağlar veya hiç yararlı olmaz.

Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Ödem

Akut Kalp Yetmezliği Perifer Ödemine Neden Olmaz. Akut *sol* kalp yetmezliği hızlı *pulmoner ödem* gelişimi ile akciğerlerin şiddetli ve hızlı konjesyonuna ve hatta dakikalar ve saatler içinde ölüme neden olabilir.

Bununla birlikte, sol ya da sağ kalp yetmezliği hızlı *perifer ödemi* oluşmasına yol açmaz. Bu, Şekil 22-3 kullanılarak en iyi şekilde açıklanabilir. Daha önce normal olan bir kalbin pompa etkinliği akut olarak zayıfladığında, aort basıncı düşer ve sağ atriyum basıncı yükselir. Kalp debisi sıfıra yaklaştıkça iki basınç 13 mm Hg dolaylarında bir denge değerinde birbirine yaklaşır. Kapiller basınç da 17 mm Hg'lik normal değerinden 13 mm Hg'lik denge basıncına düşer. Böylece, *şiddetli akut kalp yetmezliği, perifer kapiller basıncında yükselmeden ziyade bir düşmeye neden olur*. Bu şekilde, insandaki deneyimlerin yanısıra hayvan deneyleri de akut kalp yetmezliğinin hızlı perifer ödemi gelişimine yol açmadığını göstermektedir.



ŞEKİL 22-3

Kalp debisi normalden sıfıra doğru düşerken, ortalama aort basıncında, perifer dokuların kapiller basıncında ve sağ atriyum basıncında ilerleyici değişiklikler.

Böbrekler Tarafından Uzun Süreli Sıvı Tutulması - Kalp Yetmezliğinde Perifer Ödeminin Nedeni

Tam kalp yetmezliğinden veya sağ kalp yetmezliğinden 1 gün kadar sonra periferde ödem oluşmaya başlar, başlıca nedeni *böbrekler tarafından sıvı tutulmasıdır*. Sıvı retansiyonu ortalama sistemik doluş basıncını artırır, sonuçta kanın kalbe geri dönme eğilimi artar. Bu, sağ atriyum basıncını daha yüksek bir değere çıkarır ve arteryel basıncı normale döndürür. Bu nedenle *kapiller basınç da önemli derece artar* ve sıvının dokuya geçmesine ve şiddetli ödem gelişmesine neden olur.

Kalp yetmezliği sırasında böbreklerin idrar çıkarmasındaki azalmanın bilinen üç nedeni vardır. Bunların hepsi belki eşit derecede önemlidir fakat farklı yollarla etkili olurlar.

1. **Glomerül filtrasyonunda azalma.** Kalp debisindeki azalma (1) *arteryel basıncın azalması* ve (2) *böbrek aferent arteriyollerinin şiddetli sempatik konstriksiyonu nedeniyle, böbreklerde glomerül basıncını azaltma eğilimindedir*. Sonuç olarak, orta derecedeki kalp yetmezliği hariç olmak üzere glomerül filtrasyon hızı normalden daha düşük olur. Bölüm 26 -29'daki böbrek fonksiyonlarının tartışılmasından *glomerül filtrasyonundaki hafif bir azalmanın bile genellikle idrar çıkarılmasını önemli derecede azalttığı ortaya çıkmaktadır*. Kalp debisi normalin yarısına düştüğü zaman, bu hemen daima tam bir anüri ile sonuçlanabilir.
2. **Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve su ve tuzun böbrek tübüllerinde artmış reabsorpsiyonu.** Böbrek kan akımının azalması *renin salgılanmasında* önemli artışa neden olur, bu da Bölüm 19'da tanımlandığı şekilde *anjiyotensin yapımına* yol açar. Anjiyotensin böbrek arteriyolleri üzerinde böbrek kan akımını daha da azaltan doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu özellikle peritübüler kapiller basıncı düşürür, böylece su ve tuzun böbrek tübüllerinden büyük oranda artmış reabsorpsiyonuna neden olur. Bu nedenle idrarla su ve tuz kaybı büyük oranda azalır, Vücudun her tarafında kanda ve interstisiyel sıvıda tuz ve su birikimi olur.
3. **Artmış aldosteron salgısı.** Kalp yetmezliğinin kronik evresinde adrenal korteksten büyük miktarlarda aldosteron salınır. Bu, başlıca anjiyotensinin adrenal korteksten aldosteron sekresyonunu uyarıcı etkisinden kaynaklanır. Yine, aldosteron salgılanmasındaki artma kısmen artmış plazma potasyumuna bağlı olabilir. Çünkü yüksek

potasyum, aldosteron sekresyonunun bilinen en güçlü uyaranlarından biridir. Kalp yetmezliğinde azalmış böbrek fonksiyonlarına yanıt olarak potasyum konsantrasyonu yükselir.

Yükselmiş aldosteron düzeyleri böbrek tübüllerinden sodyum geriemilimini artırır, bu da iki nedenle su geriemiliminde ikincil bir artışa yol açar. Birincisi sodyum geriemildikçe böbrek interstisyel sıvılarında ozmotik basıncın artmasına karşın tübüller içinde ozmotik basınç düşer, bu değişiklikler suyun ozmozla kana geçişine yol açar. İkincisi, absorbe edilen sodyum ve ona eşlik eden anyonlar, başlıca klor iyonları vücudun her yerinde ekstraselüler sıvıların ozmotik konsantrasyonunu artırır. Bu ise hipotalamus - arka hipofiz bez sisteminden *antidiüretik hormon* salgılanmasını uyarır (Bölüm 29'da tartışıldı). Antidiüretik hormon da suyun tübüller tarafından geriemilmesinde daha büyük bir artış sağlar.

Atriyal Natriüretik Faktörün Kardiyak Dekompansasyonu Geciktirici Rolü. *Atriyal natriüretik faktör (ANF)* kalbin atriyum duvarları gerildiğinde bu bölgeden salgılanan bir hormondur. Kalp yetmezliği hemen daima sağ ve sol her iki atriyum basıncında aşırı artışa neden olduğundan ağır kalp yetmezliğinde atriyum duvarlarının gerilmesi kanda dolaşan ANF düzeylerini 5-10 kat artırır. ANF ise böbrekler üzerinde tuz ve su atılmasını büyük oranda artırıcı doğrudan etkiye sahiptir. Bu nedenle, ANF kalp yetmezliğinin aşırı konjestif semptomlarını önlemeye yardım eden doğal bir role sahiptir. ANF'nin renal etkileri Bölüm 29'da tartışılmıştır.

Kronik Kalp Yetmezliğinde Akut Akciğer Ödemi- Diğer Bir Öldürücü Kısır Döngü

Kalp yetmezliğinde sık karşılaşılan bir ölüm nedeni, uzun süreden beri kronik kalp yetmezliği olan hastalarda oluşan *akut akciğer ödemidir*. Yeni bir kalp hasarı olmadan akut pulmoner ödem gelişen kişide, bu durum, genellikle ağır egzersiz, bazı duygusal stresler veya hatta aşırı soğuk gibi geçici olarak kalbin aşırı yüklenmesine yol açan faktörler nedeniyle olmaktadır. Bu akut pulmoner ödemin aşağıdaki kısır döngüden kaynaklandığına inanılmaktadır:

1. Zaten zayıf olan sol ventrikül üzerinde geçici yük artışı kısır döngüyü başlatır. Sol kalbin sınırlı pompalama kapasitesi nedeniyle kan akciğerlerde göllenmeye başlar.
2. Akciğerlerdeki kanın artışı pulmoner kapiller basıncı yükseltir ve az miktarda sıvı akciğer dokuları ve alveollere sızmaya başlar.
3. Akciğerlerde sıvı arttıkça kanın oksijenlenme derecesi azalır.
4. Kanda oksijen azalması kalbi daha da zayıflatır ve vücudun her tarafındaki arteriyolleri zayıflatarak periferde vazodilatasyona yol açar.
5. Periferde vazodilatasyon perifer dolaşımından venöz dönüşü daha çok artırır.
6. Artmış venöz dönüş akciğerlerde kanın göllenmesini daha da artırır. Bu da akciğerlerde daha fazla sıvı transüdasyonuna, arteryel oksijen satürasyonunda daha büyük düşmeye, venöz dönüşün daha da artmasına ve benzerlerine neden olur. Böylece bir kısır döngü kurulmuş olur.

Bu kısır döngü belirli bir kritik noktanın ötesine geçince dakikalar içinde cesur tedavi girişimleri uygulanmaz ise hastanın ölümüne kadar devam eder. Süreci geri döndürebilen ve hastanın hayatını kurtarabilen tedavi tipleri şunları içerir:

1. Kanın çoğunu venlerde tutmak üzere kollara ve bacaklara turnike uygulayarak sol kalbin iş yükünün azaltılması
2. Hastadan kan alınması
3. Vücuttan hızlı su kaybı oluşturmak üzere furosemid gibi hızlı etkili bir diüretik verilmesi
4. Kanın oksijen saturasyonu düşüklüğünü, kalp dokusunun bozulmasını ve periferde vazodilatasyonu düzeltmek için hastaya saf oksijen solutulması
5. Kalbi güçlendirmek için hastaya dijital gibi hızlı etkili kardiyotonik bir ilaç verilmesi

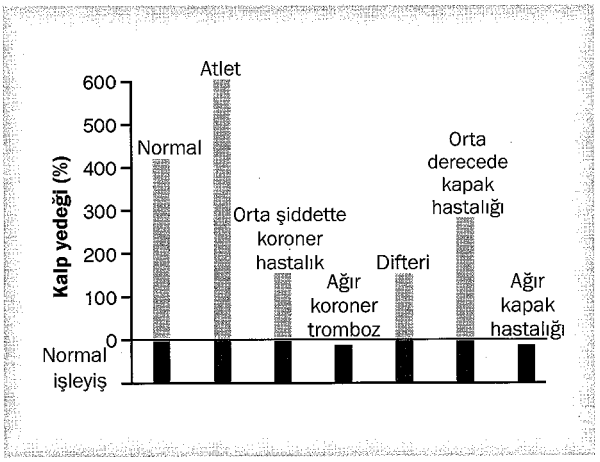
Bu akut akciğer ödemi kısır döngüsü o kadar hızlı ilerleyebilir ki 20 dakika-1 saat içinde ölüme götürebilir. Bu nedenle başarılı olacak herhangi bir tedavi acilen uygulanmalıdır.

Kalp Yedeği

Kalp debisinin normalin üzerinde yükselebileceği en yüksek yüzde oranına *kalp yedeği* denir. Sağlıklı genç erişkinde kalp yedeği yüzde 300-400'dür. Atletik olarak antrenmanlı kişilerde bazen yüzde 500-600'dür. Oysa kalp yetmezliğinde kalp yedeği yoktur. Normal rezerve örnek olarak ağır egzersiz sırasında sağlıklı genç erişkinde kalp debisi normalin yaklaşık 5 katına çıkabilir. Bu normalin üzerinde yüzde 400'lük bir yükselmedir-yani *kalp yedeği yüzde 400'dür.*

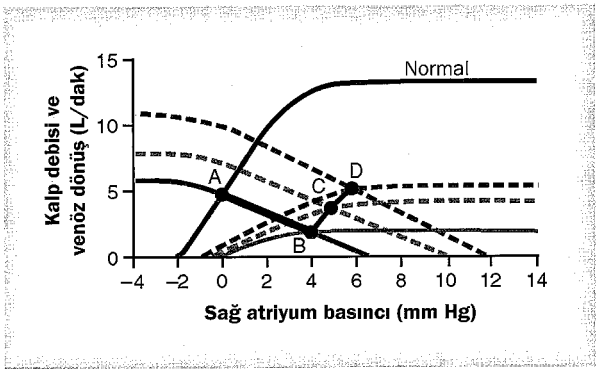
Kalbin yeterli kan pompalamasını önleyen her faktör kalp yedeğini azaltır. Bu, iskemik kalp hastalığı, primer miyokard hastalığı, kalp kasını etkileyen vitamin eksikliği, miyokardın fiziksel hasarı, kalp kapağı hastalığı ve pek çok diğer faktörlerden kaynaklanabilir. Bunların bir kısmı Şekil 22-4'de gösterilmiştir.

Düşük Kalp Yedeğinin Tanısı-Egzersiz Testi. Kalp yedekleri düşük olan kişiler dinlenim durumunda kaldıkları sürece genellikle kalp hastası olduklarını bilmezler. Bununla birlikte, genellikle kişiye koşu bandında veya merdiven testi ile önemli derecede artmış kalp debisi gerektiren egzersiz yaptırılarak düşük kalp yedeği tanısı kolaylıkla konulabilir. Kalbin yükünün artmasıyla küçük miktardaki yedek hızla kullanılır ve kalp debisi vücu-



SEKİL 22-4

Çeşitli koşullarda kalp yedeği. İki durumda sıfırdan düşük yedek görülüyor.



SEKİL 22-5

Kalp yetmezliğinin farklı evrelerinde kalp debisi ve sağ atriyum basıncındaki ilerleyici değişiklikler.

dun yeni aktivitesini sürdürmek için yeterli derecede yükselemez. Akut etkiler şunlardır:

1. Kalbin dokulara yeterli kan pompalayamaması sonucu ani ve bazen şiddetli nefes darlığı (dispne) olur, bu doku iskemisine yol açar ve hava açlığı duygusu yaratır.
2. Kas iskemisine bağlı şiddetli kas yorgunluğu gelişir, böylece kişinin egzersizi sürdürme yeteneğini kısıtlar.
3. Kalp frekansında aşırı artma olur, çünkü sinirsel refleksler yetersiz kalp debisini yükseltmek için şiddetle aktive olurlar.

Egzersiz testleri kardiyologların gereçlerindendir. Kalp debisi ölçümlerinin yerini tutan bu testler kliniklerin çoğunda kolaylıkla yapılamaz.

Kalp Yetmezliğinin Analizi İçin Nicel Çizim Yöntemi

Bu bölümde yaptığımız gibi daha çok nitel bir mantık kullanarak kalp yetmezliğinin genel prensiplerinin çoğunu anlatmak mümkün ise de, nicel bir yaklaşımla kalp yetmezliğindeki farklı faktörlerin önemi daha derinlemesine kavranabilir. Böyle bir yaklaşım, Bölüm 20'de kalp debisi regülasyonunun analizi için bildirilen çizim yöntemidir. Bu bölümün geri kalan kesimlerinde kalp yetmezliğinin bazı yönlerini bu çizim tekniğini kullanarak analiz edeceğiz.

Akut Kalp Yetmezliği ve Kronik Kompansasyonun Çizimsel Analizi

Şekil 22-5 kalbin ve perifer dolaşımının çeşitli durumlarındaki *kalp debisi* ve *venöz dönüş eğrilerini* göstermektedir. A noktasından geçen iki eğri (1) *normal kalp debisi eğrisi* ve (2) *normal venöz dönüş eğrisidir*. Bölüm 20'de işaret edildiği gibi, bu iki eğrinin her biri üzerinde dolaşım sisteminin fonksiyon yapabileceği tek bir nokta vardır. Bu nokta iki eğrinin kesiştiği A noktasıdır. Bu nedenle dolaşımın normal durumu 5 L/dak'lık venöz dönüş ve kalp debisi ile 0 mm Hg'lik bir sağ atriyum basıncıdır.

Akut Kalp Krizinin Etkisi. Orta derecede ciddi bir kalp krizinden sonra ilk birkaç saniye içinde kalp debisi eğrisi en *aşağıdaki eğriye* iner. Bu birkaç saniye sırasında venöz dönüş eğrisi henüz değişmemiştir, çünkü periferde dolaşım sistemi hala normal olarak çalışmaktadır. Bunun için dolaşımın yeni durumu, yeni venöz dönüş eğrisinin normal venöz dönüş eğrisini kestiği B noktasıyla belirtilmiştir. Böylece, sağ atriyum basıncı acilen 4 mm Hg'ya yükselirken kalp debisi 2 L/dak'ya düşer.

Sempatik Reflekslerin Etkisi. Sonraki 30 saniye içinde sempatik refleksler çok aktif olurlar. Kalp debisi ve venöz dönüş eğrilerini etkileyerek her ikisini de yükseltirler. Sempatik uyarılma kalp debisi eğrisinin plato düzeyini yüzde 30'dan yüzde 100'e kadar artırabilir. Ortalama sistemik doluş basıncını da (venöz dönüş eğrisinin sıfır venöz dönüş eksenini kestiği noktayla gösterilen) birkaç milimetre yükseltebilir - şekilde normal değer olan 7 mm Hg'dan 10 mm Hg'ya yükseldiği görülmektedir. Ortalama sistol doluşu basıncındaki bu artış tüm venöz dönüş eğrisini sağa ve yukarı doğru kaydırır. Yeni kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri şimdi C noktasında yani, 5 mm Hg'lık bir sağ atriyum basıncı ve 4 L/dak'lık bir kalp debisinde dengelenir.

Sonraki Birkaç Gün İçinde Kompansasyon. Takibeden hafta içinde kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri şu nedenlerle daha da yükselir: (1) kalbin bir miktar düzelmesi ve (2) tuz ve suyun renal retansiyonu, bu ortalama sistemik doluş basıncını daha da yükseltir (12 mm Hg'nın üstüne). İki yeni eğri, şimdi D noktasında dengededir. Böylece, kalp debisi şimdi normale dönmüştür. Ancak sağ atriyum basıncı daha da yükselerek 6 mm Hg'ya ulaşmıştır. Kalp debisi şimdi normal olduğundan böbrekten atım da normaldir. Öyle ki, sıvı dengesi oluşmuştur. Bazı ilave dış faktör değişiklikleri kalp debisi veya venöz dönüş eğrilerini değiştirinceye kadar, dolaşım sistemi normal kalp debisi ve yükselmiş bir sağ atriyum basıncı ile sabit kalarak fonksiyonuna devam edecektir.

Analiz için bu teknik kullanılarak özellikle orta derecede sıvı retansiyonunun önemi ve hafif ve orta derecede kalp yetmezliğinde giderek yeni bir sabit dolaşım durumuna nasıl yol açtığı görülebilir. Ve yine kalp yetmezliğinin çeşitli derecelerinde ortalama sistemik doluş basıncı ve kalp pompalaması arasındaki ilişki görülebilir.

Şekil 22-5'de tanımlanan olayların Şekil 22-1'de bildirilenlerle aynı olduğuna, ancak Şekil 22-5'de bunların daha nicel bir tarzda sunulmuş olduğuna dikkat ediniz.

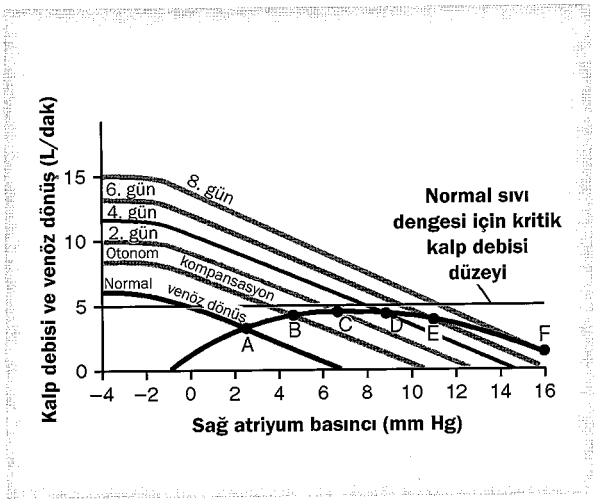
"Dekompanse" Kalp Yetmezliğinin Çizimsel Analizi

Şekil 22-6'daki siyah renkteki kalp debisi eğrisi Şekil 22-2'de görülenle aynıdır. Bu çok düşük eğri kalbin olabildiğince büyük iyileşme derecesine ulaşabileceğini göstermektedir. Biz bu şekle kalp debisi eğrisinin bu düşük düzeye akut inişinden sonraki günlerde oluşan venöz dönüş eğrilerini ekledik. A noktasında, sıfır zamanında normal venöz dönüş eğrisine eşit olan eğri, yaklaşık 3 L/dak'lık kalp debisini vermektedir. Ancak bu düşük kalp debisinin neden olduğu sempatik sinir sistemi uyarılması ortalama sistemik doluş basıncını 30 saniye içinde 7'den 10,5 mm Hg'ye yükseltir ve venöz dönüş eğrisini yukarı ve sağa kaydırarak "otonom kompansasyon" olarak işaretlenmiş eğriyi verir. Böylece yeni venöz dönüş eğrisi B noktasında kalp debisi ile eşitlenir. Kalp debisi, sağ atriyum basıncının 5 mm Hg'ya yükselmesi pahasına, 4 L/dak'lık bir düzeye ulaşmıştır.

4 L/dak'lık kalp debisi böbreklerin normal fonksiyonu için hala çok düşüktür. Bu nedenle sıvı retansiyonu devam eder, ortalama sistemik doluş basıncı 10,5'tan hemen hemen 13 mm Hg'ya yükselir. Şimdi venöz dönüş eğrisi "2. gün" işaretli olana dönüşür ve kalp debisi eğrisi ile C noktasında dengelenir, kalp debisi 4,2 litre/dak'ya ve sağ atriyum basıncı 7 mm Hg'ye yükselir.

İzleyen günlerde kalp debisi normal böbrek fonksiyonunu geri getirecek düzeye asla yükselmez. Sıvı retansiyonu devam eder, ortalama sistemik doluş basıncı yükselmeye devam eder, venöz dönüş eğrisi sağa kaymaya devam eder ve venöz dönüş eğrisi ve kalp debisi arasındaki denge noktası giderek D noktasına, E noktasına ve sonunda F noktasına kayar. Dengeleme süreci şimdi kalp debisinin aşağıya doğru eğimi üzerindedir, öyle ki ilave sıvı retansiyonu sadece daha ciddi kardiyak ödeme ve kalp debisini kötüleştirici etkiye neden olur. Bu durum ölüm oluncaya dek kötüleşmeyi hızlandırır.

Böylece "dekompansasyon", kalp debisi eğrisinin sıvı alımı ve atımı arasındaki dengenin kurulması için böbreklerden normal sıvı atımını yeniden oluşturmak üzere gerekli olan 5 L/dak'lık kritik düzeye ulaşamamasının bir sonucudur.

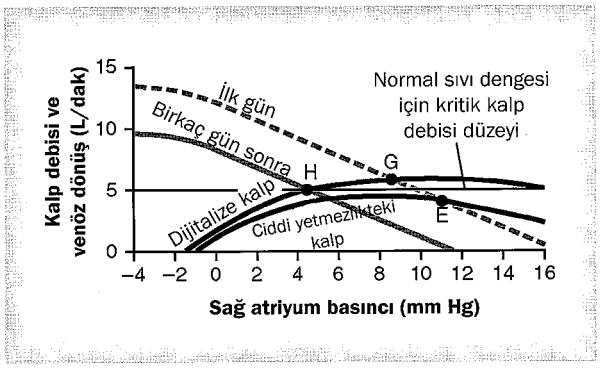


ŞEKİL 22-6

Dekompanse kalp hastalığının çizimsel analizi. Süregelen sıvı retansiyonu sonucu venöz dönüş eğrisinin gittikçe sağa kaydığı görülüyor.

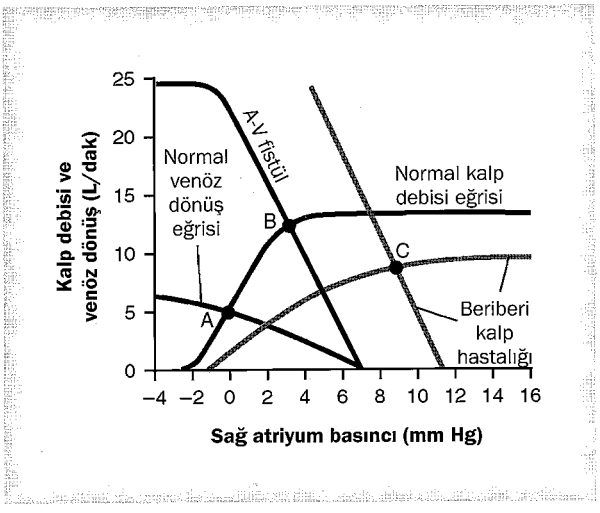
Dekompanse Kalp Hastalığında Dijital Tedavisi. Dekompansasyon evresinin Şekil 22-6'daki E noktasına ulaştığını farzedelim ve aynı E noktasını Şekil 22-7'de izleyelim. Bu noktada kalbi güçlendirmek için dijital verilir. Bu kalp debisi eğrisini Şekil 22-7'de görülen düzeye yükseltir, fakat venöz dönüş eğrisinde acil bir değişiklik yapmaz. Bu nedenle yeni kalp debisi eğrisi G noktasında venöz dönüş eğrisi ile eşitlenir. Şimdi kalp debisi 5,7 L/dak'dır ve böbreklerin normal miktarda idrar atabilmeleri için gerekli olan 5 L/dak'lık kritik düzeyden daha yüksektir. Bu nedenle dijitalin iyi bilinen tedavi edici etkisiyle *diürez* sonucu böbrekler normalden çok daha fazla sıvıyı vücuttan atarlar.

İlerleyici sıvı kaybı birkaç günlük dönem içinde ortalama sistemik doluş basıncını 11,5 mm Hg'ya düşürür ve yeni venöz dönüş eğrisi "birkaç gün sonra" ibareli eğriye dönüşür. Bu eğri dijitalize kalbin kalp debisi eğrisi ile H noktasında, 5 L/dak'lık bir kalp debisi ve 4,6 mm Hg'lık sağ atriyum basıncı düzeyinde eşitlenir. Bu kalp debisi normal sıvı dengesi için kesinlikle gereklidir. Bu nedenle, ne daha fazla sıvı kaybedilir ne de ka-



ŞEKİL 22-7

Dekompanse kalp hastalığının tedavisinde dijital'in kalp debisi eğrisini yükseltici etkisi görülüyor. Bu da idrar çıkarılmasında artışa yol açarak venöz dönüş etkisini giderek sola kaydırmaktadır.



ŞEKİL 22-8

Yüksek debili kalp yetmezliğine yol açabilen A-V fistül ve beriberi kalp hastalığının çizimsel analizi.

zanılır. Sonuç olarak, dolaşım sistemi şimdi kararlı durumdadır veya diğer bir deyişle dekompanse kalp yetmezliği "kompanse" hale gelmiştir. Bunu diğer bir yolla ifade etmek için dolaşımın son kararlı denge durumu, üç eğrinin kesişme noktasıyla tanımlanır: kalp debisi eğrisi, venöz dönüş eğrisi ve normal sıvı dengesi için kritik düzey. Bu üç eğri aynı noktada kesiştiği zaman kompanse edici mekanizmalar dolaşımı otomatik olarak dengeler.

Yüksek Debili Kalp Yetmezliğinin Çizimsel Analizi

Şekil 22-8 yüksek debili kalp yetmezliğinin iki tipinin analizini vermektedir. Bunlardan biri kalbin pompalama yeteneği azalmadığı halde *arteryovenöz fistül* nedeniyle aşırı venöz dönüş sonucu kalbin aşırı yüklenmesidir. Diğeri *beriberiyle* oluşandır, bunda azalmış sistemik damar direnci nedeniyle venöz dönüş büyük oranda artmıştır, fakat aynı zamanda kalbin pompalama yeteneği de azalmıştır.

Arteryovenöz Fistül. Şekil 22-8'deki "normal" eğriler normal kalp debisi ve normal venöz dönüş eğrilerini temsil etmektedir. Bunlar 5 L/dak'lık normal kalp debisi ve 0 mm Hg'lık normal bir sağ atriyum basıncını gösteren A noktasında birbirleriyle kesişmektedir.

Şimdi büyük bir arteryovenöz fistül (büyük bir arter ve büyük bir ven arasındaki doğrudan bağlantı) açılışı nedeniyle sistemik direncin (*toplam perifer direnci*) büyük miktarda düşmüş olduğunu farzedelim. Venöz dönüş eğrisi "A-V fistül" işaretli eğriyi vermek üzere yukarı doğru dönecektir. Bu venöz dönüş eğrisi 12,5 L/dak'lık bir kalp debisi ve 3 mm Hg'lık bir sağ atriyum basıncı ile B noktasında kesişir. Böylece, kalp debisi büyük oranda yükselmiş, sağ atriyum basıncı hafifçe artmış durumdadır ve orta derecede konjesyon belirtileri vardır. Eğer kişi egzersiz yapmaya teşebbüs ederse, kalp arteryovenöz fistülden geçen ilave kanı pompalamak için neredeyse en üst kapasitesini kullanmakta olduğundan küçük bir kalp yedeğine sahip olacaktır. Bu durum yetmezlik durumuna benzer ve "yüksek debili yetmezlik" adıyla anılır, fakat gerçekte kalp aşırı venöz dönüşle çok fazla yüklenmiştir.

Beriberi. Şekil 22-8 beriberinin neden olduğu kalp debisi ve venöz dönüş eğrilerindeki yaklaşık değişikliği göstermektedir. Kalp debisi eğrisinin azalmış düzeyi *beriberi* sendromuna yol açan avitaminoz (başlıca tiyamin eksikliği) nedeniyle kalbin zayıflaması sonucudur. Kalp gücünün azalması böbreklere kan akımını azaltır. Bu nedenle böbreklerde büyük miktarda sıvı tutulur, bu da ortalama sistemik doluş basıncını (venöz dönüş eğrisi ile sıfır kalp debisi düzeyinin kesiştiği noktayla gösterilmektedir) normal düzeyi olan 7 mm Hg'dan 11 mm Hg' ya yükseltir. Bu durum venöz dönüş eğrisini sağa kaydırır. Nihayet venöz dönüş eğrisi normal değerden yukarı doğru döner, çünkü Bölüm 17'de açıklandığı şekilde avitaminoz periferdeki kan damarlarını dilate eder.

İki mavi eğri (kalp debisi eğrisi ve venöz dönüş eğrisi) beriberideki dolaşım durumunu tanımlayan C noktasında kesişir. Bu noktada sağ atriyum basıncı 9 mm Hg ve kalp debisi normalden %65 kadar fazladır. Bu yüksek kalp debisi, zayıf kalbe rağmen oluşur. Bu durum, kalp debisi eğrisinin baskılanmış plato düzeyi ile gösterilmiştir.

Kaynaklar

Andrew P: Diastolic heart failure demystified. Chest 124:744, 2003.

Braunwald E, Zipes DP, Liby P: A Textbook for Cardiovascular Medicine. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001.

Dorn GW 2nd, Molkentin JD: Manipulating cardiac contractility in heart failure: data from mice and men.Circulation 109:150, 2004.

Ducas J, Grech ED: ABC of interventional cardiology. Percutaneous coronary intervention: cardiogenic shock. BMJ 326:1450, 2003.

Eikelboom J, White H, Yusuf S: The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 41(4 Suppl S): 70S, 2003.

Floras JS: Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. Acta Physiol Scand 177:391, 2003.

Gavras H, Brunner HR: Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. Hypertension 37:342, 2001.

Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation 107: 2998, 2003.

Lohmeier TE: Neurohumoral regulation of arterial pressure in hemorrhage and heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 283:R810, 2002.

Mehra MR, Gheorghiade M, Bonow RO: Mitral regurgitation in chronic heart failure: more questions than answers? Curr Cardiol Rep 6:96, 2004.

McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part I.Circulation 105:2099, 2002.

McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part II.Circulation 105:2223, 2002

Pfisterer M: Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. Lancet 362:392, 2003.

Ruskoaho H: Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. Endocr Rev 24:341, 2003.

Shlipak MG: Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. Ann Intern Med 138:917, 2003.

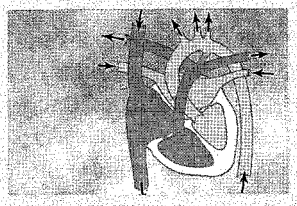
Sjaastad I, Wasserstrom JA, Sejersted OM: Heart failure—a challenge to our current concepts of excitation-contraction coupling. J Physiol 546:33, 2003.

Spodick DH: Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 349:684, 2003.

Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 105:1387, 2002.

Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation 105:1503, 2002.

Kalp Kapakları ve Kalp Sesleri; Kapak Bozuklukları ve Doğumsal Kalp Hastalıklarının Dinamiği



Kalp kapaklarının işlevi Bölüm 9'da tartışıldı ve kapakların kapanmasına işitilebilir seslerin eşlik ettiğine değinildi. Kapaklar açılırken genellikle işitilebilir ses oluşmaz. Bu bölümde ilk olarak normal ve anormal koşullarda kalpte seslere neden olan faktörler ve valvüler veya konjenital kalp defektleri mevcut olduğunda tüm dolaşım sisteminde neler olduğu tartışılacaktır.

Kalp Sesleri

Normal Kalp Sesleri

Normal bir kalp steteskopla dinlendiğinde genellikle lab, dab, lab, dab, ...'' diye tanımlanan bir ses işitilir. "lab" sistol başında atriyoventriküler (A-V) kapakların kapanmasına ve "dab", sistol sonunda semilunar (aort ve pulmoner) kapakların kapanmasına eşlik eder. Normal bir kalp döngüsünün, sistol başında, A-V kapaklar kapandığı zaman başladığı kabul edildiği için "lab" sesine *birinci kalp sesi* ve "dab"a *ikinci kalp sesi* adı verilir.

Birinci ve İkinci Kalp Seslerinin Nedenleri. Kalp seslerinin nedenleri için ilk açıklama kalp seslerine kapak yaprakçıklarının birbirine "çarpmasından" doğan titreşimlerin yol açtığı şeklinde idi. Ancak kanın tamponlama etkisiyle bunun ses oluşmasında çok az etkiye sahip olduğu veya hiç olmadığı gösterilmiş durumdadır. Bunun yerine *sesin nedeni kapandıktan hemen sonra gergin kapakların titreşmesi ile birlikte çevredeki kanın, kalp duvarlarının ve kalp civarındaki büyük damarların vibrasyonudur*. Yani birinci kalp sesinin oluşmasında, ventriküllerin kontraksiyonu ilk olarak, aniden kanın A-V kapaklara (triküspit ve mitral kapaklar) karşı geri akımına neden olur. Bu geri akım, kapakların kapanmasına ve korda tendinalar bombelenmeyi aniden durduruncaya kadar kapakların atriyumlara doğru bombelenmesine yol açar. Sonra kapakların elastik gerginlikleri geriye akan kanın tekrar ventriküllere doğru ileriye fırlamasına neden olur. Bu hareket, gergin kapaklarla birlikte kanı ve ventrikül duvarlarını titreştirir ve kanda titreşimli bir girdaba neden olur. Komşu dokular aracılığıyla göğüs duvarlarına iletilen bu titreşimler stetoskopla ses halinde duyulabilir.

İkinci kalp sesi sistolün sonunda semilunar kapakların ani kapanması nedeniyle oluşur. Semilunar kapaklar kapandığı zaman geriye, ventriküllere doğru bombelenirler, sonra elastik gerginlikleriyle kanı arterlere geri iterler. Bu olay kısa süre için kanın arter duvarları ve semilunar kapaklar arasında ve kapaklarla ventrikül duvarları arasında ileri-geri yansıyan hareketine neden olur. Arter çeperlerinde oluşan vibrasyonlar arterler boyunca iletilir. Damarların ya da ventriküllerin titreşimleri göğüs duvarı gibi "ses çıkarabilir bir engele" çarptığı zaman işitilebilen ses yaratırlar.

Birinci ve İkinci Kalp Seslerinin Süre ve Şiddetleri. Her bir kalp sesinin süresi 0,10 saniyeden biraz uzundur -birinci ses 0.14 saniye kadar, ikincisi 0,11 saniye kadardır. İkinci sesin daha kısa süreli olmasının nedeni semilunar kapakların A-V kapaklara göre daha gergin olmasıdır, bu nedenle A-V kapaklara göre daha kısa bir süre titreşirler.

Şekil 23-1'de görüldüğü gibi birinci ve ikinci kalp seslerinde işitilebilir frekans sınırı kulağın duyabildiği en düşük frekansta 40 titreşim/sn'de başlar ve 500 titreşim/sn civarına uzanır. Bu sesleri kaydetmek için özel elektronik bir cihaz kullanıldığı zaman kaydedilen sesin en büyük kısmı işitme sınırının altındaki frekanslardadır, Şekil 23-1'de aşağıdaki gölgeli alanda gösterildiği gibi 3 -4 titreşim/saniyeye kadar iner ve 20 titreşim/sn. civarında yoğunlaşır. Bu nedenle bazı kalp sesleri stetoskopla işitilmedikleri halde fonokardiyogramlarda elektronik olarak kaydedilebilirler.

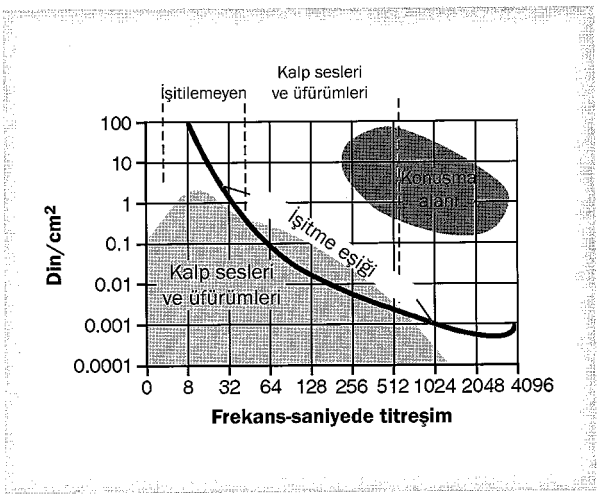
İkinci kalp sesi normal olarak iki nedenle birinci kalp sesinden daha yüksek frekansa sahiptir: (1) gerginliği çok daha az olan A-V kapaklara kıyasla semilunar kapakların daha gergin oluşu ve (2) birinci kalp sesinin vibrasyon sistemini oluşturan çok daha gevşek ventriküllere kıyasla, ikinci ses için titreşen temel yapılar olan gergin arter duvarlarının esneklik katsayısının, daha büyük oluşu. Klinisyen iki sesinin özgül niteliklerini ayırmak için bu ses farklılıklarını kullanır.

Üçüncü Kalp Sesleri. Bazen diyastolün üçte bir orta kesiminin başında zayıf, gürültülü üçüncü bir kalp sesi işitilir. Bu sesin mantığa uygun fakat kanıtlanmamış açıklaması, atriyumlardan ventriküllere hızla akan kanın ventrikül duvarları arasında ileri-geri dalgalanmalarıyla oluştuğu şeklindedir. Bu, bir musluktan bir torbaya su doldurulurken torba içine hızla akan suyun torba çeperleri arasındaki ileri geri hareketinin çeperde titreşimlere neden olmasına benzer bir durumdur. Üçüncü kalp sesinin diyastolün orta üçte birine kadar oluşmamasının nedeni, diyastol başında ventrikülerdeki kan miktarının yansıma için gerekli en küçük elastik gerginliğe yol açacak düzeyde bile olmayışıdır. Bu sesin frekansı genellikle o kadar düşüktür ki, kulakla işitilemez, ancak çoğunlukla fonokardiyogramda belirlenebilir.

Atriyal Kalp Sesi (Dördüncü Kalp Sesi). Bazen fonokardiyogramda bir atriyal kalp sesi kaydedilmiş olabilir. Ancak frekansı çok düşük olduğu için -genellikle 20 titreşim/saniye veya daha az, stetoskopla hiç bir zaman işitilemez. Bu ses atriyum kontraksiyonu sırasında oluşur ve olasılıkla üçüncü kalp sesine benzer şekilde kanın ventriküllere hızla akışının yol açtığı vibrasyonlardan kaynaklanır.

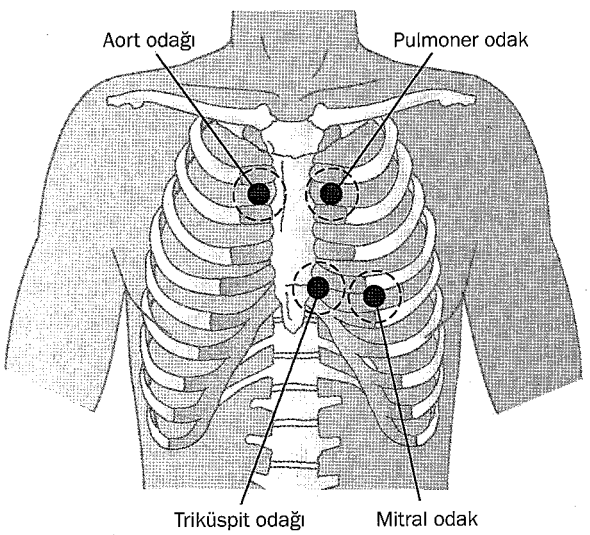
Normal Kalp Seslerinin Oskültasyon Bölgeleri

Genellikle bir stetoskop yardımı ile vücuttaki seslerin dinlenmesine *oskültasyon* denir. Şekil 23-2 göğüs duvarında farklı kalp kapak seslerinin en iyi ayırdedilebildikleri alanları göstermektedir. Kapaklarla ilgili tüm sesler bu alanların hepsinden işitilebilir, ancak belirli bir kapak alanında o kapağa ait olan ses, diğer seslere göre daha yüksek işitilir. Kardiyologlar farklı kapak-



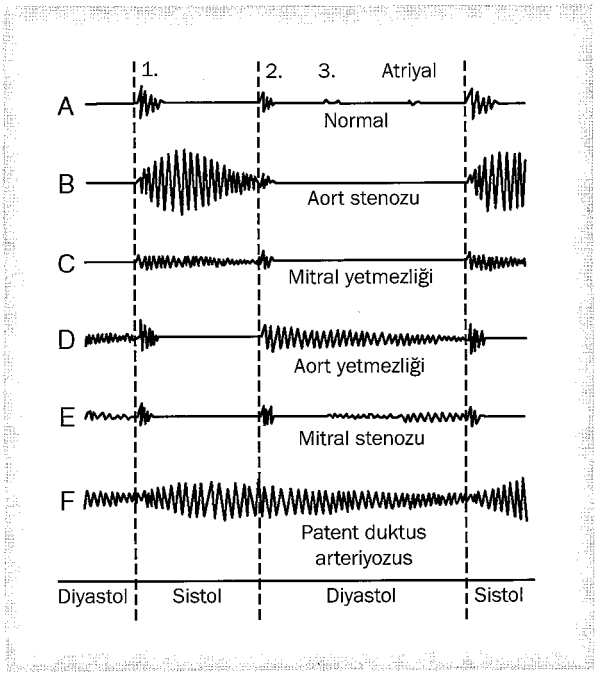
ŞEKİL 23-1

Kalp seslerinde çeşitli frekanstaki vibrasyonların amplitüdleri ve işitme eşiği ile ilişkileri. Görüldüğü gibi işitilebilen seslerin frekansları 40-520 titreşim / saniye arasındadır. (Butterworth, Chassin and Mcgrath: Cardiac Auscultation. New York, 1960 Grun and Stratton'dan değiştirilerek alınmıştır.)



ŞEKİL 23-2

Her kapak sesinin en iyi işitildiği göğüs bölgeleri.



ŞEKİL 23-3

Normal ve anormal kalplerden kaydedilmiş fonokardiyogramlar.

lardan kaynaklanan sesleri özelliklerine göre eleyerek ayırırlar: Yani stetoskopu bir bölgeden diğerine hareket ettirerek, farklı alanlardaki seslerin yüksekliğine ve her bir kapağa ait ses bileşenlerinin giderek belirginleşmesine dikkat ederler.

Farklı kalp seslerinin dinlendiği alanlar doğrudan ilgili oldukları kapakların üzerinde değildir. Aort alanı sesin aortta yukarı doğru iletimi nedeniyle aort boyunca yukarıda, pulmoner bölge pulmoner arter boyunca yukarıdadır. Triküspit alanı, sağ ventrikül üzerinde ve mitral bölgesi kalbin göğüs yüzeyine en yakın kısmı olan sol ventrikül apeksi üzerindedir. Kalbin rotasyonu nedeniyle sol ventrikülün büyük bölümü daha arka planda uzanır.

Fonokardiyogram

Eğer düşük frekanslı sesi alabilen özel bir mikrofon göğüs duvarına yerleştirilirse, yüksek hızda yazdırıcı bir cihazla kalp sesleri büyütülebilir ve yazdırılabilir. Bu kayıta *fonokardiyogram* denir. Şekil 23-3'de şematik olarak görüldüğü gibi kalp sesleri dalgalar şeklinde ortaya çıkarlar. A kaydı birinci, ikinci ve üçüncü kalp seslerini ve hatta atriyal sese ait vibrasyonları gösteren bir normal kalp sesleri kaydıdır. Üçüncü ve atriyal kalp seslerinin çok düşük şiddette oluşlarına dikkat ediniz. Üçüncü kalp sesi bireylerin ancak üçte biri ile yarısında, atriyal kalp sesi bireylerin belki dörtte biri kadarında kaydedilebilir.

Kapak Lezyonları

Romatizmal Kapak Lezyonları

Kapak lezyonlarının büyük çoğunluğu *romatizmal ateş* sonucu oluşur. Romatizmal ateş kalp kapaklarına zarar verme ya da haraplama olasılığı büyük olan otoimmün bir hastalıktır. Olay, genellikle streptokok toksinleriyle aşağıdaki şekilde başlatılır.

Olaylar zinciri hemen daima özgül olarak A grubu hemolitik streptokokların neden olduğu öncü bir streptokok enfeksiyonu ile başlar. Bu bakteriler başlangıçta bir boğaz ağrısı, kızıl ya da orta kulak infeksiyonuna neden olurlar. Fakat streptokoklar kişinin retikülöendotelyal sisteminde *antikor* oluşumuna yol açan çeşitli proteinleriyle de salarlar. Bu antikorlar sadece streptokok proteinleriyle reaksiyona girmezler. Fakat aynı zamanda vücudun diğer protein dokularıyla reaksiyona girerek sıklıkla şiddetli immünolojik hasara yol açarlar. Bu reaksiyonlar kanda antikorlar mevcut olduğu sürece-1 yıl veya daha uzun süre oluşmaya devam ederler, dokuları ile de reaksiyona girerek, sıklıkla şiddetli immünolojik hasara yol açarlar. Bu reaksiyonlar antikorlar kanda mevcut olduğu sürece -6 ay veya daha uzun süre- oluşmaya devam ederler.

Romatizmal ateş özellikle kalp kapakları gibi bazı hassas bölgelerde harabiyete neden olur. Kalp kapağındaki hasarın derecesi bu antikorların konsantrasyonları ve vücutta bulunuş süreleri ile doğru orantılıdır. Bu tip reaksiyonlarla ilgili bağışıklık prensipleri Bölüm 34'de tartışılmıştır ve Bölüm 31'de akut glomerülonefritin benzer immünolojik bir temele dayandığına dikkat çekilmiştir.

Romatizmal ateşte kalp kapaklarının iltihaplı kenarları boyunca geniş hemorajik, fibrinöz, şişkin lezyonlar gelişir. Mitral kapak, fonksiyonu sırasında diğer kapaklara göre daha fazla travmaya uğradığından en sık ciddi hasara uğrayan kapaktır. Aort kapağı ikinci derecede sıklıkla hasarlanır. Olasılıkla etkinlikleri sırasında karşılaştıkları stresin sol kalp kapaklarına göre daha hafif olması nedeniyle, sağ kalp kapakları, triküspit ve pulmoner kapaklarda, romatizmal ateş genellikle çok daha hafif hasara neden olur.

Kapaklarda Nedbe (Skar) Oluşumu. Akut romatizmal ateş lezyonları sıklıkla komşu kapak yaprakçıklarında eşzamanlı olarak oluşur ve yaprakçık kenarları birbirine yapışmaya başlar. Haftalar, aylar ya da yıllar sonra lezyonlar kapak yaprakçıklarının komşu kesimlerini kalıcı olarak birbirine kaynaştıran nedbe dokusuna dönüşür. Kapak yaprakçıklarının normal incelikte ve serbestçe hareket eden serbest kenarları da sıklıkla katı nedbe dokularına dönüşür.

Yaprakçıkların birbirine sıkıca kaynaşarak yeterli kan akımını gerçekleştiremeyen bir kapak oluşumuna *stenoz* denir. Diğer taraftan kapak kenarları nedbe dokusuyla öylesine haraplanabilir ki ventriküllerin kontraksiyonu sırasında kapanamazlar, kapağın kapalı olması gerektiği zaman kanın *regürjitasyonu* ya da geriye akımı olur. Genellikle en azından bir derecede regürjitasyon olmadan stenoz görülmez, bunun tersi de doğrudur, yani stenoz olmadan regürjitasyon olmaz.

Kapak Lezyonlarının Diğer Nedenleri. Bir kapağın stenozu ya da bir veya daha fazla kapak yaprakçığının eksikliği

doğumsal bir bozukluk olarak sıklıkla oluşur. Yaprakçıkların tam yokluğu nadir olmakla birlikte bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi *konjenital stenoz* yaygındır.

Kapak Lezyonlarının Neden Olduğu Kalp Üfürümleri

Şekil 23-3'teki fonokardiyogramda görüldüğü gibi kapak anormalliklerinde 'kalp üfürümleri' olarak bilinen birçok anormal kalp sesleri oluşur.

Aort Darlığı Üfürümü. Aort stenozunda kan sol ventrikülden aort kapağının sadece küçük bir fibröz açıklığından fırlatılır. Fırlatmaya karşı koyan direnç nedeniyle sol ventrikül basıncı bazen 300 mm Hg'ya kadar yükselir, oysa aorttaki basınç normaldir. Böylece *sistol sırasında* kapağın küçük açıklığından kanın çok yüksek bir hızda fırlatılması ile hortum etkisi yaratılır. Bu aort kökünde kanın *şiddetle girdaplanmasına* neden olur. Girdaplı kanın aort duvarlarına çarpması şiddetli titreşimlere yol açar ve sistol sırasında süperiyor torasik aorta ve hatta boyundaki büyük arterler boyunca yayılan kuvvetli bir üfürüm (Şekil 23-3'te B kaydına bakınız) oluşur. Bu ses çok şiddetlidir ve ciddi stenozda bazen o kadar yüksektir ki, hastadan 1 metre kadar uzakta iken bile duyulabilir. Yine, ses titreşimleri genellikle göğsün üst ve boynun aşağı bölgelerinde elle hissedilebilir. Buna "tril" denir.

Aort Yetmezliğinin Diyastoldeki Üfürümü. Aort yetmezliğinde *sistol sırasında* ses işitilmez. Ancak diyastolde kanın yüksek basınçlı aorttan geriye sol ventriküle akması tiz, ıslığa benzer nitelikli, nisbeten yüksek perdede, en yüksek olarak sol ventrikül üzerinde duyulan kuvvetli bir üfürüme neden olur (Şekil 23-3'te D kaydına bakınız). Bu üfürüm düşük basınçlı sol ventrikül içinde mevcut kana doğru fışkıran kanın *girdaplar* oluşturmasından kaynaklanır.

Mitral Yetmezliğinin Sistoldeki Üfürümü. Mitral yetmezliğinde *sistol sırasında* kan mitral kapak yoluyla geriye sol atriyuma akar. Bu da yüksek frekanslı, patlayıcı, ıslık niteliğinde aort yetmezliğindeki sese benzeyen, fakat diyastolde değil de sistolde oluşan bir sese neden olur (Şekil 23-3'te kayıt C'ye bakınız). Bu ses en kuvvetli olarak sol atriyuma yayılır. Ancak sol atriyum göğüs içinde derinlerde yer aldığından bu sesi doğrudan sol atriyum üzerinde işitmek güçtür. Sonuç olarak mitral regürjitasyon sesi göğüs duvarında başlıca sol ventrikül yoluyla iletildiğinden genellikle en iyi şekilde kalbin apeksinde işitilir.

Mitral Darlığın Diyastoldeki Üfürümü. Mitral darlığında kan sol atriyumdan sol ventriküle daralmış mitral kapaktan güçlükle geçer. Sol atriyumda basınç kısa dönemler dışında nadiren 30 mm Hg üzerine yükseldiğinden kanı sol atriyumdan sol ventriküle gönderecek büyük bir basınç farkı oluşmaz. Bu nedenle, mitral stenozundaki anormal sesler (Şekil 23-3'te kayıt E'ye bakınız) genellikle zayıf ve çok düşük frekanslıdır, öyle ki ses spektrumunun çoğu insanın işitebildiği düşük frekans sınırının altındadır.

Diyastolün başlangıcında stenozlu mitral kapağı olan ventrikülün içindeki kan o kadar az ve ventrikül duvarları o kadar gevşektir ki kan ventrikül duvarları arasında ileri geri hareket etmez. Bu nedenle ağır mitral stenozunda bile diyastolün ilk üçte birinde üfürüm işitilemez. Ancak ilk üçte birinden sonra ventrikül kanın ileri geri yansıması için yeterli düzeyde gerilir ve genellikle alçak, gürültülü bir üfürüm başlar.

Kapak Üfürümlerinin Fonokardiyogramları. Şekil 23-3'deki B, C, D, ve E fonokardiyogramları sırası ile aort stenozu, mitral yetmezliği, aort yetmezliği ve mitral darlığı olan hastalara ait en ideal kayıtları göstermektedir. Bu fonokardiyogramlardan anlaşıldığı gibi aortun stenotik lezyonu en şiddetli üfürüme, mitral daraltıcı lezyon en zayıf üfürüme neden olmaktadır. Fonokardiyogramlar sistol ve diyastolün farklı kesimlerinde üfürüm şiddetinin nasıl değiştiğini ve her üfürümün göreceli zamanlamasını da göstermektedir. Aort stenozu ve mitral yetmezliği üfürümlerinin sadece sistol sırasında oluştuğuna, oysa aort yetmezliği ve mitral darlık üfürümlerinin sadece diyastolde oluştuğuna özellikle dikkat ediniz. Eğer okuyucu bu zamanlamayı anlamıyorsa anlaşılıncaya kadar üzerinde durmak gereklidir.

Valvüler Kalp Hastalığında Anormal Dolaşım Dinamiği

Aort Stenozu ve Aort Yetmezliğinde Dolaşım Dinamiği

Aort darlığında sol ventrikül yeterince boşalamaz, oysa *aort yetmezliğinde* ventrikül boşaldıktan sonra kan tekrar ventriküle döner. Bu nedenle her iki durumda da kalbin *atım hacminin* net miktarı azalmıştır.

Dolaşım bozukluğunun şiddetini azaltan birçok önemli kompansasyon mekanizması işlev yapar. Bu kompansasyonlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Sol Ventrikül Hipertrofisi. Aort stenozu ve aort yetmezliğinin her ikisinde de ventrikül yükünün artması nedeniyle sol ventrikül kası hipertrofiye olur.

Yetmezlikte aynı zamanda geri dönen tüm kanı almak üzere ventrikül boşluğu genişler. Bazen sol ventrikül kas kitlesi dört beş kat artarak kalbin sol tarafını aşırı derecede büyütür. Aort kapağı ciddi şekilde daraldığı zaman, hipertrofiye olmuş kas sistolik aktivitenin en yüksek olduğu dönemde sol ventrikül basıncını 400 mm Hg'ya kadar çıkarabilir.

Şiddetli aort yetmezliğinde hipertrofiye olmuş kas bazen sol ventrikülün 250 ml. gibi yüksek bir atım hacmini pompalamasını sağlar. Ancak diyastol sırasında bunun dörtte üçü ventriküle geri döner ve sadece dörtte biri aort yoluyla vücuda akar.

Kan Hacminde Artma. Sol ventrikülün azalmış net pompa hacmini kompanse eden diğer bir etki kan hacmi artışıdır. Bu, (1) başlangıçta arteryel basınçtaki hafif düşme ile (2) basınç azalmasının aktive ettiği periferik dolaşım reflekslerinden kaynaklanır. Bunlar birlikte böbreğin idrar atımını azaltır. Bu ise kan hacminin artmasına ve ortalama arteryel basıncın normale dönmesine neden olur. Hafif derecede doku hipoksisi nedeniyle eritrosit kütlesi de artar.

Kan hacmindeki artış kalbe venöz dönüşü artırır. Bu da sol ventrikülün anormal pompalama dinamiklerini alt etmesi için gereken ek güçle kanı pompalamasını sağlar.

Sonuçta Sol Ventrikül Yetmezliği ve Pulmoner Ödem Gelişmesi

Aort darlığı veya aort yetmezliğinin erken evrelerinde sol ventrikülün artan yüke karşı intrensek adaptasyon yeteneği, dinlenim durumundaki kişide sol ventrikülün artmış iş yükü dışında dolaşım fonksiyonunda önemli anormallikleri önler. Bu nedenle, birey ağır bir kalp hastası olduğunu bilmeden önce ileri derecede aort stenozu veya aort yetmezliği sıklıkla oluşur (aort darlığında sol ventrikül basıncı 200 mm Hg kadar yüksek olabilir veya aort yetmezliğinde sol ventrikül atım hacmi normalin iki katı kadar olabilir).

Aort kapağı lezyonlarında kritik bir evreden sonra, sol ventrikül nihayet iş yükünü karşılayamaz hale gelir. Sonuç olarak sol ventrikül dilate olur ve kalp debisi düşmeye başlar; Kan, zayıflamış sol ventrikülün gerisinde sol atriyum ve akciğerlerde eşzamanlı olarak göllenmeye başlar. Sol atriyum basıncı giderek yükselir, ve ortalama sol atriyum basıncı 25-40 mm Hg üzerine çıktığı zaman Bölüm 38'de detaylı olarak tartışılacağı şekilde akciğerlerde ciddi ödem görülür.

Mitral Stenozu ve Mitral Regürjitasyonunun Dinamiği

Mitral stenozunda sol atriyumdan sol ventriküle kan akımı engellenmiştir. Mitral yetmezliğinde diyastolde sol ventriküle dolan kanın çoğu, sistol sırasında aorta pompalanacağı yerde sol atriyuma geri kaçar. Bu nedenle her iki koşul da kanın sol atriyumdan sol ventriküle net hareketini azaltır.

Mitral Kapak Hastalığında Pulmoner Ödem. Kanın sol atriyumda birikmesi, sol atriyum basıncında ilerleyici artışa neden olur. Bu, ağır akciğer ödemi gelişimi ile sonuçlanır. Genellikle, ortalama sol atriyum basıncı 25 mm Hg üzerine yükselinceye kadar ve bazen de 40 mm Hg'ya kadar letal ödem oluşmaz. Çünkü akciğerlerin lenfatik damarları birçok kat genişleyerek sıvıyı akciğer dokusundan büyük bir hızla uzaklaştırabilirler.

Sol Atriyumun Genişlemesi ve Atriyum Fibrilasyonu. Mitral kapak hastalığında da yüksek sol atriyum basıncı sol atriyumun gittikçe genişlemesine neden olur. Bu da eksite edici kalp uyarısının atriyum duvarlarında katetmesi gereken mesafeyi artırır. Bu yol sonuçta o kadar uzayabilir ki Bölüm 13'te tartışıldığı gibi, uyarıcı sinyalin döngüsel hareketinin gelişimi için yatkınlık yaratır. Bu nedenle mitral kapak hastalığının geç evrelerinde, özellikle mitral stenozunda çoğunlukla atriyum fibrilasyonu olur. Bu, kalbin pompalama etkinliğini daha da azaltır ve bu nedenle kalp yetmezliğini daha da ağırlaştırır.

Mitral Kapağı Hastalığının Erken Evrelerinde Kompansasyon. Aort kapağı hastalığında ve konjenital kalp hastalıklarının birçok tipinde olduğu gibi mitral kapağı hastalığında da esas olarak böbreklerden tuz ve su atılmasındaki azalmaya bağlı olarak kan hacmi artar. Artmış kan hacmi kalbe venöz dönüşü artırır, böylece kardiyak güçsüzlüğün etkisinin kompansasyonuna yardım eder. Bu nedenle kompansasyon sonrası, kalp debisinde, sol atriyum basıncının yükselmesine rağmen mitral kapak hastalığının son dönemlerine kadar sadece çok az derecede düşme olur.

Sol atriyum basıncı yükseldikçe kan akciğerlerde göllenmeye başlar. Göllenme sonuçta pulmoner artere kadar ulaşır. Akciğerlerde gelişen ödem şiddetli pulmoner arteriyol konstriksiyonuna neden olur. Bu iki etki birlikte sistolik pulmoner arter basıncını ve sağ ventrikül basıncını bazen normalin iki katı kadar bir değer olan 60 mm Hg'ya kadar yükseltir. Bu da, kalbin artmış iş yükünü kısmen kompanse eden sağ kalp hipertrofisine yol açar.

Kapak Lezyonu Olan Hastalarda Egzersiz Sırasındaki Dolaşım Dinamiği

Egzersiz sırasında büyük miktarda venöz kan periferik dolaşımdan kalbe döner. Bu nedenle kalp kapak hastalıklarının farklı tiplerinde oluşan tüm dinamik anormallikleri ileri derecede şiddetlenir. İstirahat halinde semptom vermeyen orta derecede valvüler kalp hastalığında bile ağır egzersiz sırasında sıklıkla ciddi semptomlar gelişir. Örneğin, aort kapağı lezyonu olan hastalarda egzersiz akut sol ventrikül yetersizliğine ve onu izleyen *akut pulmoner ödeme* yol açabilir. Yine, mitral kapak hastalıklarında, egzersiz, akciğerlerde kanın aşırı derecede göllenmesine neden olabilir ve 10 dakika gibi kısa bir süre içinde ağır hatta ölümcül akciğer ödemi gelişebilir.

Hafif kapak hastalığı olan olgularda bile, kapak fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile orantılı olarak has-

tanın *kalp yedeği* azalır. Yani egzersiz sırasında kalp debisi gerektiği kadar artmaz. O nedenle, kas kan akımındaki artışın çok yetersiz oluşuna bağlı olarak vücut kasları hızla yorulurlar.

Doğumsal Kalp Defektlerinde Anormal Dolaşım Dinamiği

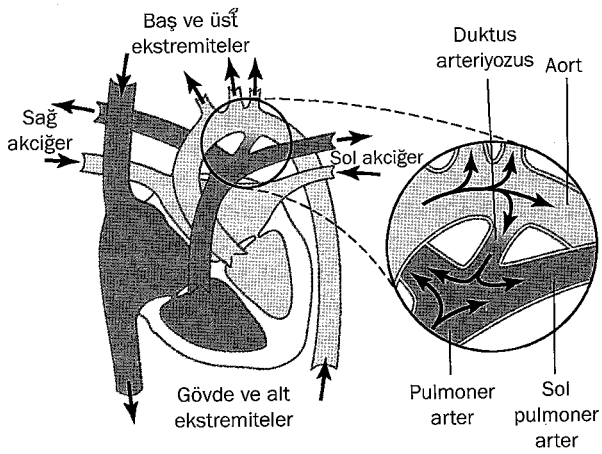
Nadir olarak, kalp ve ilgili kan damarları fetal yaşam sırasında anormal gelişebilir. Bu defektlere *konjenital anomaliler* denir. Kalp ve ona bağlı kan damarlarının konjenital anomalilerinin başlıca üç tipi vardır: (1) Kalpte kan akımı kanallarının bazı noktalarda *stenozu* ya da ilgili büyük damarlarda darlık; (2) kanın sol kalp veya aorttan geriye sağ kalp ya da pulmoner artere geçişine yol açan bir anomali. Böylece sistemik dolaşıma kan akımı yetersiz olur -buna *soldan sağa şant* denir ve (3) kanın sağ kalpten doğrudan sol kalbe geçişine neden olan bir anormallik. Bu durumda akciğerlerde kan akımı zayıflar- buna da *sağdan sola şant* denir.

Çeşitli stenotik lezyonların etkileri kolayca anlaşılır. Örneğin, *konjenital aort kapağı darlığı*, diğer kapak lezyonlarıyla oluşan aort kapağı stenozu ile aynı dinamik etkilere sahiptir, başlıca, şiddetli pulmoner ödem gelişmesine eğilim ve kalp debisi azalmasına yol açar.

Konjenital stenozun diğer bir tipi *aort koarktasyonu*'dur. Bu anomali çoğunlukla diyafram düzeyine yakın oluşur. Bu, Bölüm 19'da tartışıldığı gibi vücudun aşağı kesimine doğru olan kan akımına karşı koarktasyonun oluşturduğu büyük direnç nedeniyle vücudun üst kısmındaki (koarktasyon seviyesinin üzeri) arteryel basıncın aşağı vücut kesimindeki basınçtan çok daha yüksek olmasına neden olur; koarktasyon civarında kanın bir kısmı küçük kollateral arterler yoluyla geçmek zorundadır.

Patent Duktus Arteriyozus- Soldan Sağa Şant

Fetal yaşam sırasında akciğerler kollabe durumdadır ve alveolleri kollabe eden akciğer elastik baskısı (kompresyonu) kan damarlarının da kollabe halde kalmasını sağlar. Bu nedenle akciğerlerde kan akımına karşı direnç o kadar büyüktür ki, fetüste pulmoner arter basıncı yüksektir. Yine, aorttan plasentanın büyük damarlarına doğru kan akımına karşı direnç düşük olduğundan, fetüsün aortundaki basınç normalden –gerçekten, pulmoner arterdekinden daha düşüktür. Bu durum hemen bütün pulmoner arter kanının akciğerlere değil, fetuste pulmoner arteri aort ile birleştiren (Şekil 23-4) özel bir arter olan *duktus arteriyozus* yoluyla akmasına neden olur. Bu, kanın akciğerlere gitmeden fetüsün sistemik



ŞEKİL 23-4

Patent duktus arteriyozus, pembe rengin koyuluğu dolaşımın farklı kesimlerinde koyu renkteki venöz kanın oksijenlenme derecelerini göstermektedir. Sağdaki şekil kanın aorttan pulmoner artere ve sonra da akciğerlere ikinci bir kez geri kaçışını gösteriyor.

arterlerinde hızlı dolaşımını sağlar. Bu şekilde kanın akciğerlerden geçmemesi fetüs için tehlike yaratmaz. Çünkü fetüste kan annenin plasentasında oksijenlenir.

Doğumdan Sonra Duktusun Kapanması. Bebek doğar doğmaz solumaya başlayınca akciğerler hava ile şişer; yanızca alveoller hava ile dolmakla kalmaz, pulmoner damar yatağı boyunca kan akımına karşı direç de aşırı şekilde azalır ve pulmoner arter basıncı düşer. Aynı zamanda plasenta yoluyla kan akımının aniden kesilmesi nedeniyle aort basıncı yükselir. Böylece aort basıncı yükselirken pulmoner arter basıncı düşer. Sonuç olarak duktus aracılığıyla kan atımı doğumda aniden kesilir, kan duktus boyunca aorttan pulmoner artere doğru akmaya başlar. Kan akışındaki bu yeni durum bebeklerin çoğunda birkaç saatle birkaç gün içinde duktus arteriyozusun kapanmasına neden olur -ve duktus arteriyozus yoluyla kan akımı devam etmez. Duktusun kapanmasında aort kanının oksijen konsantrasyonunun fetal yaşam sırasında duktustan geçen pulmoner arter kanına göre iki kat daha fazla oluşunun rol oynadığına inanılmaktadır. Oksijen duktus kasının kasılmasına neden olur. Bu konu Bölüm 83'de tekrar tartışılacaktır.

Ne yazık ki, yaklaşık her 5500 bebekten 1'inde duktus kapanmaz. Patent duktus arteriyozus (duktus arteriyozus açıklığı) denilen bu durum Şekil 23-4'de gösterilmiştir.

Kalıcı Patent Duktusta Dolaşım Dinamiği. Yeni doğanın yaşamının ilk aylarında patent duktus genellikle şiddetli fonksiyon anormalliğine neden olmaz. Fakat çocuk büyüdükçe, aorttaki yüksek basınç ve pulmoner arterdeki

düşük basınç arasındaki fark giderek artar ve buna uygun olarak aorttan pulmoner artere doğru geriye kan akımı da artar. Yine yüksek aort basıncı genellikle kısmen açık olan duktusun çapının zamanla artmasına neden olur ve durumu daha da kötüleştirir.

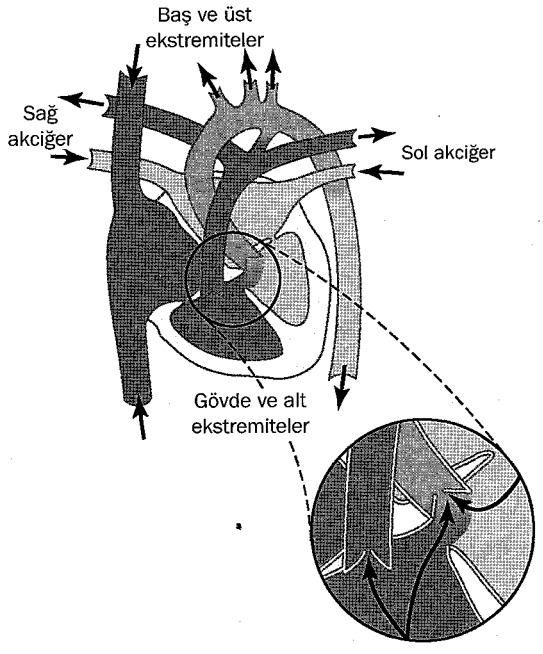
Akciğerlerde Tekrarlayan Dolaşım. Patent duktuslu daha büyük çocuklarda aort kanının yarısı ile üçte ikisi duktus yoluyla geriye doğru pulmoner artere akar. Sonra akciğerlerden geçerek sol ventriküle ve aorta gelir. *Akciğerler ve sol kalp arasındaki bu dolaşım sistemik dolaşımdaki bir tura karşılık iki ya da daha fazla tekrarlanmaktadır.* Bu kişilerde, siyanoz, kalp yetmezliği veya pulmoner konjesyonun geliştiği yaşamın geç evrelerine kadar görülmez. Gerçekten de yaşamın erken döneminde kanın akciğerlerden geçişi tekrarlandığından arteryel kan normalden daha iyi oksijenlenir.

Azalmış Kalp ve Solunum Yedeği. Patent duktus arteriyozusun hastalar üzerindeki başlıca etkileri kalp ve solunum yedeklerini azaltmasıdır. Sol ventrikül normal kalp debisinin iki katını ya da daha fazlasını pompalamaktadır. Pompalayabildiği en yüksek miktar kalp hipertrofisinden sonra bile normalin dört ila yedi katı kadardır. Bu nedenle egzersiz sırasında vücudun geri kalan kısmına net kan akımı asla şiddetli aktivitenin gerektirdiği düzeye çıkamaz. Orta derecede egzersizle bile kişi halsiz kalır ve hatta geçici kalp yetmezliği sonucu bayılabilir.

Akciğerlerde aşırı kan akımı sonucu pulmoner damarlarda oluşan yüksek basınçlar çoğunlukla pulmoner konjesyon ve pulmoner ödeme yol açar. Kalp üzerindeki aşırı yükün sonucu olarak ve özellikle yaşla birlikte pulmoner konjesyonun giderek artması nedeniyle düzeltilmemiş patent duktuslu hastaların çoğu 20-40 yaşları arasında kalp hastalığından ölür.

Kalp Sesleri: Makinamsı Üfürüm. Patent duktus arteriyozuslu yeni doğan bir bebekte, bazen duktus yoluyla ters kan akımı miktarının bir kalp üfürümünü oluşturmak için yetersiz olabilmesi nedeniyle anormal kalp sesleri duyulmaz. Fakat bebek büyüyüp 1-3 yaşlarına ulaşınca göğüste pulmoner odakta, Şekil 23-3 kayıt F'de görüldüğü şekilde çok şiddetli, gürültülü bir üfürüm duyulmaya başlar. Bu ses sistol sırasında aort basıncı yükseldiği zaman çok daha şiddetlidir, diyastolde aort basıncı düştüğünde şiddeti çok azalır. Öyle ki her kalp atımı ile şiddetlenip zayıflayan bu üfürüme *"makinamsı üfürüm"* denir.

Cerrahi Tedavi. Patent duktus arteriyozusun cerrahi tedavisi çok basittir; bütün işlem patent duktusun bağlanması ya da kesilip iki ucunun dikilmesi şeklindedir.



ŞEKİL 23-5

Fallot tetralojisi, pembe rengin koyuluk derecesi koyu renkteki venöz kanın büyük bir bölümünün akciğerlerden geçmeden sağ ventrikülden aorta geçtiğini gösteriyor.

Fallot Tetralojisi - Sağdan - Sola Şant

Fallot tetralojisi Şekil 23-5'de görülmektedir. En sık rastlanan "mavi bebek" nedenidir. Kanın çoğu akciğerlerden geçmez, bu nedenle aort kanı başlıca oksijenlenmemiş venöz kandır. Bu durumda eşzamanlı olarak dört anormallik görülür:

1. Aort sol ventrikül yerine sağ ventrikülden çıkar veya Şekil 23-5 te gösterildiği gibi septumdaki bir açıklık üzerine, her iki ventrikülden kan alacak şekilde yerleşiktir.
2. Pulmoner arter dardır, bu nedenle normale göre çok az miktarda kan sağ ventrikülden akciğere geçer; bunun yerine kanın çoğu doğrudan aorta geçer.
3. Kan sol ventrikülden ya ventriküler bir septal defekt yoluyla sağ ventriküle oradan da aorta geçer, ya da doğrudan bu delik üzerine oturmuş olan aorta geçer.
4. Sağ kalp büyük miktarda kanı aorttaki yüksek basınca karşı pompalamak zorunda kaldığından kas yapısı büyük oranda gelişerek sağ ventrikülün büyümesine neden olur.

Anormal Dolaşım Dinamiği. Fallot tetralojisinin yol açtığı en büyük fizyolojik güçlüğün, kanın şant yaparak oksijenlenmeden akciğeri atlaması olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Kalbe dönen venöz kanın yüzde 75 kadarı oksijenlenmeden sağ ventrikülden doğrudan aorta geçer.

Fallot tetralojisi tanısı genellikle şu kriterlere dayanır. (1) bebeğin *siyanotik* (mavi) oluşu, (2) bir kateter aracılığı ile sağ ventrikülden kaydedilen basıncın yüksek oluşu, (3) kalbin radyolojik görüntüsünde genişlemiş sağ ventrikülü gösteren karakteristik değişiklikler ve (4) interventriküler septal defekt, defekt üzerinde yerleşik aortta anormal kan akımı ve daralmış pulmoner arter yoluyla daha az kan akımı olduğunu gösteren anjiyogramlar (x-ışını görüntüleri).

Cerrahi Tedavi. Fallot tetrolojisi çoğunlukla cerrahi olarak başarıyla tedavi edilmektedir. Uygulanan işlem pulmoner darlığın açılması, septal defektin kapatılması ve aorta kan akım yolunun düzeltilmesidir. Sadece 3-4 yıllık ortalama yaşam süresi başarılı bir cerrahi girişimle 50 yıl ya da daha uzun sürelere çıkar.

Konjenital Anomalilerin Nedeni

Konjenital kalp defektlerinin en yaygın nedenlerinden biri gebeliğin ilk trimesterinde, fetüs kalbi oluşurken annede bir virüs enfeksiyonu olmasıdır. Bu dönemde annenin kızamıkçık geçirmesi defekt oluşmasına eğilim yaratır; bunun için jinekologlar ilk trimesterdeki kızamıkçık enfeksiyonunda gebeliğin sona erdirilmesini tavsiye ederler. Kalbin bazı konjenital defektleri kalıtsaldır. Çünkü aynı defekt tek yumurta ikizlerinde ve birbirlerini izleyen kuşaklarda görülür. Cerrahi olarak tedavi edilmiş konjenital kalp hastalarının çocuklarında konjenital kalp hastalığı bulunma olasılığı diğer çocuklardan 10 kat daha fazladır. Konjenital kalp defektlerine çoğunlukla vücuttaki diğer konjenital defektler de eşlik eder.

Kalp Cerrahisi Sırasında Vücut Dışı (Ekstrakorporal) Dolaşımın Kullanılması

Kalp çalışmakta iken kalp içi kusurları tamir etmek hemen hemen olanaksızdır. Bu nedenle, operasyon sırasında kalp ve akciğerlerin yerini almak üzere çeşitli tipte yapay *kalp-akciğer makineleri* geliştirilmiştir. Böyle bir sisteme *vücut dışı dolaşım* adı verilir. Sistem başlıca bir pompa ve bir oksijenleme düzeneğinden ibarettir. Kanda hemolize neden olmayan herhangi bir pompa tipi uygun olabilir.

Kanın oksijenlenmesi için uygulanan prensipler şunlardır (1) kandan oksijen kabarcıkları geçirmek ve sonra kanı hastaya geri vermeden önce bu kabarcıkları uzaklaştırmak, (2) kanı oksijen içindeki geniş plastik bir yüzey üzerinde aşağıya doğru damla damla geçirmek, (3) kanı dönen disklerin yüzeyinden geçirmek ve (4) kanı, oksijen ve karbon diokside geçirgen olan ince membranlar arasından veya ince tüplerden geçirmek.

Çeşitli sistemler, kanın hemolizi, kanda küçük pıhtıların oluşması, küçük oksijen kabarcıkları veya köpük oluşmasını önleyici ajanın küçük embolilerinin hastanın arterlerinden geçmesi olasılığını içeren birçok güçlükler taşımaktadır. Yine, büyük miktarda kanın bütün sistemden geçmesinin gerekli oluşu, uygun miktarda oksijenlenmenin sağlanamaması ve kanın koagülasyonunu önlemek için sistemde heparin kullanılmasının gerekliliği, heparinin ise cerrahi girişim sırasında yeterli hemostazı engellemesi, sistemlerin taşıdığı sakıncalardandır. Ancak, bütün bu güçlüklere rağmen, uzmanların ellerinde, hastalar birçok saat yapay kalp-akciğer makinalarına bağlı kalabilmekte, kalp içinde girişimler yapılmaktadır.

Valvüler ve Konjenital Kalp Hastalıklarında Kalp Hipertrofisi

Kalp kasının artmış hipertrofisi, artmış iş yüküne karşı kalbin adaptasyonunu sağlayan en önemli mekanizmalardan biridir. Bu yüklerin kaynağı kalp kasının yüksek basınca karşı kontraksiyon yapma zorunluluğudur. Bazı araştırıcılar kasta artan gerilimin hipertrofiye yol açtığına inanmakta, diğerleri ise kasta metabolizma hızı artışının primer uyarı olduğunu kabul etmektedirler. Bu görüşlerden hangisinin doğru olduğuna bakmaksızın kalbin her bölmesindeki hipertrofinin yaklaşık ne kadar olduğu, ventrikül atım zamanı, ventrikülün yapması gereken işe karşılık yenmek zorunda olduğu basınçla çarpılarak hesaplanabilir. Böylece hipertrofi valvüler ve konjenital hastalık tiplerinin çoğunda oluşur ve bazen kalp ağırlığının normal değeri olan 300 gram yerine 800 grama kadar çıkmasına neden olur.

Kaynaklar

Arad M, Seidman JG, Seidman CE: Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mol Genet 11:2499, 2002.

Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U: Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 106:1312, 2002.

Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults: second of two parts. N Engl J Med 342:334, 2000.

Gottdiener JS: Overview of stress echocardiography: uses, advantages, and limitations. Curr Probl Cardiol 28:485, 2003.

Grech ED: Non-coronary percutaneous intervention. BMJ 327:97, 2003.

Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation98:1949, 1998.

Hoffman JI, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.

Levi DS, Alejos JC, Moore JW: Future of interventional cardiology in pediatrics. Curr Opin Cardiol 18:79, 2003.

Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 287:1308, 2002.

McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 4:240, 2004.

Nishimura RA, Holmes DR Jr: Clinical practice: hypertrophic obstructive cardiomyopathy. N Engl J Med 350: 1320, 2004.

Reimold SC, Rutherford JD: Clinical practice: valvular heart disease in pregnancy. N Engl J Med 349:52, 2003.

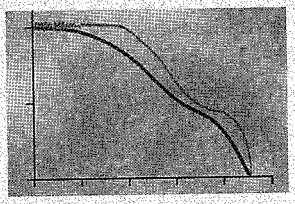
Rosenhek R, Burder T, Pozenta G, et al: Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 343:611, 2000.

Turgeman Y, Atar S, Rosenfeld T: The subvalvular apparatus in rheumatic mitral stenosis: methods of assessment and therapeutic implications. Chest 124:1929, 2003.

Yacoub MH, Cohn LH: Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function. Part II. Circulation 109:942, 2004.

Yoerger DM, Weyman AE: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: mechanism of obstruction and response to therapy. Rev Cardiovasc Med 4:199, 2003.

Dolaşım Şoku ve Şok Tedavisinin Fizyolojisi



Dolaşım şoku bütün vücutta genel kan akımı yetersizliği anlamında kullanılır. Bu yetersizlik, kan akımının aşırı derecede azalması nedeniyle özellikle de oksijen ve diğer maddelerin doku hücrelerine taşınmasının aşırı derecede azalması sonucu, vücut dokularında hasar oluşturacak düzeydedir. Bizzat dolaşım sisteminin kendisinde bile -kalp kası, kan damarlarının duvarları, vazomotor sistem ve diğer dolaşım bölümleri- doku bozulmaları başlar. Şok, bir kez başlayınca giderek daha kötüye gitmeye yatkındır.

Şokun Fizyolojik Nedenleri

Kalp Debisi Azalmasına Bağlı Dolaşım Şoku

Şok genellikle kalp debisi yetersizliğinden kaynaklanır. Bu nedenle, kalp debisini azaltan herhangi bir faktör olasılıkla dolaşım şokuna neden olacaktır. İki tip faktör kalp debisini şiddetle azaltabilir:

1. *Kalbin kanı pompalama yeteneğini azaltan kalp anormallikleri.* Bunlar arasında *miyokard infarktüsü* , kalbin *toksik durumları*, ciddi *kalp kapağı fonksiyon bozuklukları*, kalp *aritmileri* ve diğer durumlar bulunur. Kalbin pompalama yeteneğinin azalması sonucunda oluşan dolaşım şokuna *kardiyojenik şok* denir. Bu konu Bölüm 22'de tartışılmış olup kardiyojenik şok gelişen kişilerin yüzde 85 kadarının kaybedildiğine işaret edilmiştir.
2. *Venöz dönüşü azaltan faktörler* de kalbe pompalaması için yeterli kan gelmediğinden kalp debisini azaltırlar. Azalmış venöz dönüşün en sık rastlanan nedeni *kan hacminin azalmasıdır*, ancak damar tonusunun özellikle venöz kan depolarında *tonusun azalması* veya dolaşımın bazı noktalarında, özellikle kalbe venöz dönüş yolundaki *kan akımının tıkanması* sonucu da venöz dönüş azalabilir.

Kalp Debisi Azalmaksızın Oluşan Dolaşım Şoku

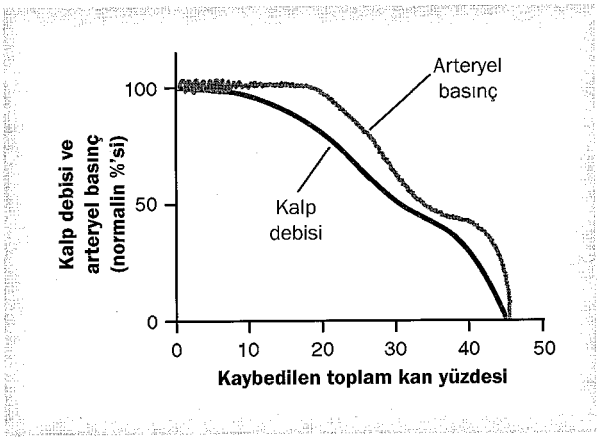
Nadir olarak, kalp debisi normal ve hatta normalden fazla olduğu halde kişi dolaşım şokundadır. Bu durum (1) *vücutta metabolizmanın aşırı yükselmesi sonucu normal bir kalp debisinin bile yetersiz kalması*, veya (2) *anormal doku perfüzyonu durumundan kaynaklanabilir. Öyle ki kalp debisinin çoğu, yerel dokuları besleyen damarların dışındaki kan damarlarından geçer.*

Şokun özgül nedenleri bu bölümde daha sonra tartışılacaktır. Yeri gelmişken, *şokun tüm tiplerinin kritik dokulara ve kritik organlara besin maddesi taşınmasında ve yine hücresel metabolizma artıklarının dokulardan uzaklaştırılmasında yetersizliğe yol açtığına işaret etmek önemli olacaktır.*

Dolaşım Şokunda Arteryel Basınca Ne Olur?

Çoğu hekimin kanısına göre arteryel basınç düzeyi dolaşım fonksiyonunun yeterliliğinin başlıca ölçüsüdür. Ancak, arter basıncı çok defa ciddi yanılgılara neden olabilir. Zaman zaman şahısta çok ciddi bir şok durumu olabilir ve yine de arteryel kan basıncı normaldir. Çünkü güçlü sinirsel refleksler basıncın düşmesini önlerler. Bazen de arteryel basınç normalin yarısına inebilir, ancak kişi hala normal doku perfüzyonuna sahiptir ve şokta değildir.

Şokun birçok tipinde, özellikle ciddi kan kaybının neden olduğu şokta kalp debisi ile birlikte arteryel kan basıncı da azalır, ancak kan basıncındaki düşme kalp debisindeki kadar olmaz.



ŞEKİL 24-1

Kanamanın kalp debisi ve arteryel basınç üzerine etkisi.

Nedeni Ne Olursa Olsun Dolaşım Şokunun Son Evresi Doku Harabiyetidir

Dolaşım şoku kritik bir şiddet düzeyine ulaşınca olayı başlatan nedene bakmaksızın *şok bizzat kendi kendini ağırlaştırır*. Yani, yetersiz kan akımı bizzat kalp ve dolaşım sistemini de içermek üzere vücut dokularında hasarın başlamasına neden olur. Bu, kalp debisinin daha da azalmasına yol açar, dolaşım şokunun gittikçe ağırlaşmasıyla bir kısır döngü oluşur, ölüme kadar doku perfüzyonu daha da azalır, şok giderek daha da ağırlaşır. Bizim burada özellikle üzerinde durduğumuz dolaşım şokunun bu geç evresidir, çünkü uygun bir fizyolojik tedavi çok defa hızla ölüme gidişi tersine çevirebilir.

Şokun Evreleri

Dolaşım şokunun özellikleri şiddetinin farklı dereceleri ile değişiklik gösterdiğinden, şok aşağıdaki üç ana evreye ayrılır:

1. *İlerleyici olmayan evre (*bazen *kompanse evre* de denir*)*, bu evrede dışarıdan tedavi yardımı olmaksızın dolaşımın normal kompansasyon mekanizmaları tam düzelme sağlayabilir.
2. *İlerleyici evre*, bu evrede tedavi olmazsa şok ölüme kadar giderek ağırlaşır.
3. *Geridönüşümsüz evre*, şok o kadar ilerlemiştir ki, bilinen bütün tedavi yöntemleri, kişi henüz yaşadığı halde, hayatını kurtarmada yetersiz kalır.

Şimdi kan hacminin azalmasından kaynaklanan dolaşım şokunun temel prensiplerini sergileyen evrelerini tartışalım. Sonra şoku başlatan diğer nedenlerin özel niteliklerini gözden geçirebiliriz.

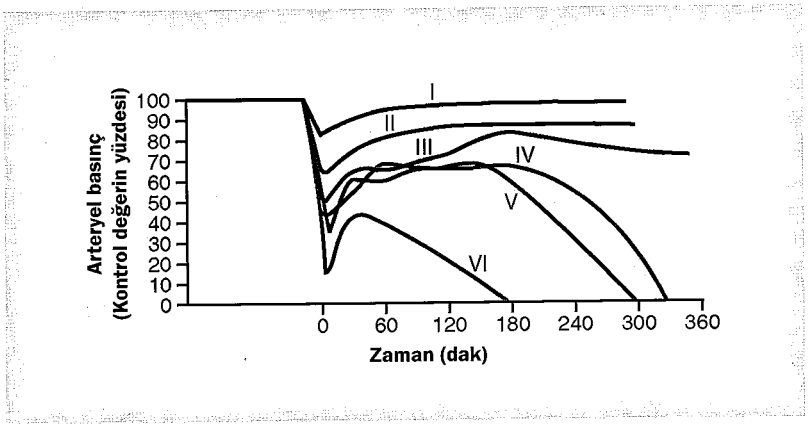
Hipovolemi Nedeniyle Oluşan Şok-Hemorajik Şok

Hipovolemi, kan hacmi azlığı anlamına gelir. En yaygın hipovolemik şok nedeni, kanamadır. Kanama, *dolaşımın doluş basıncını düşürür* ve buna bağlı olarak venöz dönüşü azaltır. Sonuç olarak kalp debisi normalin altına düşer ve şok ortaya çıkar.

Kaybedilen Kan Hacminin Kalp Debisi ve Arteryel Basınçla İlişkisi

Şekil 24-1, otuz dakikalık bir süre içinde dolaşım sisteminden kan kaybının kalp debisi ve arteryel basınç üzerindeki yaklaşık etkilerini göstermektedir. Toplam kan hacminin yüzde 10 kadarı, kalp debisi ve arteryel basınç etkilenmeden alınabilir. Ancak daha fazla kan kaybı genellikle ilk olarak kalp debisini, daha sonra arteryel kan basıncını azaltır, toplam kan hacminin yüzde 35'i ile 45 kadarı kaybedildiği zaman bunların her ikisi de sıfıra düşer.

Şokta Sempatik Refleks Kompansasyonları-Arteryel Basıncı Korumadaki Özel Değerleri. Kanamadan sonra arteryel basınçtaki azalma -ve yine toraksta pulmoner arter ve venlerlerdeki basınçta azalmalar– güçlü sempatik reflekslere neden olur (Bölüm 18'de açıklandığı gibi başlıca baroreseptörler ve diğer vasküler gerim reseptörleri ile başlatılır). Bu refleksler tüm vücutta sempatik vazokonstriktör sistemi uyarır, sonuçta üç önemli etki ortaya çıkar: (1) Sistemik dolaşımın büyük kısmında arteriyoller daralır, böylece toplam perifer direnci artar. (2) Venler ve venöz depolar daralır, böylece azalmış kan hacmine rağmen uygun venöz dönüşün devam ettiril-



ŞEKİL 24-2

Köpeklerde farklı derecelerdeki akut kanamadan sonra arteryel basıncın seyri. Her eğri, altı köpeğe ait sonuçların ortalamasını göstermektedir.

mesine yardımcı olunur. (3) Kalp etkinliği önemli derecede artar, bazen kalbin frekansı normal değeri olan 72 vuru/dak'dan 160-180 vuru/dak'ya çıkar.

Sempatik Sinir Reflekslerinin Değeri. Sempatik reflekslerin yokluğunda kişi ölmeden önce 30 dakikalık bir süre içinde kan hacminin sadece yüzde 15-20'sini kaybedebilir. Buna karşın refleksleri sağlam olan bir kişide bu değer kan hacminin yüzde 30-40'ına çıkar. Bu nedenle refleksler ölüme yol açmadan kaybedilebilecek kan miktarını, yokluklarında mümkün olanın yaklaşık iki katına çıkarırlar.

Sempatik Sinir Reflekslerinin Arteryel Basıncı Korumada, Kalp Debisini Korumaya Oranla Daha Etkin Oluşu. Tekrar Şekil 24-1'e gelirsek, kanamalı kişide arteryel basıncın, kalp debisinden daha uzun süre hemen hemen normal düzeylere yakın sürdürüldüğüne dikkat ediniz. Bunun nedeni sempatik reflekslerin arteryel basıncın devamında debinin devamına göre daha etkin olmalarıdır. Bu refleksler arteryel basıncı, daha çok toplam perifer direncini artırarak yükseltirlerse de bunun kalp debisi üzerinde iyileştirici etkisi yoktur. Bununla birlikte, *venlerin sempatik konstriksiyonu, arteryel basıncı korumanın yanısıra venöz dönüş ve kalp debisinin çok fazla düşmeden devam ettirilmesinde önemlidir.*

Şekil 24-1'in arteryel basınç eğrisinde 50 mm Hg civarında oluşan ikinci plato özellikle ilginçtir. Bu, merkezi sinir sistemi iskemik yanıtının sonucudur. Bu yanıt beyinde oksijen eksikliği veya fazla karbondioksit birikmesi olduğu zaman, Bölüm 18'de tartışıldığı şekilde sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına neden olur. Merkezi sinir sistemi iskemik cevabının bu etkisi, sempatik reflekslerin arteryel basıncın aşırı düşmesini önleyici girişimlerinde "son savunma hattı" olarak adlandırılır.

Koroner ve Serebral Kan Akımının Reflekslerle Korunması. Kalp debisinin azalması durumunda bile arteryel basıncın normal düzeyde devam ettirilmesinin koroner ve serebral dolaşım sistemlerindeki kan akımının korunmasında özel bir değeri vardır. Sempatik stimülasyon beyin veya kalp damarlarını önemli ölçüde daraltmaz. Buna ilaveten, bu damar yataklarının her ikisinde de bölgesel otoregülasyon mükemmeldir, arteryel basınçta orta derecedeki azalmaların kan akımlarını önemli ölçüde etkilemesini önler. Bu nedenle kalp ve beyindeki kan akımı arteryel basınç yaklaşık 70 mm Hg'nın altına düşmediği sürece normal düzeylerde devam ettirilir. Oysa vücudun diğer bazı alanlarındaki kan akımı, bu sıradaki vazospazm nedeniyle normalin üçte biri - dörtte biri kadar düşük bir düzeye inebilir.

İlerleyici ve İlerleyici Olmayan Hemorajik Şok

Şekil 24-2'de farklı derecelerdeki ani akut kanamaların arteryel basınç seyri üzerindeki etkilerini göstermek için köpeklerde yaptığımız bir deneyin sonuçları görülmektedir. Köpekler, arteryel kan basınçları farklı düzeylere düşünceye kadar hızla kanatıldı. Kan basınçları ani olarak 45 mm Hg altına düşmeyen köpeklerin (grup I, II ve III) hepsi iyileşti; basınç hafifçe düştüğünde iyileşme hızlı oldu (grup I), fakat basınç hemen hemen 45 mm Hg seviyesine düştüğü zaman (grup III) iyileşme yavaş oldu. Arteryel basınç 45 mm Hg altına düştüğünde (grup IV, V ve VI) köpeklerin hepsi öldü. Ancak bunlardan birçoğu dolaşım sistemi iflas etmeden önce, saatlerce yaşam ve ölüm arasında gidip geldiler.

Bu deney, kanama derecesi belirli kritik bir düzeyin üzerine çıkmadığı sürece dolaşım sisteminin iyileşebileceğini göstermektedir. Bu kritik düzeyin birkaç ml üzerindeki kan kaybı bile yaşamla ölüm arasındaki sınırın geçilmesine neden olur. Böylece belirli kritik bir düzeyin üzerindeki kanama şoku *ilerleyici* hale getirir. Yani *şokun kendisi daha ağır bir şok tablosuna yol açar*, sonuçta dolaşımın iflasına yol açan ve ölüme götüren bir kısır döngüye girilir.

İlerleyici Olmayan Şok - Kompanse Şok

Eğer şok kendi kendinin ilerlemesine neden olacak kadar ciddi değilse, kişi sonuçta iyileşir. Bu nedenle bu

hafif derecedeki *şoka ilerleyici olmayan şok* denir. *Kompanse şok* olarak da adlandırılan bu tabloda sempatik refleksler ve diğer faktörler dolaşımın daha da bozulmasını önlemeye yetecek derecede kompansasyon sağlar.

Kişinin orta derece bir şoktan iyileşmesine neden olan faktörlerin hepsi, kalp debisi ve arteryel basıncı normal düzeye getirmeye çalışan dolaşımın negatif geribildirim kontrol mekanizmalarıdır. Bu mekanizmalar şunları içerir.

1. *Baroreseptör refleksler*, dolaşımda kuvvetli sempatik uyarılmaya yol açarlar.
2. *Merkezi sinir sisteminin iskemik yanıtı*, bütün vücutta daha da güçlü sempatik uyarılma yaratır. Ancak arteryel basınç 50 mm Hg'nın altına inmedikçe önemli derecede aktive olmaz.
3. *Dolaşım sisteminin tersine stres-gevşemesi*, kan damarlarının azalan kan hacmine uyacak şekilde daralmalarına yol açar, öyle ki mevcut kan hacminin dolaşım sistemini daha yeterli bir düzeyde doldurması sağlanmış olur.
4. *Böbreklerde anjiyotensin oluşumu*, periferdeki arterleri daraltır, böbreklerde su ve tuzun atılmasını azaltır ve bu iki mekanizma ile şokun ilerlemesinin önlenmesinde yardımcı olur.
5. *Arka hipofizde vazopresin (antidiüretik hormon) oluşumu*, periferdeki arter ve venleri daraltır, böbreklerde su tutulmasını büyük oranda artırır.
6. *Kan hacmini tekrar normale döndüren kompanse edici mekanizmalar*, sindirim kanalından büyük miktarda suyun emilimi,vücudun interstisyel alanlarından kan kapillerine sıvı geçişi, böbreklerde su ve tuzun tutulmasını içerir. Artmış susuzluk hissi ile kişi su içer ve uygunsa tuzlu besinler alır.

Sempatik refleksler iyileşmeye doğru götüren acil yardımı sağlar. Çünkü bunlar kanamadan sonra otuz saniye içinde en üst düzeyde aktive olurlar.

Kan damarları ve venöz depoların kontraksiyonuna neden olan anjiyotensin ve vazopresin ile tersine stres-gevşeme mekanizmalarının tam etkili olabilmeleri için 10 dakika ila 1 saat gerekir, ancak bunlar arteryel basıncı ve sistemik doluş basıncını yükseltirler ve böylece kalbe kanın dönüşünün artmasına büyük oranda yardımcı olurlar.

Nihayet, ilave miktarlarda su ve tuzun ağız yoluyla alınması ve absorpsiyonu yanında interstisyel alanlardan ve sindirim kanalından sıvı absorpsiyonu ile kan hacminin tekrar düzeltilmesi 1 ila 48 saat gerektirebilir, ama sonuçta şokun ilerleyici evreye girmemesi sağlanmış olur.

Kardiyovasküler Bozulmaya Giden Bir Kısır Döngü ile Oluşan "İlerleyici Şok"

Şekil 24-3'de şokta kalp debisini daha da azaltan, böylece şokun ilerleyici olmasına neden olan pozitif geribildirimlerden bazıları görülmektedir. Bu geribildirimlerin en önemlilerinden bazıları aşağıda verilmiştir.

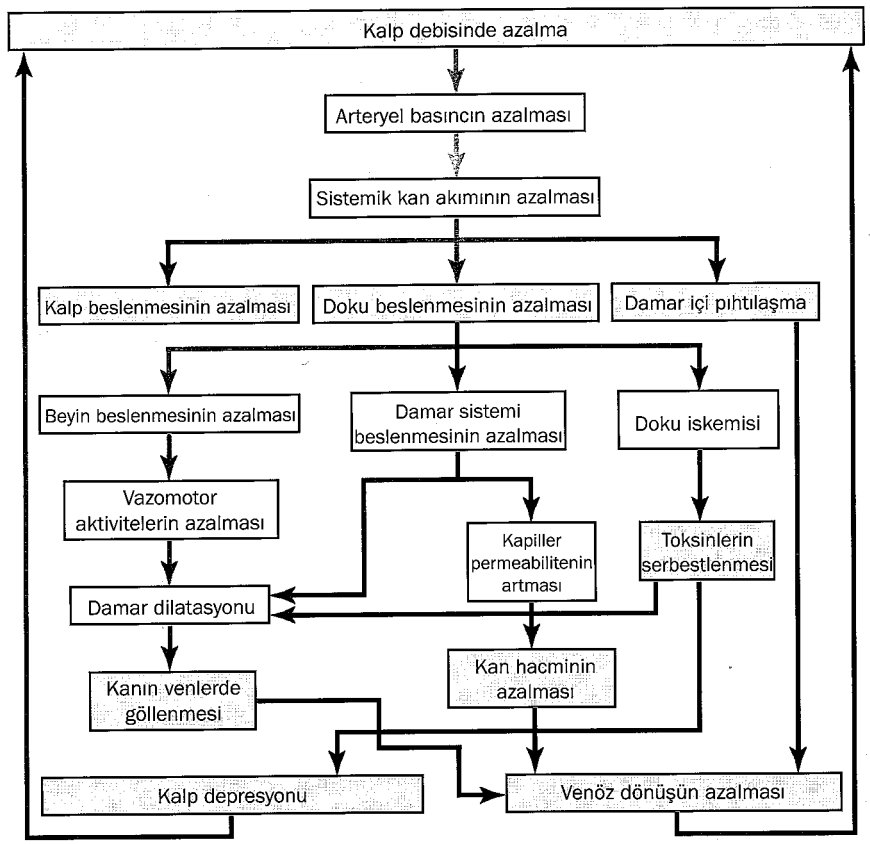
Kalp Depresyonu. Arteryel basınç yeterince düştüğü zaman, *koroner kan akımı miyokardın yeterli beslenmesi için gerekli düzeyin altına düşer*. Bu, kalp kasını zayıflatır ve böylece kalp debisi daha da düşer. Bu şekilde pozitif bir geribildirim döngüsü gelişir ve şok giderek daha da ağırlaşır.

Şekil 24-4'de şok oluştuktan sonra farklı zamanlarda kalbin ilerleyici bozulmasını gösteren ve köpek deneylerinden insan kalbine uyarlanmış kalp debisi eğrileri izlenmektedir. Köpek, arteryel basınç 30 mm Hg'ya düşünceye kadar kanatılmış ve gerektikçe ilave kanama veya retransfüzyon yapılarak basınç bu düzeyde tutulmuştur. Şekildeki ikinci eğride ilk 2 saat içinde kalbin bozulmasının çok düşük olduğuna, ancak 4 saate doğru kalbin %40 civarında bozulmuş olduğuna, sonra deneyin son saatleri sırasında, kalbin hızla ve hemen hemen tamamen tükendiğine dikkat ediniz.

Böylece, nedeni kanama veya diğer bir yol ile olsun ilerleyici şokun önemli özelliklerinden biri kalbin giderek bozulmasıdır. Şokun erken evrelerinde bu, kişinin durumunu çok az etkiler, çünkü ilk saatte kalpteki zayıflama ciddi değildir. Daha da önemlisi normalde kalbin bütün vücut dokularının beslenmesi için gerekli olandan yüzde 300-400 fazlasını pompalayabilecek yedek güce sahip olmasıdır. Ne var ki şokun en son evrelerinde kalbin iflası şokun ilerlemesinde olasılıkla en önemli faktördür.

Vazomotor Yetersizlik. Şokun erken evrelerinde çeşitli dolaşım refleksleri, kuvvetli sempatik sinir sistemi aktivitesine neden olurlar. Bu, daha önce tartışıldığı gibi, kalp debisinin azalmasını geciktirir ve özellikle arteryel basınç düşmesinin önlenmesine yardımcı olur. Ancak, kan akımının azalması belli bir noktaya geldiği zaman beyindeki vazomotor merkezin aktivitesi giderek azalır ve nihayet tamamen durur. Örneğin, *beyin kan akımının tam olarak kesilmesi* ilk 4-8 dakikada bütün sempatik deşarjların en şiddetlisine neden olur, fakat 10-15 dakika sonunda vazomotor merkez o kadar deprese olur ki hiçbir sempatik deşarj belirtisi gösterilemez. Eğer arter basıncı 30 mm Hg üzerinde kalırsa, şokun erken evrelerinde vazomotor merkez, neyse ki, genellikle başarısız olmaz.

Çok Küçük Damarların Blokajı-"Kanın Çamurlaşması". Zamanla dolaşım sistemindeki çok küçük damarların çoğu bloke olur ve bu da şokun ilerlemesine neden olur. Bu blokajı başlatan neden küçük damarlarda kan akımının son derece yavaş oluşudur. Azalmış kan akımına rağmen doku metabolizmasının devam etmesi nedeniyle büyük miktarlarda asit, karbonik asit ve



ŞEKİL 24-3

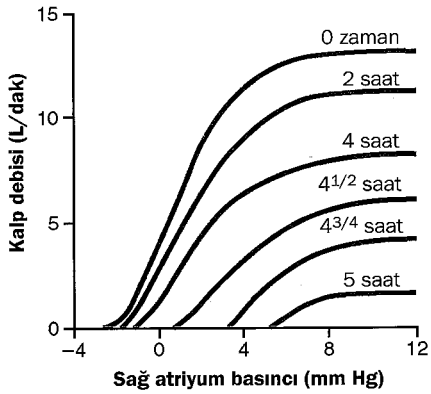
Şokun ilerlemesine yol açabilen farklı "pozitif geribildirim" çeşitleri.

laktik asit yerel kan damarlarına geçmeye devam ederek lokal olarak kanın asiditesini büyük oranda artırırlar. Bu asitler ve iskemik dokunun diğer yıkım ürünleri kanın yerel aglütinasyonu ve küçük kan pıhtıları oluşumu ile küçük damarlarda tıkanmalara neden olurlar. Damarlar tam olarak tıkanmasa bile, hücrelerin birbirine yapışma eğilimi mikrodolaşımda kan akımını zorlaştırır, *kanın çamurlaşması* terimi bu durumdan kaynaklanır.

Kapiller Permeabilite Artışı. Birçok saat süren kapiller hipoksi ve diğer besinlerin eksikliğinden sonra kapillerlerin permeabilitesi giderek artar ve büyük miktarlarda sıvı dokulara geçmeye başlar. Bu, kan hacmini ve buna bağlı olarak kalp debisini daha da azaltarak şoku daha ağırlaştırır. Kapiller hipoksi uzun süren ilerleyici şokların son dönemlerine kadar kapiller permeabiliteyi artırmaz.

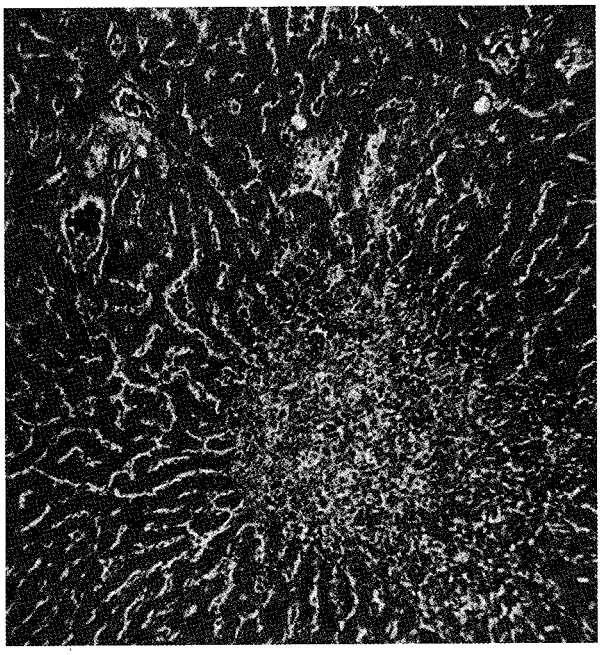
İskemik Dokulardan Toksinlerin Serbestlenmesi. Şok konusunda yapılan çalışmaların tarihi boyunca, şokun dokulardan dolaşım sisteminin daha fazla bozulmasına yol açan histamin, serotonin ve doku enzimleri gibi toksik maddelerin serbestlenmesine yol açtığı öne sürülmüştür. Ölçüme dayalı incelemeler, şokun bazı tiplerinde en azından bir toksinin, *endotoksinin* özellikle önemli olduğunu göstermektedir.

Endotoksinin Neden Olduğu Kalp Depresyonu. *Endotoksin*, barsaklardaki ölü gram-negatif bakterilerden serbestleşir. Barsaklarda kan akımının azalması, sıklıkla bu toksik maddenin oluşumunun ve absorpsiyonunun artmasına neden olur. Dolaşımdaki toksin, hücre beslenmesinin yetersizliğine rağmen, hücresel metabolizmayı artırır; bu da kalp kası üzerine etki ederek kalp depresyonuna yol açar Endotoksin, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi şokun bazı tiplerinde, özellikle septik şokta, önemli role sahiptir.



ŞEKİL 24-4

Hemorajik şok başladıktan sonra farklı zamanlarda kalp debisi eğrileri (Bu eğriler Dr. Crowell'in köpek deneylerinden elde edilen verilerin insan kalbine uyarlanmış şeklidir).



ŞEKİL 24-5

Ağır şokta karaciğer lobülünün merkezindeki nekroz (Dr. J. W. Crowell'in izniyle).

Genel Hücresel Haraplanma. Şok ağırlaştıkça bütün vücutta genel hücre harabiyetinin birçok belirtisi ortaya çıkar. Şekil 24-5 te görüldüğü gibi, özellikle etkilenen bir organ karaciğerdir. Bunun başlıca nedeni, normalde yüksek metabolik hıza sahip karaciğer hücrelerini besleyecek yeterli besin maddesinin sağlanamaması, ayrıca karaciğer hücrelerinin şokta oluşan vasküler toksin ve diğer anormal metabolik faktörlere aşırı derecede maruz kalmasıdır.

Vücut dokularının çoğunda hücresel harabiyete yol açtığı bilinen etkiler arasında şunlar sıralanabilir:

1. Hücre membranında sodyum ve potasyumun aktif taşınımı büyük oranda azalır. Bunun sonucunda hücre içinde sodyum ve klor birikir, hücreden potasyum kaybı olur. İlaveten hücreler şişmeye başlar.
2. Karaciğer hücrelerinde ve vücudun diğer birçok dokusunda mitokondri aktivitesi ciddi şekilde azalır.
3. Geniş doku alanlarındaki hücrelerde bulunan lizozomlar parçalanarak hücre içine *hidrolazların* serbestlenmesine, hidrolazlarda hücreiçi bozulmaya neden olurlar.
4. Glikoz gibi besin maddelerinin hücresel metabolizmaları şokun son evrelerinde ileri derecede azalır.İnsülinin etkinliğinin neredeyse yüzde yüz azalması örneğinde olduğu gibi, bazı hormonların aktiviteleri azalır.

Özellikle aşağıdakiler başta olmak üzere bütün bu etkiler vücutta birçok organın daha da bozulmasına yol açar: (1) *Karaciğerde* birçok metabolik ve detoksifikasyon fonksiyonu azalır; (2) *akciğerlerde* ödem gelişmesi ile kanın oksijenlenme yetersizliği olur ve (3) böylece *kalp* kasılabilirliği daha da azalır.

Ağır Şokta Doku Nekrozu - Farklı Organlarda Değişken Kan Akımı Nedeniyle Oluşan Yama Tarzındaki Nekroz Alanları. Bazı dokuların kan akımlarının diğerlerinden daha iyi olması nedeniyle şokta vücudun bütün hücreleri eşit derecede haraplanmazlar. Örneğin, kapillerlerin arteryel ucuna komşu hücreler aynı kapillerlerin venöz ucuna komşu hücrelere göre daha iyi beslenirler. Bu nedenle beslenme eksikliğinin kapillerlerin venöz uçları çevresinde daha büyük olması beklenir. Bu etki vücudun çeşitli kısımlarındaki doku alanlarını inceleyen Crowell tarafından kesin olarak saptanmıştır. Örneğin, Şekil 24-5 bir karaciğer lobülünün merkezindeki nekrozu göstermektedir. Lobülün bu kısmı sinüzoidlerden geçen kanın en son ulaştığı kesimdir.

Benzer nokta lezyonlar, kalp kasında da oluşur. Ancak burada karaciğerdeki gibi belirli tekrarlayıcı görünümlerine rastlanamamıştır. Ne var ki, kalpteki lezyonlar olasılıkla şokun son geridönüşümsüz evresinin gelişmesinde büyük bir role sahiptirler. Haraplayıcı lezyonlar, böbreklerde de, özellikle böbrek tübül epitelinde oluşarak, böbrek yetmezliğine ve sonuçta birkaç gün sonra da üremiden ölüme yol açarlar. Akciğerlerdeki harabiyet genellikle solunum sıkıntısına ve birkaç gün sonra da ölüme neden olur, buna *şok akciğeri sendromu* denir.

Şokta Asidoz. Şokta dokularda oluşan metabolik bozukluğun çoğu asidoza yol açar. Bu dokulara iletilen oksijenin yetersizliğinden kaynaklanır. Oksijen yetersizliği besin maddelerinin oksidatif metabolizmasını büyük oranda azaltır. Bunun sonucunda hücreler enerjilerini

anaerobik glikolizle elde ederler, kanda *laktik asit miktarı* aşırı derecede artar. Buna ek olarak, dokulardaki kan akımı yetersizliği karbondioksidin normal şekilde uzaklaştırılmasını önler, karbondioksit lokal olarak hücrelerde su ile reaksiyona girerek hücre içinde yüksek konsantrasyonda karbonik asit oluşturur. Bu da çeşitli doku tamponları ile reaksiyona girerek diğer intraselüler asidik maddelerin de oluşmasına yol açar. Böylece, şokun bir başka yıkıcı etkisi de genel ve bölgesel doku asidozudur. Bu ise şokun daha da ilerlemesine neden olur.

Şokta Dokuları Haraplayıcı Pozitif Geribildirim ve İlerleyici Şokun Kısır Döngüsü

Yukarıda tartışılan bütün faktörler şokun daha da ilerlemesine yol açabilen *pozitif geribildirim* tipleridir. Yani şokun derecesindeki her artış şokun daha da ağırlaşmasına neden olur.

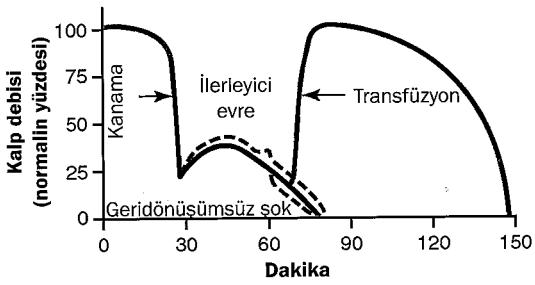
Ancak, her pozitif geribildirimin bir kısır döngüye yol açması şart değildir. Bir kısır döngünün oluşup oluşmaması, pozitif geribildirimin şiddetine bağlıdır. Orta derecedeki şokta, negatif geribildirim mekanizmaları -sempatik refleksler, kan depolarının ters stres gevşeme mekanizması, interstisyel alanlardan kana sıvı absorpsiyonu ve diğerleri- pozitif geribildirim etkilerinin kolayca üstesinden gelebilirler ve iyileşmeyi sağlayabilirler. Fakat şokun ağır derecelerinde, pozitif geribildirim mekanizmaları giderek daha da kuvvetli hale gelir, böylece dolaşımın hızla bozulmasına neden olur, öyle ki dolaşımı kontrol eden bütün negatif geribildirim sistemleri kalp debisini normale döndüremezler.

Bölüm 1'de tartışılan pozitif geribildirim ve kısır döngü ilkeleri tekrar göz önüne alındığında niçin kritik bir kalp debisi düzeyi bulunduğu, kalp debisi bu düzeyin üzerinde olan bireyin şoktan kurtulabildiği halde, kalp debisi bu düzeyin altında olan kişide neden dolaşımı iflas ettiren ve ölüme götüren bir kısır döngüye girildiği kolayca anlaşılabilir.

Geridönüşümsüz Şok

Şok belirli bir evreye ulaştıktan sonra transfüzyon ve diğer herhangi bir tedavi tipi bireyin hayatını kurtaramaz. Bu nedenle şahsın *geridönüşümsüz şok evresinde* olduğu söylenir. Şaşırtıcı şekilde bu geridönüşümsüz evrede bile tedavi, çok nadir olarak arteryel basıncı ve hatta kalp debisini kısa dönemler için normal veya normale yakın düzeylere döndürebilir. Fakat dolaşım sistemi bozulmaya devam eder ve birkaç dakika, birkaç saat içinde ölüm gerçekleşir.

Şekil 24-6 bu etkiyi, geridönüşümsüz evrede transfüzyonun bazen kalp debisinin (keza arteryel basıncın) normale dönmesine yol açabildiğini göstermektedir. Ancak, kalp debisi tekrar hızla düşmeye başlar ve sonraki transfüzyonlar gittikçe daha az etkili olur. Kalp kası hücrelerinde çok sayıda bozucu değişiklik oluşmuştur. Bunlar kalbin kan pompalama yeteneğini hemen



ŞEKİL 24-6

Geridönüşümsüz şokta transfüzyonun ölümü önlemedeki yetersizliği.

bozmazlar, ancak uzun süre içinde bu yeteneği azaltır ve ölüme götürürler. Belirli bir noktanın ötesinde o kadar fazla doku harabiyeti olmuş, vücut sıvılarına o kadar çok yıkıcı, haraplayıcı enzim serbestlenmiş, o kadar şiddetli asidoz gelişmiş ve diğer birçok haraplayıcı faktör işe karışmıştır ki, birkaç dakikalık normal bir kalp debisi bile devam eden tükenmeyi geri döndüremez. Bu nedenle, ağır şokta bir evrenin ötesine ulaşıldığında, yoğun tedavi ile kalp debisi kısa süreler için normale döndürülse bile kişi ölüme mahkumdur.

Geridönüşümsüz Şokta Hücresel Yüksek Enerjili Fosfat Depolarının Boşalması. Şokun ileri derecelerinde vücut dokularındaki, özellikle karaciğer ve kalpteki yüksek enerjili fosfat depoları ileri derecede azalır. *Kreatin fosfatın* hepsi yıkılır ve *adenozin trifosfatın* hemen hemen hepsi *adenozin difosfat, adenozin monofosfat* ve hatta *adenozine* yıkılır. Sonra bu adenozinin çoğu hücre dışına difüze olarak dolaşan kana geçer ve ürik asite çevrilir. Ürik asit ise adenozin fosfat sistemini yeniden oluşturmak üzere tekrar hücreye giremeyen bir maddedir. Yeni adenozin, bir saatte hücredeki normal miktarının sadece yüzde 2'si kadar hızla sentezlenebilir, bu da, hücrede boşalan yüksek enerjili fosfat depolarının yenilenmesinin güç olduğu anlamına gelmektedir.

Böylece, şokta nihai tükenmeyi yaratan bir faktör, belki de geridönüşümsüz son dönemi yaratan faktörlerin en önemlisi, hücrelerdeki yüksek enerjili bileşiklerin tükenmesidir.

Plazma Kaybına Bağlı Hipovolemik Şok

Dolaşım sisteminden alyuvar kaybı olmaksızın bile, plazma kaybı toplam kan hacmini önemli derecede azaltacak kadar ciddi olabilir ve hemen hemen bütün

ayrıntıları bakımından kanama ile oluşan şoka benzer tipte bir hipovolemik şoka neden olur. Aşağıdaki koşullarda ciddi plazma kaybı olur:

1. *Barsak tıkanması* genellikle plazma hacmini ciddi şekilde azaltan bir nedendir. Tıkanmada barsağın gerilmesi barsak duvarındaki venöz kan akımını kısmen bloke eder, bu da kapiller basıncı artırır. Kapiller basınç artışı ise sıvının kapillerlerden barsak duvarına ve barsak lümenine sızmasına neden olur. Kaybedilen sıvı yüksek protein içeriğine sahip olduğu için plazma hacmi azalması yanında toplam plazma proteini de azalır.
2. *Ağır yanıklı* hastalarda veya derinin soyulduğu diğer koşullarda sıyrılmış alanlardan hemen daima o kadar çok plazma kaybı olur ki, plazma hacmi önemli derecede azalır.

Plazma kaybı sonucu oluşan hipovolemik şok, ek bir komplikasyon faktörü dışında, hemorojik şokla hemen hemen aynı özelliklere sahiptir. Bu ayrıcalık, kanda eritrosit konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak kan viskozitesinin büyük oranda yükselmesi ve bunun kan akımının yavaşlamasını alevlendirmesidir.

Vücudun bütün sıvı bölmelerinden sıvı kaybına *dehidrasyon* denir. Bu, kan hacmini o kadar düşürebilir ki kanama sonucu oluşana benzer hipovolemik şoka neden olur. Bu şok tipinin bazı nedenleri şunlardır: (1) aşırı terleme, (2) şiddetli diyare veya kusma ile sıvı kaybı, (3) nefrotik böbrekten aşırı sıvı kaybı, (4) sıvı ve elektrolitlerin yeterli alınmaması ve (5) böbreküstü bezi korteksinin harabiyeti sonucu aldosteron hormonu eksikliği nedeniyle böbreklerden sodyum, klor ve suyun geri emiliminin yetersiz oluşu.

Travmaya Bağlı Hipovolemik Şok

Dolaşım şokunun en yaygın nedenlerinden biri vücudun travmaya maruz kalmasıdır. Şok genellikle travmanın yol açtığı kanamaya bağlıdır. Ancak kanama olmadan da şok gelişebilir; çünkü yaygın travma dokulara aşırı miktarda plazma geçişine yol açmaya yetecek kadar kapiller hasarına yol açabilir. Bu da, plazma hacmini büyük ölçüde azaltarak hipovolemik şoka yol açar.

Travmaya uğrayan dokuda açığa çıkan toksik faktörlerin travma sonrasında gelişen şokun nedenlerinden biri olabileceğini göstermek için çeşitli girişimler yapılmıştır. Ancak, normal hayvanlarda yapılan çapraz transfüzyon deneyleri belirli toksik maddelerin varlığını gösterememiştir.

Özet olarak, travmatik şok temelde hipovolemiden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Ancak daha sonra tartışılacağı gibi vazomotor tonus kaybının neden olduğu orta derecede bir nörojenik şokun da katkısı olabilir.

Nörojenik Şok - Vasküler Kapasitenin Artması

Nadiren kan hacminde hiçbir kayıp olmaksızın şok gelişir. Böyle bir durumda *damar kapasitesi* o kadar artar ki normal miktardaki kan bile dolaşım sistemini yeterli derecede dolduramaz. Bunun temel nedenlerinden biri *vazomotor tonusun* tüm vücutta *ani olarak kaybolmasıdır.* Özellikle venlerin yaygın dilatasyonu ile sonuçlanan bu durumda ortaya çıkan tablo *nörojenik şok* olarak bilinir.

Damar kapasitesinin dolaşım fonksiyonunu düzenlemedeki rolü Bölüm 15'de tartışılmıştır. Orada vasküler kapasite artışı veya kan hacmindeki azalmanın *ortalama sistemik doluş basıncını düşürdüğüne*, bunun da kalbe venöz dönüşü azalttığına işaret edilmiştir. Damar dilatasyonunun neden olduğu venöz dönüş azalmasına kanın *"venöz göllenmesi"* denir.

Nörojenik Şok Nedenleri. Vazomotor tonus kaybına yol açabilen faktörlerden bazıları aşağıda verilmiştir:

1. *Derin genel anestezi* sıklıkla vazomotor paraliziye yol açacak derecede vazomotor merkez depresyonu yapar. Bu da nörojenik şokla sonuçlanır.
2. *Spinal anestezi* özellikle tüm medulla spinalis boyunca etkili olduğu zaman sinir sisteminden sempatik uyarı çıkışını bloke eder ve kuvvetli bir nörojenik şok nedeni olabilir.
3. *Beyin hasarı* genellikle vazomotor paraliziye yol açar. Beynin bazal bölgelerinde sarsıntı ve ezilme olan çoğu hastada derin nörojenik şok gelişir. Yine birkaç dakikalık beyin iskemisi aşırı vazomotor uyarılmaya neden olsa bile uzun süren iskemi (5-10 dakikadan daha uzun süren) zıt etkiye neden olabilir-beyin sapındaki vazomotor nöronların inaktivasyonu ile ağır nörojenik şok gelişmesine yol açabilir.

Anafilaktik Şok ve Histamin Şoku

Anafilaksi kalp debisi ve kan basıncının aşırı derecede azaldığı alerjik bir durumdur. Bu durum Bölüm 34'de tartışılmıştır. Bu durum öncelikle kişinin duyarlı olduğu bir antijenin dolaşıma girmesinden hemen sonra oluşan antijen-antikor reaksiyonu sonucu gelişir. Başlıca etkilerinden biri kandaki *bazofillerin* ve perifer dokulardaki *mast* hücrelerinin *histamin* ve bir *histamin benzeri maddeyi* perikapiller dokulara serbestlemesine neden olmasıdır. Histamin, (1) venöz dilatasyona yol açarak vasküler kapasiteyi artırır, böylece venöz dönüşte önemli azalmaya neden olur; (2) arteriyollerin dilatasyonuyla arteryel basıncı büyük miktarda düşürür ve (3) kapiller permeabiliteyi artırarak sıvı ve proteinin doku alanlarına hızlı geçişine yol açar. Net etki, venöz dönüşte büyük bir azalma ve bazen birkaç dakika içinde kişiyi ölüme götüren çok ağır şoktur.

Büyük miktarlarda histaminin intravenöz enjeksiyonunun yol açtığı "histamin şoku" anafilaktik şok ile hemen hemen aynı olan özelliklere sahiptir.

Septik Şok

Eskiden "kan zehirlenmesi" olarak bilinen durum, şimdi klinisyenler tarafından *septik şok* olarak adlandırılmaktadır. Bu, enfeksiyonun kan yoluyla bir dokudan diğerine taşınarak aşırı harabiyete neden olduğu, çok sayıda vücut alanına geniş bir şekilde yayılan bakteryel bir enfeksiyonu tanımlar. Septik şokun birçok değişik tipi vardır. Çünkü, olaya neden olabilen birçok bakteryel enfeksiyon tipi olduğu gibi, vücudun bir kesimindeki enfeksiyon diğer bölgelerdeki enfeksiyona göre farklı etkiler oluşturmaktadır.

Septik şok hekim için fevkalade önemlidir. Çünkü kardiyojenik şok bir tarafa bırakılacak olursa septik şok modern hastane koşullarında şoka bağlı ölümlerin en sık nedenidir.

Septik şokun tipik nedenlerinden bazıları aşağıda verilmiştir:

1. Steril olmayan koşullarda yapılan aletli düşüklerin neden olduğu uterus ve fallop tüplerinin yaygın enfeksiyonlarına bağlı gelişen peritonit.
2. Bazen barsak hastalıklarının, bazen de yaralanmalarının neden olduğu barsak yırtılmasına bağlı peritonit.
3. Streptokok veya stafilokok enfeksiyonu gibi bir deri enfeksiyonunun yayılmasına bağlı yaygın enfeksiyon.
4. Özellikle gazlı gangren basiliyle ilk önce perifer dokularda başlayan, nihayet kan yoluyla iç organlara, özellikle karaciğere yayılan yaygın gangrenli enfeksiyon.
5. Genellikle kolon basillerinin neden olduğu, böbrek veya idrar yollarından kana yayılan enfeksiyon.

Septik Şokun Özgün Nitelikleri. Çok sayıda septik şok tipinin bulunuşu nedeniyle bu durumu sınıflandırmak güçtür. Sıklıkla oluşan bazı özellikleri şunlardır:

1. Yüksek ateş.
2. Genellikle bütün vücutta, özellikle enfekte dokuda belirgin vazodilatasyon.
3. Hastaların belki de yarısında görülen kalp debisi yüksekliği. Bunun nedeni enfekte dokudaki vazodilatasyon ile bakteriyel toksinlerin yol açtığı hücre metabolizma hızı artışı ve yüksek vücut sıcaklığına bağlı olarak vücudun diğer bölgelerinde de oluşan vazodilatasyondur.
4. Doku dejenerasyonuna yanıt olarak alyuvarların aglütinasyonu sonucu kanın akıcılığının azalması.
5. Vücudun geniş alanlarında mikropıhtıların oluşması. Bu duruma yaygın *damariçi koagülasyon* denir. Bu olay sırasında pıhtılaşma faktörleri aşırı derecede kullanılmış olduğundan birçok dokuda, özellikle barsak duvarında kanamalar olur.

Septik şokun erken evrelerinde hasta genellikle dolaşım kollapsı belirtileri göstermez, sadece bakteryel enfeksiyon belirtileri vardır. Enfeksiyon ağırlaştıkça dolaşım sistemi genellikle ya enfeksiyonun doğrudan yayılması nedeniyle ya da bakteri toksinleriyle ikincil olarak etkilenmeye başlar. Sonuçta haraplanmış kan kapillerlerinden enfekte dokuya plazma sızışı olur. Nihayet öyle bir noktaya gelinir ki, diğer bütün şok tiplerinde hastalığın ilerlemesine neden olan yollarla dolaşım hasarı ilerleyici olmaya başlar. Olayı başlatan faktörlerin tamamen farklı olmalarına karşın, septik şokun son evresi hemorajik şokun son evresinden büyük farklılık göstermez.

Şokta Tedavinin Fizyolojisi

Yerine Koyma Tedavisi

Kan ve Plazma Transfüzyonu. Eğer kişi kanama nedeniyle şokta ise yapılabilecek en iyi tedavi genellikle tam kan transfüzyonudur. Eğer şok plazma kaybına bağlı ise en iyi tedavi plazma verilmesidir. Şok nedeni dehidrasyon olduğu zaman uygun elektrolit solüsyonu verilmesi şoku düzeltebilir.

Savaş koşullarında olduğu gibi tam kan her zaman hazır bulunmayabilir. O zaman plazma, kan hacmini artırıp normal hemodinami sağladığı için tam kan yerine kullanılabilir. Plazma hematokriti normale getiremez, ancak eğer kalp debisi yeterli ise, kişi ciddi bozukluklar olmadan hematokritin normal değerinin yarısı civarına inmesine dayanabilir. Bu nedenle, akut koşullarda hemorajik ve diğer hipovolemik şok tiplerinin çoğunun tedavisi için tam kan yerine plazma kullanılması uygundur.

Bazen plazma bulunmayabilir. Böyle durumlar için plazmanın hemodinamik fonksiyonlarının hemen tümünü sağlayan *plazma* yerini tutacak çeşitli ürünler geliştirilmiştir. Bunlardan biri dekstran çözeltisidir.

Plazma Yerini Tutmak Üzere Dekstran Çözeltisi. Plazma yerine gerçekten etkin olacak bir madde için birinci koşul dolaşım sisteminde kalmasıdır-yani kapiller porlardan doku alanlarına filtre olmamasıdır. Buna ek olarak, çözeltinin toksik olmaması ve uygulandığında ekstraselüler sıvının elektrolit içeriğini bozmayacak uygun elektrolitlere sahip olması gereklidir.

Plazma yerine kullanılacak ürünün dolaşımda kalması için kolloid ozmotik basınç oluşturmak üzere yeterli derecede büyük moleküllü bazı maddeler içermesi gereklidir. Bu amaçla geliştirilen en tatmin edici maddelerden biri glikozun büyük bir polisakkarit polimeri

olan *dekstrandır*. Bazı bakteriler büyümeleri sırasında yan ürün olarak dekstran salgılarlar ve piyasadaki dekstran, bakteri kültüründen elde edilir. Bakterilerin gelişme koşulları değiştirilerek dekstranın molekül ağırlığının istenen değerde olması sağlanabilir. Uygun molekül büyüklüğündeki dekstran kapiller porlardan geçmez ve bu nedenle kolloid ozmotik ajan olarak plazma proteinlerinin yerini tutabilir.

Kolloid ozmotik basınç sağlamak üzere dekstran kullanıldığında çok az toksik reaksiyon gözlenmiştir. Bu nedenle bu maddenin çözeltileri sıvıyı yerine koyma tedavisinde tatminkar bir şekilde plazma yerini tutmaktadır.

Şokun Sempatomimetik İlaçlarla Tedavisi - Bazen Yararlı, Bazen Değildir

Sempatomimetik ilaç, sempatik uyarılmayı taklit eden ilaçtır. Bu ilaçlar arasında *epinefrin* ve *norepinefrinin* yanısıra epinefrin ve norepinefrine benzer etki gösteren uzun-etkili çok sayıda ilaç yer almaktadır.

Şokun iki tipinde sempatomimetik ilaçlar özellikle yarar sağlar. Bunlardan ilki sempatik sinir sisteminin ciddi olarak baskılandığı *nörojenik şoktur*. Sempatomimetik bir ilacın uygulanması azalmış sempatik aktivitenin yerini alır ve çoğu kez dolaşım fonksiyonunu tam olarak düzeltebilir.

Sempatomimetik ilaçların yararlı olduğu ikinci şok tipi histaminin başlıca role sahip olduğu *anafilaktik şoktur*. Sempatomimetik ilaçlar histaminin vazodilatasyon yapıcı etkisine karşı gelen vazokonstriktör bir etkiye sahiptirler. Bu nedenle norepinefrin ya da diğer bir sempatomimetik ilaç çoğunlukla hayat kurtarıcıdır.

Sempatomimetik ilaçlar hemorajik şokta yarar sağlamazlar. Bunun nedeni şokun bu tipinde sempatik sinir sisteminin hemen daima dolaşım refleksleri tarafından en üst derecede uyarılmış durumda olmasıdır. Buna bağlı olarak dolaşan kanda çok fazla norepinefrin ve epinefrin vardır, sempatomimetik ilaçlar ek bir düzeltici etki göstermezler.

Diğer Tedaviler

Baş-Aşağı Pozisyonla Tedavi. Şok tiplerinin çoğunda özellikle hemorajik ve nörojenik şokta başı ayaklardan 30 cm kadar aşağıda tutmak venöz dönüşün sağlanmasına ve bu yolla kalp debisi artışına ileri derecede yardımcı olur. Bu başaşağı pozisyon birçok şok tipinin tedavisinde ilk koşuldur.

Oksijen Tedavisi. Şok tiplerinin çoğunda en büyük zararlı etki dokulara oksijen sağlamadaki aşırı azalmaya bağlı olduğundan, hastaya oksijen solutulması birçok durumda yararlı olabilir. Ancak çoğunlukla beklenildiğinden daha az yarar sağlar. Çünkü problem şok tiplerinin çoğunda akciğerlerde kanın yetersiz oksijenlenmesi değil, oksijenlenmiş kanın taşınımının yetersiz oluşudur.

Glukokortikoidlerle Tedavi (Glikoz Metabolizmasını Kontrol Eden Böbreküstü Bezi Hormonları). Glukokortikoidler birkaç nedenle ağır şoktaki hastaya sıklıkla verilmektedir: (1) Deneyler glukokortikoidlerin şokun son evrelerinde kalp gücünü artırdığını ampirik olarak göstermektedir. (2) Glukokortikoidler lizozom membranlarını stabilize ederler ve lizozomal enzimlerin hücre sitoplazmasına geçişini ve böylece zararlı etkilerini önlerler ve (3) Glukokortikoidler ciddi şekilde haraplanmış hücrede glikoz metabolizmasına yardımcı olabilirler.

Dolaşımın Durması

Dolaşım şoku ile yakından ilgili bir durum kan akımının tamamen kesildiği dolaşım durmasıdır. Bu durum, ameliyat masasında *kalp durması veya ventrikül fibrilasyonu* sonucunda sık sık oluşur.

Ventrikül fibrilasyonu, kalbe kuvvetli elektroşok uygulanması ile genellikle durdurulabilir. Temel prensipleri Bölüm 13'de tanımlanmıştır.

Kalp durması çoğunlukla anestetik gaz karışımında çok az oksijen bulunması veya bizzat anestezinin deprese edici etkisi sonucu oluşur. Anestetik maddeyi uzaklaştırıp hastaya uygun miktarda oksijen verilmesi ve acil kardiyopulmoner resusitasyon işlemleri uygulanmasıyla genellikle normal kalp ritmi yeniden sağlanabilir.

Dolaşımın Durmasının Beyne Etkisi

Dolaşımın durmasında özel bir problem, kan akımının durması sonucu beyinde oluşacak harabiyetin önlenmesidir. Dolaşımın 5-8 dakikadan daha uzun süre durması hastaların yarısından fazlasında en azından bazı derecelerde kalıcı beyin hasarına yol açar. 10-15 dakika kadar süren dolaşım durması hemen daima zihinsel gücün önemli miktarını kalıcı olarak ortadan kaldırır.

Uzun yıllar beyin üzerindeki bu haraplayıcı etkinin dolaşımın durması sırasında oluşan akut serebral hipoksiye bağlı olduğu düşünüldü. Ancak deneyler, beyin kan damarlarında kanın pıhtılaşması önlendiğinde, bunun dolaşımın durması sırasındaki erken beyin harabiyetini de önleyeceğini göstermektedir. Örneğin, Crowell tarafından yapılan bir hayvan deneyinde dolaşımın durmasının başlangıcında hayvanın bütün kanı damarlarından alınıp, dolaşım durmasının sonunda yeniden verildi. Böylece damariçi pıhtılaşma oluşmadı. Bu deneyde beyin, kalıcı bir beyin harabiyeti olmadan 30 dakikalık bir dolaşım durmasına genellikle dayanabildi. Yine, kalp durmasından önce heparin veya streptokinaz

uygulanmasının beynin hayatta kalış süresini iki-dört kat artırdığı gösterilmiştir.

Öyle görünüyor ki, dolaşımın durmasından sonra oluşan ciddi beyin harabiyeti, daha çok kan pıhtılarıyla çok sayıda küçük kan damarının kalıcı olarak tıkanması, böylece uzun süreli iskemi ve buna bağlı nöron ölümü sonucu oluşmaktadır.

Kaynaklar

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002.

Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock. Ann Pharmacother 38:464, 2004.

Creteur J, Vincent JL: Hemoglobin solutions. Crit Care Med 31 (12 Suppl):S698, 2003.

Crowell JW, Guyton AC:Evidence favoring a cardiac mechanism in irreversible hemorrhagic shock. Am J Physiol 201:893, 1961.

Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. Am J Physiol 206:313, 1964.

de Jonge E, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. Crit Care Med 29:1261, 2001.

Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion. Hematol J 4:87, 2003.

Granger DN, Stokes KY, Shigematsu T, et al: Splanchnic ischaemia-reperfusion injury: mechanistic insights provided by mutant mice. Acta Physiol Scand 173:83, 2001.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Ledgerwood AM, Lucas CE: A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. J Trauma 54 (5 Suppl):S68, 2003.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 348:1546, 2003.

McLean-Tooke AP, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP: Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? BMJ 327:1332, 2003.

Proctor KG: Blood substitutes and experimental models of trauma. J Trauma 54 (5 Suppl):S106, 2003.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368, 2001.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 327:974, 2003.

Wernly JA: Ischemia, reperfusion,and the role of surgery in the treatment of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction:an interpretative review. J Surg Res 117:6, 2004.

Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Emerg Med 24:413, 2003.

Böbrekler ve Vücut Sıvıları

25. Vücut Sıvı Bölmeleri: Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılar; Hücrelerarası Sıvı ve Ödem

26. Böbreklerde İdrar Oluşumu: 1. Glomerüler Filtrasyon, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü

27. Böbreklerde İdrar Oluşumu: II. Glomerüler Filtratın Tübüllerde İşlenmesi

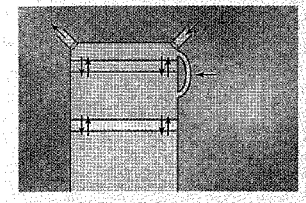
28. Hücredışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi

29. Potasyum, Kalsiyum, Fosfat ve Magnezyumun Böbrek Tarafından Düzenlenmesi; Hücredışı Sıvı Hacmi ve Kan Hacminin Kontrolünde Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması

30. Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi

31. Böbrek Hastalıkları ve Diüretikler

Vücut Sıvı Bölmeleri: Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılar; Hücrelerarası Sıvı ve Ödem



Birinci bölümde bahsedildiği gibi homeostaz için vücut sıvılarının oldukça sabit bileşim ve hacimde tutulması gereklidir. Klinik tıbbın en önemli ve en sık karşılaşılan sorunlarından bazıları sabit tutulması gereken vücut sıvılarını kontrol eden sistemlerin bozukluklarından kaynaklanır. Böbreklerle ilgili bu ve bundan sonraki bölümlerde, vücut sıvı hacimlerinin düzenlenmesi, hücredışı sıvıların bileşenlerinin düzenlenmesi, asit-baz dengesinin düzenlenmesi ve hücreiçi ile dışı arasındaki sıvı değiş tokuşunun kontrolü tartışılacaktır.

Sıvı Alınması ve Atılması Sabit Koşullarda Dengede Olmalıdır

Dış ortamla vücut arasında ve vücudun değişik bölmeleri arasında devamlı bir madde ve sıvı değiş tokuşu olmasına karşın vücut sıvılarının göreceli olarak sabitliğinin korunması oldukça dikkat çekicidir. Örneğin, vücut sıvı hacimlerinin artmasını ya da azalmasını engellemek için, çok büyük değişiklikler gösteren sıvı alımı, sıvı atılmasıyla dikkatle eşlenmelidir.

Alınan Günlük Su Miktarı

Su vücuda iki önemli kaynaktan sağlanır: (1) Sıvı olarak veya besinler içinde alınan suyun günlük katkısı normalde 2100 ml'dir. (2) Karbonhidratların vücutta oksidasyonu sonucu sentezlenen su ile günde 200 ml kadar su ilave edilir. Böylece günlük alınan su miktarı 2300 ml civarındadır. (Tablo 25-1) Bireyler arasında sıvı alımı oldukça farklılık gösterir, hatta aynı kişide iklime, alışkanlıklara, fiziksel aktiviteye bağlı olarak değişik günlerde alınan sıvı miktarı değişir.

Vücut Suyunun Günlük Kaybı

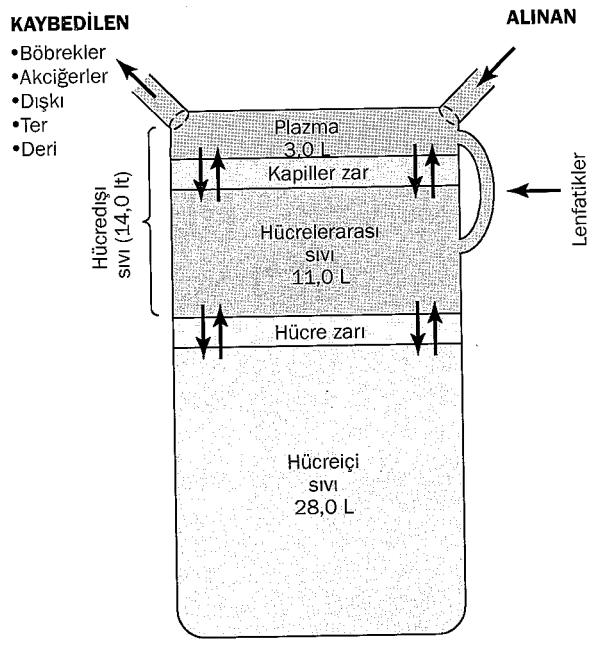
Gizli Su Kaybı. Bazı su kayıpları kesin bir şekilde düzenlenemez, örneğin normal koşullar altında solunum sisteminden buharlaşma ile ve deriden difüzyon yolu ile günde 700 ml'lik devamlı bir su kaybı olmaktadır. Bilinçli olarak farkına varmadığımız, bütün yaşayan insanlarda devamlı görülen bu su kaybına *gizli sıvı kaybı* denir.

Deri yolu ile olan gizli su kaybı terlemeden bağımsızdır ve hatta doğuştan ter bezleri olmayan kişilerde bile görülür. Deriden difüzyon yolu ile sıvı kaybı günlük ortalama 300 ile 400 ml'dir. Bu kayıp difüzyonla fazla sıvı kaybına karşı bir bariyer oluşturan kolesterolle dolu kornifiye deri tabakası tarafından en aza indirilir. Kornifiye tabaka, geniş yanıklarda olduğu gibi ortadan kalktığı zaman

TABLO 25-1

Günlük Su Alımı ve Atımı (ml/gün)

	Normal	Ağır, Uzun Süreli Egzersizde
Alınan		
İçilen sıvılar	2100	?
Metabolizma sonucu	200	200
Toplam alınan	2300	?
Çıkarılan		
Gizli-Deri	350	350
Gizli-Akciğer	350	650
Terleme	100	5000
Dışkı	100	100
İdrar	1400	500
Toplam çıkarılan	2300	6600



ŞEKİL 25-1

Bölmeleri ayıran zarlar ve başlıca sıvı bölmelerini de kapsayan vücut sıvı düzenlenmesinin özeti. Gösterilen değerler ortalama 70 kg'lık bir erkek içindir.

buharlaşma hızı 10 misline kadar artar ve günlük difüzyonla sıvı kaybı 3-5 litre olur. Bu nedenle yanıklılarda sıvı kaybını dengelemek için daima intravenöz olarak bol miktarda sıvı verilmelidir.

Solunum yolu aracılığı ile gizli sıvı kaybı günde ortalama 300 ile 400 ml'dir. Solunum yollarına giren hava vücudu terketmeden önce, su buharı basıncı 47 mmHg olacak şekilde su buharına doymuş hale gelir. Alınan havanın su buharı basıncı genellikle 47 mmHg'dan az olduğu için solunum esnasında akciğerler aracılığı ile devamlı su kaybı olur. Soğuk havada atmosfer havasının su buharı basıncı hemen hemen sıfıra indiği için hava ısısının azalması akciğerler aracılığı ile su kaybını daha da artırır. Bu artış soğuk havada solunum yollarının kuruma hissini açıklar.

Terle Sıvı Kaybı. Terleme ile kaybedilen su miktarı fiziksel aktivite ve ortam ısısına bağlı olarak oldukça değişkendir. Normalde terle günlük sıvı kaybı sadece 100 ml kadardır. Fakat çok sıcak havada veya aşırı egzersiz esnasında terle sıvı kaybı nadiren saatte 1-2 litreye çıkar. Eğer Bölüm 29'da açıklanacak susama mekanizmasının aktivasyonu ile sıvı alımı artmaz ise bu kayıp, vücut sıvılarını kolayca tüketecektir.

Feçes ile Su Kaybı. Normalde çok az miktarda sıvı (günde 100 ml) feçesle atılır. Bu miktar, şiddetli ishali olan kişilerde günde birkaç litreye çıkabilir. Bu nedenle ağır ishal birkaç gün içinde düzeltilemezse hayatı tehdit eder.

Böbreklerle Su Kaybı. Vücuttan sıvı kaybının kalan bölümü böbreklerle atılan idrarla gerçekleşir. İdrar miktarını kontrol eden çok sayıda mekanizma vardır. En önemli nokta vücuda sıvı alınması ve atılması arasındaki dengenin, ayrıca önemli elektrolitlerin alınma ve atılmaları arasındaki dengenin bu maddelerin böbreklerden atılma hızları ile kontrol edilmesidir. Örneğin idrar hacmi dehidrate kişilerde günde 0,5 litre gibi az miktarda olabileceği gibi çok fazla miktarda sıvı içen bir şahısta günde 20 litre olabilir.

Bu büyük değişkenlik sodyum, klorür ve potasyum gibi vücuttaki elektrolitlerin pek çoğu için de geçerlidir. Bazı kişilerde günlük sodyum alımı 20 mEq gibi düşük bir değerde olabilirken bazılarında günde 300 ile 500 mEq olabilir. Böbrekler su ve elektrolitlerin atılmasını bu maddelerin alınan miktarlarına göre ayarlama işi yanında bazı hastalık hallerinde gözlenen aşırı su ve elektrolit kaybını telafi etme işi ile de yükümlüdür. Bölüm 26-30 arasında, böbreklerin bu önemli işleri yapmalarına olanak sağlayan mekanizmalar tartışılmıştır.

Vücut Sıvı Bölmeleri

Toplam vücut sıvısı iki esas bölme arasında dağılmıştır: Hücredışı sıvı (*ekstraselüler sıvı*) ve hücreiçi sıvı (*intraselüler sıvı*) (Şekil 25-1). Hücredışı sıvı da ayrıca *hücrelerarası (interstisyel) sıvı* ve *kan plazması* olmak üzere iki kısma ayrılır.

Transselüler sıvı denilen bir küçük bölme daha vardır. Bu bölmeye sinovyal, peritonyal, perikardiyal, gözici ve beyin omurilik sıvıları dahildir. Bazı hallerde bileşimi plazma veya hücrelararası sıvılarınkinden farklılık gösterirse de genellikle bu sıvılar özelleşmiş hücredışı sıvılar olarak kabul edilir. Bütün transselüler sıvı toplam 1-2 litre kadardır.

Yetmiş kg'lık normal yetişkin bir insanda toplam vücut suyu vücut ağırlığının %60'ı kadar veya 42 litredir. Bu oran yaşa, cinsiyete veya şişmanlığın derecesine göre değişebilir. Kişi yaşlanırken vücut ağırlığının sıvı yüzdesi giderek azalır. Bunun nedeni kısmen yaşlanma ile vücutta yağ dokusu yüzdesi artarken vücut su yüzdesinin azalmasıdır. Kadınlar erkeklere göre normalde daha fazla yağ içerdiklerinden vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edildiğinde erkeklere göre daha az su oranına sahiptirler. Böylece "ortalama" vücut sıvı kompartmanlarını, tartıştığımız zaman yaşa, cinsiyete ve vücut yağ dokusuna göre değişiklikler olacağını bilmemiz gerekir.

Hücreiçi (İntraselüler) Sıvı Bölmesi

Vücuttaki 42 litre sıvının yaklaşık 28 litresi 75 trilyon hücrenin içinde bulunur ve *hücreiçi sıvı* olarak isimlendirilir. Böylece "ortalama" bir insanda hücreiçi sıvı toplam vücut ağırlığının %40'ını oluşturur.

Her hücrenin içerdiği sıvı değişik maddelerin karışımından oluşur fakat bu maddelerin konsantrasyonu bir hücreden diğer hücreye oldukça benzerdir. Gerçekten de ilkel tek hücreli canlılardan insana kadar farklı hayvanlarda hücre sıvılarının bileşimi belirgin benzerlik gösterir. Bu nedenle bütün farklı hücrelerin hücreiçi sıvıları birlikte tek bir sıvı bölmesi gibi düşünülmektedir.

Hücreiçi (Ekstraselüler) Sıvı Bölmesi

Hücrelerin dışında bulunan sıvıların hepsine birden *hücredışı sıvı* denir. Bu sıvılar toplam vücut ağırlığının yüzde 20'sini oluşturup 70 kg'lık normal bir yetişkinde yaklaşık 14 Litredir. Hücredışı sıvı iki önemli bölümden oluşur. Bunlardan biri olan *hücrelararası sıvı (interstisyel sıvı)* hücredışı sıvının dörtte üçünü oluştururken, diğeri bu bölmenin dörtte birine eşdeğer veya yaklaşık 3 litre olan *plazmadır*. Kanın hücre içermeyen kısmı olan plazma, kapiller membranın porları aracılığı ile hücrelerarası sıvı ile devamlı iletişim halindedir. Bu porlar proteinler dışında hücrelerarası sıvıdaki maddelerin hemen hepsine oldukça geçirgendir. Böylece, hücredışı sıvılar sürekli olarak birbirine karışır, bunun sonucu olarak plazma ve interstisyel sıvının bileşimi proteinler dışında aynıdır. Proteinler plazmada daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

Kan Hacmi

Kan, hem hücredışı (plazmadaki sıvı) hem de hücreiçi sıvı (eritrosit içindeki sıvı) içerir. Ancak kan ayrı bir sıvı bölmesi olarak dikkate alınır çünkü kendine has bir bölmede yani dolaşım sistemi içinde bulunur. Kalp ve dolaşım sistemi dinamiğinin kontrolünde kan hacmi özel bir öneme sahiptir.

Normal bir yetişkinin ortalama kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 7'si kadar veya 5 litredir. Ortalama olarak kanın yüzde 60 kadarı plazma ve yüzde 40'ı eritrosittir, fakat bu değerler yaş, cinsiyet ve diğer faktörlere bağlı olarak bireyler arasında büyük değişmeler gösterir.

Hematokrit (Sıkıştırılmış Eritrosit Hacmi). Hematokrit, kanın santrifüj edilmesiyle hematokrit tübünün dibinde sıkı bir çökelti oluşturan hücre fraksiyonudur. Sadece eritrositleri çöktürmek mümkün değildir, hücrelerarasına %3-4 oranında plazma da sıkışmıştır, bu nedenle gerçek hematokrit, ölçülen hematokritin yüzde 96'sı kadardır.

Normal erkeklerde ölçülen hematokrit 0,40 ve kadınlarda 0,36 kadardır. Şiddetli anemide hematokrit yaşamı zorlukla devam ettirebilecek bir değer olan 0,10'a kadar düşebilir. Diğer taraftan aşırı eritrosit yapımının neden olduğu *polisitemi* gibi koşullarda hematokrit 0,65'e yükselebilir.

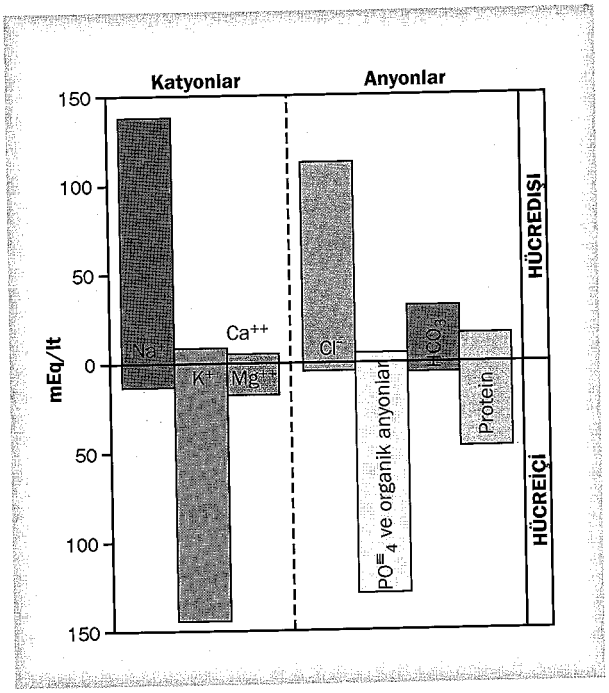
Hücredışı ve Hücreiçi Sıvıların Bileşimleri

Plazma ve interstisyel sıvıyı kapsayan hücredışı sıvı ile hücreiçi sıvıların bileşimleri Şekil 25-2, 25-3 ve Tablo 25-2'de karşılaştırılmıştır.

Hücrelerarası Sıvı ve Plazmanın İyon Bileşimleri Benzerdir

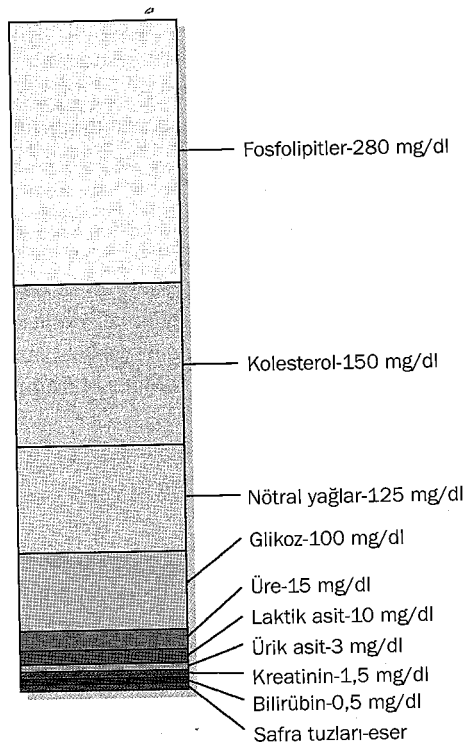
Plazma ve hücrelerarası sıvı, birbirinden sadece geçirgenliği yüksek olan bir membran ile ayrıldığı için iyon bileşimleri birbirine benzerdir. Bu iki bölme arasında en önemli fark kapillerlerin plazma proteinlerine zayıf geçirgenlik göstermesi nedeni ile plazmada protein yoğunluğunun fazla olmasıdır, dokuların çoğunda hücrelerarası boşluğa az miktarda protein sızar.

Donnan etkisi nedeniyle pozitif yüklü iyonların (katyonlar) yoğunluğu hücrelerarası sıvıya göre plazmada hafifçe (%2 kadar) yüksektir. Plazma proteinleri net negatif yüke sahip olmaları nedeni ile sodyum, potasyum iyonları gibi pozitif yüklü katyonları bağlama eğilimindedir, bundan dolayı fazla miktarda katyon plazma proteinleri ile birlikte plazmada tutulur. Diğer taraftan negatif yüklü iyonlar (anyonlar)ın yoğunluğu hücrelerarası sıvıda, plazmaya oranla hafifçe fazla olma eğilimindedir, çünkü plazma proteinlerinin negatif yükü, negatif yüklü anyonları iter. Ancak pratik açıdan plazma ve hücrelararası sıvıların iyon konsantrasyonu eşit olarak kabul edilir.



SEKİL 25-2

Hücreiçi ve hücredışı sıvıların en önemli anyon ve katyonları. Ca^{++} ve Mg^{++} konsantrasyonları bu iki iyonun toplamını yansıtmaktadır. Gösterilen konsantrasyonlar serbest ve bileşik iyonların tümünü kapsamaktadır.



SEKİL 25-3

Plazmadaki elektrolit-dışı maddeler.

TABLO 25-2

Hücredışı ve Hücreiçi Sıvılardaki Ozmolar Maddeler

	Plazma (mOsm/litre H_2O)	Hücrelerarası (mOsm/litre H_2O)	Hücreiçi (mOsm/litre H_2O)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4,0	140
Ca^{++}	1,3	1,2	0
Mg^+	0,8	0,7	20
Cl^-	108	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
HPO_4^-, $H_2PO_4^-$	2	2	11
SO_4^-	0,5	0,5	1
Fosfokreatin			45
Karnozin			14
Amino asitler	2	2	8
Kreatin	0,2	0,2	9
Laktat	1,2	1,2	1,5
Adenozi trifosfat			5
Heksozmonofosfat			3,7
Glikoz	5,6	5,6	
Protein	1,2	0,2	4
Üre	4	4	4
Diğerleri	4,8	3,9	10
Toplam mOsm/litre	301,8	300,8	301,2
Düzeltilmiş ozmolar aktivite (mOsm/litre)	282,0	281,0	281,0
37°C'de toplam ozmotik basınç (mmHg)	5443	5423	5423

Yine Şekil 25-2'ye bakıldığında plazma ve hücrelerarası sıvıyı kapsayan hücredışı sıvının fazla miktarda sodyum, klorür ve oldukça fazla miktarda bikarbonat iyonu içerdiği; potasyum, kalsiyum magnezyum, fosfat ve organik asit iyonlarının az olduğu izlenebilir.

Daha sonra tartışılacağı gibi hücredışı sıvının bileşimi değişik mekanizmalarla fakat özellikle böbrekler tarafından dikkatli bir şekilde düzenlenir. Bu düzenleme hücrelerin sürekli, optimal hücre fonksiyonu için gereken en uygun besin ve elektrolit konsantrasyonunu içeren bir sıvı içinde bulunmasını sağlar.

Hücreiçi Sıvısının Önemli Bileşenleri

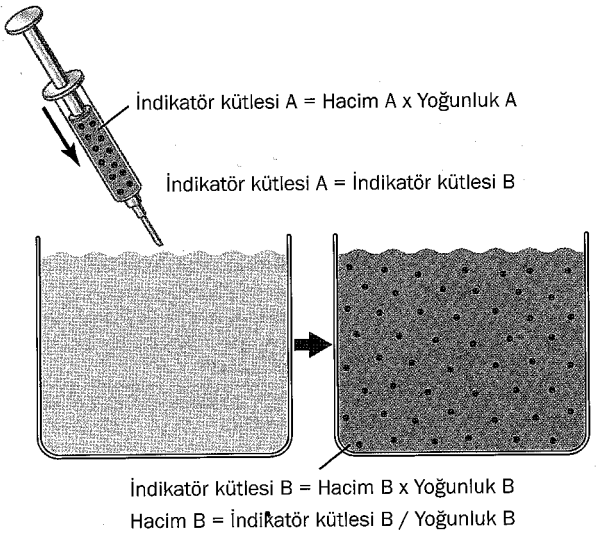
Vücutta hücreiçi sıvısı hücredışı sıvısından suyu geçiren fakat elektrolitlerin çoğuna geçirgen olmayan seçici bir hücre zarı ile ayrılmıştır. Hücre zarı vücuttaki farklı hücrelerin içinde benzer bir sıvı bileşimini muhafaza eder.

Hücredışı sıvısının aksine hücreiçi sıvısı az miktarda sodyum ve klorür iyonu içerir, hemen hemen hiç kalsiyum içermez. Bunun yerine hücredışı sıvısında miktarları az olan potasyum ve fosfat iyonları fazla miktarda bulunur, Ayrıca hücre dışında az olan magnezyum ve sülfat iyonlarını oldukça fazla miktarda içerir. Hücreler hemen hemen plazmadakinin 4 misline yakın miktarda protein de içerirler.

Çeşitli Vücut Sıvı Bölmelerinde Sıvı Hacimlerinin Ölçümü: İndikatör-Seyreltme Kuralı

Vücutta sıvı bölmelerinin hacmi, bir bölmeye yerleştirilen bir maddenin bütün bölmedeki sıvı içinde yayılması sağlandıktan sonra, o maddenin seyrelme derecesinin ölçülmesi ile saptanabilir. Şekil 25-4 bir sıvı bölmesindeki hacmi ölçmede kullanılan, kütlenin korunması ilkesine dayanan bu "indikatör-seyreltme" yöntemini göstermektedir. Bu, bir bölme içine enjekte edilen maddenin toplam miktarının, o bölmedeki sıvı içinde dağıldıktan sonraki toplam miktarına eşit olduğu anlamına gelir.

Şekil 25-4'te gösterilen örnekte az miktar boya veya başka madde A şırıngası içinde bir bölmeye injekte edilir ve B bölmesinde görüldüğü gibi o maddenin bölmenin her tarafında eşit konsantrasyonda dağılacak şekilde karışmasına imkan tanındıktan sonra dağılan maddeyi içeren sıvıdan bir örnek alınarak, maddenin konsantrasyonu kimyasal, fotoelektriksel veya başka bir yöntemle analiz edilir. Eğer bölmeden sızıntı olmamışsa B'deki maddenin toplam miktarı (Hacim B x B'deki madde konsantrasyonu) enjekte edilen maddenin toplam miktarına eşit olacaktır. (Hacim A x A'daki madde konsantrasyonu). Basit bir düzenleme ile bilinmeyen B bölmesinin hacmi aşağıdaki gibi hesaplanabilir:



ŞEKİL 25-4

İndikatör-seyreltme yöntemiyle sıvı hacminin ölçülmesi.

$$\text{Hacim B} = \frac{\text{Hacim A x Konsantrasyon A}}{\text{Konsantrasyon B}}$$

Bu hesaplama için tüm bilinmesi gereken (1) bölmeye enjekte edilen toplam madde miktarı (eşitlikte bölünen taraf) (2) karıştıktan sonra sıvıdaki madde konsantrasyonudur (bölen). Bu örnekte eğer 10 mg/ml boya içeren çözeltinin 1 ml'si B bölmesinde dağılırsa ve B bölmesinin son konsantrasyonu 0,01 mg/ml ise bu durumda B bölmesinin hacmi aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\text{Hacim B} = \frac{1 \text{ ml x } 10 \text{ mg/ml}}{0{,}01 \text{ mg/ml}} = 1000 \text{ ml}$$

Bu yöntem (1) indikatör tüm bölmede eşit olarak yayıldığı (2) indikatör sadece ölçülecek B bölmesinde dağıldığı ve (3) indikatör metabolize olmadığı veya itrah edilmediği sürece, vücuttaki herhangi bir bölmenin hacmini hesaplamak için kullanılabilir. Değişik vücut sıvılarının herbirinin hacmini ölçmede pek çok madde kullanılabilir.

Özel Vücut Sıvı Bölmelerinin Hacimlerinin Belirlenmesi

Toplam Vücut Suyunun Ölçülmesi. Radyoaktif su (trityum, ^3H_2O) veya ağır su (döteryum, ^2H_2O) toplam vücut suyunun hacim ölçümünde kullanılabilir. Bu su şekilleri kana enjekte edildikten sonraki birkaç saat içinde toplam vücut suyu ile karışır ve dilüsyon prensibi toplam

TABLO 25-2

Vücut Sıvılarının Ölçülmesi

Hacim	İndikatörler
Toplam vücut suyu	$^{3}H_2O$, $^{2}H_2O$, antipirin
Hücredışı sıvı	^{22}Na, ^{125}I-iotalamat, tiyosülfat, inülin
Hücreiçi sıvı	Toplam vücut sıvısından hücredışı sıvı hacminin çıkarılmasıyla, hesaplanarak
Plazma hacmi	^{125}I-albümin, Evans mavisi boyası (T-1824)
Kan hacmi	^{51}Cr-işaretli kırmızı kan hücreleri, ya da Kan hacmi = Plazma hacmi/ (1-hematokrit) eşitliği ile hesaplanarak
Hücrelerarası sıvı	Hücredışı sıvı hacmi plazma hacmi eşitliği ile hesaplanarak.

Guyton AC, Hall JE: Human physiology and mechanisms of disease 6th ed. Philadelphia WB Saunders Co. 1997'den alınmıştır.

vücut suyunun hesaplanmasında kullanılabilir (Tablo 25-3). Toplam vücut suyunun ölçümünde kullanılan bir başka madde, yağda çok iyi eriyebilen ve hücre zarını kolayca geçebilen ve hücreiçi ve hücrelerarası bölmelerde eşit olarak dağılabilen *antipirindir.*

Hücredışı Sıvı Hacminin Ölçümü. Hücredışı sıvının hacminin ölçümü plazma ve hücrelararası mesafede dağılan fakat hücre zarını geçemeyen birçok maddeden herhangi birinin kullanımı ile yapılabilir. Radyoaktif sodyum, radyoaktif klorür, radyoaktif iyotalamat, tiyosülfat iyonu ve inülin bunlar arasındadır. Bu maddelerden herhangi biri kana enjekte edilir ve genellikle 30-60 dakika içinde hemen tamamen hücredışı sıvılarda dağılır. Ancak radyoaktif sodyum gibi bu maddelerden bazıları az miktarda hücreiçine difüze olabilir. Bu nedenle hücredışı sıvı hacmi ölçümü yerine sıklıkla *sodyum alanı* veya *inülin alanından* bahsedilir.

Hücreiçi Hacminin Hesaplanması. Hücreiçi hacim doğrudan ölçülemez. Ancak aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

Hücreiçi hacim = Toplam vücut suyu
-Hücredışı hacim

Plazma Hacminin Ölçümü. Plazma hacmini ölçmek için damara enjekte edildikten sonra kapiller duvarına penetre olmayan ve damar sistemi içinde kalan bir madde kullanılmalıdır. Plazma hacminin ölçümünde genellikle kullanılan maddelerden birisi radyoaktif iyot ile işaretlenmiş albumindir (^{125}I-albumin). Aynı zamanda *Evans mavisi* (*T-1824*'de denir) gibi plazma proteinlerine bağlanan boyalar plazma hacminin ölçümünde kullanılabilir.

Hücrelerarası Sıvı Hacminin Hesaplanması. Hücrelerarası sıvı hacmi doğrudan ölçülemez fakat aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

Hücrelerarası sıvı = Hücredışı sıvı hacmi
-Plazma hacmi

Kan Hacminin Ölçümü. Eğer yukarıda tanımlanan yöntemlerle plazma hacmi ölçülürse ve eğer toplam kan hacminin hücrelerden oluşan fraksiyonu yani hematokrit de bilinirse kan hacmi aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilir:

$$\text{Toplam kan hacmi} = \frac{\text{Plazma hacmi}}{\text{1-Hematokrit}}$$

Örneğin eğer plazma hacmi 3 litre ve hematokrit 0,40 ise kan hacmi şu şekilde hesaplanabilir.

$$\frac{\text{3 litre}}{\text{1-0,4}} = \text{5 litre}$$

Kan hacmini ölçmenin bir başka yolu radyoaktif madde ile işaretlenmiş eritrositlerin dolaşıma enjekte edilmesidir. Bunların dolaşımda karışmasından sonra karışmış kan örneğinin radyoaktivitesi ölçülebilir ve toplam kan hacmi seyreltme ilkesi kullanılarak hesaplanabilir. Eritrositleri işaretlemede sıklıkla kullanılan madde eritrosite sıkıca bağlanan radyoaktif krom (^{51}Cr)dur.

Hücreiçi ve Hücredışı Sıvılar Arasında Sıvı Değişimi ve Ozmotik Dengenin Düzenlenmesi

Ağır hastaların tedavisinde sık rastlanan problem, intraselüler ve ekstraselüler bölmelerden biri veya her ikisinde yeterli sıvıyı muhafaza etme güçlüğüdür. Bölüm 16'da ve daha sonra bu bölümde tartışıldığı gibi plazma ve hücrelararası alanda dağılmış olan ekstraselüler sıvının miktarı başlıca, kapiller membrandan suyun hareketini yönlendiren hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetler arasındaki denge ile belirlenir.

Hücreiçi ve hücredışı bölmelerde sıvı dağılımı ise hücre membranının her iki tarafında bulunan sodyum, klorür ve diğer elektrolitler gibi küçük ozmotik etkili maddeler tarafından belirlenir. Bunun sebebi hücre zarının suya geçirgen olmasına karşın sodyum ve klorür gibi oldukça küçük moleküllere kısmen bile geçirgen olmamasıdır. Böylece, su hücre membranını hızla geçer ve hücreiçi sıvının hücredışı sıvıyla izotonik olması sağlanır.

Gelecek bölümde sıvının bu iki kompartmanda kaymasına sebep olan ozmotik faktörler ve hücreiçi ve hücredışı sıvı hacimleri arasındaki ilişkiyi tartışacağız.

Ozmoz ve Ozmotik Basıncın Temel İlkeleri

Bölüm 4'de ozmoz ve ozmotik basıncın temel ilkeleri anlatılmıştır. Bu nedenle burada sadece bu prensiplerin hacim düzenlenmesini ilgilendiren en önemli taraflarını özetleyeceğiz.

Ozmoz, suyun yüksek konsantrasyonda bulunduğu bölgeden, daha az yoğunluktaki bölgeye net difüzyonudur. Saf su içine bir katı madde eklendiğinde, bu karışımdaki suyun yoğunluğu azalır. Böylece bir çözeltideki madde konsantrasyonu ne kadar fazla ise su yoğunlu-

ğu o kadar azalır. Bundan başka, su, solüt yoğunluğunun az (suyun fazla) olduğu bölgeden, solüt yoğunluğunun fazla olduğu (suyun az olduğu) bölgeye difüze olur.

Hücre zarı suya fazla geçirgen olmasına karşın, maddelerin çoğuna oldukça az geçirgen olduğundan madde konsantrasyonunun yüksek olduğu tarafa su geçişi olur. Böylece eğer sodyum klorür gibi bir madde hücredışı sıvıya ilave edilirse, hücre zarının her iki tarafındaki su konsantrasyonu eşit oluncaya kadar, su, hızla hücreden membran yolu ile dışarı çıkar. Aksine eğer sodyum klorür gibi bir solüt hücredışı sıvısından uzaklaştırılırsa hücredışı sıvısında su konsantrasyonu artacağı için su membran aracılığı ile dışarıdan hücreiçine girer. Suyun difüzyon hızına *ozmoz hızı* denir.

Ozmol ile Mol İlişkisi. Bir sıvının içindeki su yoğunluğu o çözeltideki katı madde partiküllerinin sayısına bağlı olduğundan, konsantrasyonun tanımı için çözeltideki maddelerin tam bileşimine bakılmaksızın maddelerin toplam konsantrasyonu gereklidir. Bir çözeltideki partiküllerin toplam sayısı *ozmol* terimi ile ölçülür. Bir ozmol (Osm) bir mol katı partiküle eşittir. (1 mol=6,02 x 10^{23}). Bu nedenle litresinde bir mol glikoz içeren bir çözelti 1 osm/litre konsantrasyona sahiptir. Eğer sodyum klorürde olduğu gibi molekül iki partikül oluşturacak şekilde sodyum ve klorür iyonlarına ayrılırsa, bu durumda 1 mol/litrelik bir çözeltinin ozmotik konsantrasyonu 2 osm/litredir. Benzer şekilde (Na_2SO_4 gibi) 3 iyona ayrışabilen bir mol molekül içeren bir çözeltinin ozmotik konsantrasyonu 3 osm/litredir. Böylece ozmol terimi, bir çözeltide bulunan maddenin molar konsantrasyonundan çok ozmotik olarak aktif partikül sayısını gösterir.

Genelde vücut sıvılarında ozmotik aktiviteyi ifade etmek için ozmol, çok büyük bir birimdir. Bu nedenle çoğunlukla ozmol'ün binde biri olan *miliozmol* (mOsm) birimi kullanılır.

Ozmolalite ve Ozmolarite. Bir çözeltinin ozmolal konsantrasyonu *ozmol/kg su* olarak ifade edildiğinde *ozmolalite*, *ozmol/litre* olarak ifade edildiğinde ise *ozmolarite* denir. Vücut sıvıları gibi seyreltik sıvılarda fark çok küçük olduğundan, bu iki terim hemen hemen eş anlamlı olarak kullanılabilir. Çoğunlukla vücut sıvılarının miktarını kilogram su yerine litre olarak ifade etmek daha kolaydır. Bu nedenle klinikte kullanılan hesaplamaların ve sonraki pek çok bölümdeki hesaplamaların çoğunun ifadesinde ozmolaliteden çok ozmolarite temel alınmıştır.

Ozmotik Basınç. Seçici geçirgenliğe sahip bir membrandan su moleküllerinin geçişi ozmoza zıt yönde bir kuvvet uygulanarak engellenebilir. Ozmozu engellemek için uygulanması gereken kuvvete ozmotik basınç denir. Burada hatırlanması önemli olan nokta, ozmotik basıncın suyun membrandan net difüzyonunu sağlayan kuvvet olmayıp aksine membrandan suyun net difüzyonunu engellemek için uygulanması gereken kuvvet olduğudur. Böylece *ozmotik basınç*, dolaylı olarak bir çözeltinin su ve solüt konsantrasyonunun ölçüsüdür. Ozmotik basıncı ne kadar fazla ise o sıvının su yoğunluğu o denli azdır, fakat madde yoğunluğu o kadar yüksektir.

Ozmolarite ile Ozmotik Basınç Arasındaki İlişki. Bir çözeltinin ozmotik basıncı o sıvıdaki ozmoaktif partiküllerin yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Bu moleküllerin büyük veya küçük oluşuna bakılmaksızın doğrudur. Örneğin, 70.000 molekül ağırlıklı bir mol albuminin ozmotik etkisi, 180 molekül ağırlığa sahip bir mol glikozunki ile aynıdır. Diğer yandan bir mol sodyum klorür, Na ve Cl olmak üzere iki ozmotik olarak aktif partiküle sahiptir ve bu nedenle albumin veya glikoz molekülünün iki misli ozmotik etkiye sahiptir. Böylece bir çözeltinin ozmotik basıncı, o sıvıdaki katı partiküllerin yoğunluğunu ölçen ozmolaritesi ile orantılıdır.

Matematiksel olarak van't Hoff yasasına göre ifade edildiğinde, ozmotik basınç (π) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$\pi = CRT$$

Bu formülde C, osm/litre olarak madde yoğunluğu, R ideal gaz sabitesi ve T kelvin derecesi cinsinden (273° + santigrad°) mutlak sıcaklıktır. Eğer π genellikle biyolojik sıvılarda kullanılan basınç ünitesi olan milimetre civa birimi ile ifade edilirse (mm Hg) ve T normal vücut sıcaklığı (273° + 37° = 310° kelvin) olarak alınırsa madde yoğunluğu 1,0 mOsm/litre olan bir sıvının π değeri yaklaşık 19.300 mm Hg olarak hesaplanır. Bu 1,0 Osm/litre olan bir sıvının π değeri 19,3 mm Hg'dır anlamına gelir. Böylece hücre zarının diğer yanında bulunan her miliosmol konsantrasyon farkı 19,3 mm Hg basınç uygulanır.

Bir Solüsyonun Ozmolalite ve Ozmotik Basıncının Hesaplanması. Hücre zarının maddelere geçirgen olmadığı farzedilerek van't Hoff yasası aracılığı ile bir çözeltinin potansiyel ozmotik basıncı hesaplanabilir. Örneğin, %0,9'luk sodyum klorür çözeltisinin ozmotik basıncı aşağıdaki gibi hesaplanır: %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi, 100 ml'sinde 0,9 gram veya 9 gr/litre sodyum klorür içeren sıvı demektir. Sodyum klorürün molekül ağırlığı 58,5 gm/mol olduğundan bu çözeltinin molaritesi 9 gm/litre'nin 58,5 gm/mol değerine bölünmesi ile bulunur ve takriben 0,154 mol/litre dir. Sodyum klorürün her molekülü 2 ozmole eşit olduğu için çözeltinin ozmolaritesi 0,154 x 2 = 0,308 osm/litre dir. Bu çözeltinin potansiyel ozmotik basıncı böylece 308 mOsm/litre x 19,3 mm Hg/mOsm/litre veya 5944 mm Hg olacaktır.

Bu sadece yaklaşık bir hesaplamadır çünkü sodyum ve klorür iyonları çözelti içinde iyonlar arası çekim nedeni ile bağımsız partiküller gibi davranamazlar. Bu sapmalar *ozmotik sabite* denen düzeltme faktörü aracılığı ile van't Hoff yasası kullanılarak düzeltilebilir. Sodyum klorür için ozmotik sabite 0,93 civarındadır. Böylece %0,9'luk sodyum klorür çözeltisinin gerçek ozmo-

laritesi 308 x 0,93 = 286 mOsm/litredir. Pratik amaçla fizyolojik sıvıların ozmolaritesi ve ozmotik basınçları tayin edilirken bazen değişik maddelerin ozmotik sabiteleri ihmal edilir.

Vücut Sıvılarının Ozmolaritesi. Tablo 25-2'ye dönerek plazma, hücrelerarası ve hücredışı sıvılarda bulunan, ozmotik aktiviteye sahip değişik maddelerin yaklaşık ozmolaritelerine dikkat ediniz. Hücrelerarası sıvının ve plazmanın toplam ozmolaritesinin %80 kadarının sodyum ve klorür iyonlarına bağlı olduğu görülmektedir. Halbuki hücreiçi sıvısında toplam ozmolaritenin hemen hemen yarısı potasyum iyonlarına aittir ve kalanı diğer birçok hücreiçi maddeler arasında bölünmüştür.

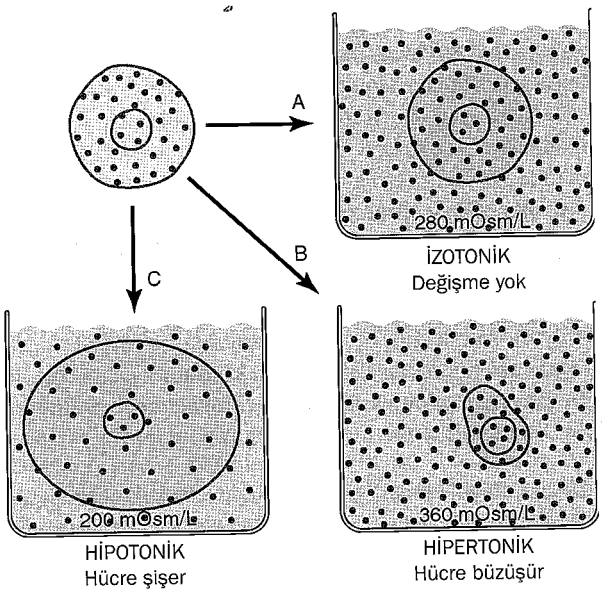
Tablo 25-2'de gösterildiği gibi her üç bölmenin toplam ozmolaritesi de yaklaşık 300 mOsm/litre'dir. Plazmanınki hücrelerarası ve hücreiçi sıvılarınkinden 1 mOsm/litre daha yüksektir. Hücrelerarası sıvı ve plazma arasındaki bu küçük fark Bölüm 16'da anlatıldığı gibi, kapillerlerde, hücrelerarası aralığa oranla 20 mm Hg daha yüksek bir basınç oluşturan plazma proteinlerinin ozmotik etkisinden kaynaklanır.

Vücut Sıvılarının Düzeltilmiş Ozmolar Aktivitesi. Tablo 25-2'nin alt kısmında plazmanın, hücrelerarası sıvının ve hücreiçi sıvısının *düzeltilmiş ozmolar aktivitesi* gösterilmiştir. Bu düzeltmelerin nedeni çözeltideki molekül ve iyonların karşılıklı birbirini çekme veya itmeleridir. Bu iki etki erimiş maddelerin ozmotik aktivitelerinde sırası ile azalma ve artmaya yol açar.

Vücut Sıvıları Tarafından Uygulanan Toplam Ozmotik Basınç. Tablo 25-2 aynı zamanda hücre zarının bir tarafına saf su diğer tarafına farklı sıvılardan biri konulduğunda uygulayacakları toplam ozmotik basınçları milimetre civa olarak da göstermektedir. Dikkat edilmesi gereken nokta, plazma için ortalama 5443 mm Hg olan bu basıncın, düzeltilmiş plazma ozmolaritesi olan 282 mOsm/litrenin 19,3 katı olduğudur.

Hücreiçi ve Hücredışı Sıvılar Arasında Ozmotik Dengenin Korunması

Ekstraselüler sıvıdaki madde yoğunluğunda oldukça küçük bir değişiklik ile hücre membranının iki tarafı arasında büyük ozmotik basınç gelişebilir. Yukarıda tartışıldığı gibi *geçici olmayan* (yani hücre membranını geçemeyen) bir maddenin her bir miliozmol yoğunluk farkı için, hücre duvarına 19,3 mm Hg lik bir ozmotik basınç uygulanır. Hücre zarının bir yanında saf su bulunursa ve hücreiçi sıvının ozmolaritesi 282 mOsm/litre olursa hücre zarını etkileyecek potansiyel ozmotik basınç 5400 mm Hg'dan fazla olabilir. Bu değer, hücreiçi ve hücredışı sıvılar ozmotik dengede olmadığı zaman zardan su geçişini zorlayan kuvvetin daha büyük olacağını gösterir. Bu kuvvetlere bağlı olarak, hücredışı sıvıda membrandan geçemeyen madde konsantrasyonundaki görece küçük değişiklikler, hücre hacminde çok büyük değişmelere yol açabilir.



ŞEKİL 25-5

Hücre hacmi üzerine izotonik (A), hipertonik (B) ve hipotonik (C) çözeltilerin etkisi.

İzotonik, Hipotonik ve Hipertonik Sıvılar. Hücredışı sıvıdaki geçici olmayan maddelerin değişik yoğunluklarının hücre hacmine etkileri Şekil 25-5'te gösterilmiştir. Eğer bir hücre, membranı geçemeyen madde yoğunluğu 282 mOsm/litre olan bir çözelti içine konulursa hücre şişmez veya büzüşmez, çünkü hücredışı ve hücreiçi sıvılarda su yoğunluğu eşittir ve maddeler hücreyi terkedemez veya hücreye giremez. Böyle bir çözelti, hücrenin ne büzüşmesine ne de şişmesine sebep olduğu için *izotonik* denir. İzotonik çözeltilere örnek %0,9'luk sodyum klorür veya %5'lik glikoz çözeltileridir. Bu çözeltiler hücreiçi ve hücredışı sıvılar arasındaki ozmotik dengeyi bozma tehlikesi olmaksızın kana infüze edilebilmeleri nedeni ile klinik uygulamada önemlidir.

Eğer bir hücre, membranı geçemeyen solüt konsantrasyonu 282 mOsm/litre'den daha az olan *hipotonik* bir sıvı içine konulursa su hücre içine girerek hücrenin şişmesine yol açar. Hücre içi ve dışındaki sıvıların ozmolaritesi eşitleninceye kadar su hücre içine girmeye devam ederek hücre içini daha seyreltik yaparken hücre dışındaki sıvıyı daha fazla yoğunlaştırır. %0,9'dan daha az yoğunluktaki sodyum klorür solusyonları hipotoniktir ve hücrelerin şişmesine sebep olurlar.

Eğer bir hücre, membranı geçemeyen solüt yoğunluğu yüksek hipertonik bir solüsyon içine konursa, su hücre dışına, hücrelerarası sıvı içine akarak hücre içini yoğunlaştırır ve hücredışı sıvısını seyreltir. Bu durumda her iki sıvının yoğunluğu eşit oluncaya kadar hücre büzüşür. Hücrenin büzüşmesine neden olan sıvıya hipertonik denir, sodyum klorürün %0,9'dan daha yoğun çözeltileri hipertoniktir.

İzoozmotik, Hiperozmotik ve Hipo-Ozmotik Sıvılar. İzotonik, hipotonik ve hipertonik terimleri sıvıların hücre hacminde değişikliğe sebep olup olmamasına göre kullanılır. Solüsyonların tonisitesi membrandan geçemeyen maddelerin konsantrasyonuna bağlıdır. Ancak bazı maddeler hücre zarını aşabilirler. Ozmolaritesi hücreninki ile aynı olan çözeltilere, maddenin hücre zarını geçip geçemeyişine bakılmaksızın, *izoozmotik* denir.

Hiperozmotik ve *hipoozmotik* terimleri, maddenin hücre zarını geçip geçemeyişi dikkate alınmaksızın normal hücredışı sıvı ile karşılaştırıldığında daha yüksek veya düşük ozmolariteye sahip çözeltiler için kullanılır. Üre gibi hücre zarını oldukça kolay geçebilen maddeler hücreiçi ve hücredışı sıvılar arasında geçici hacim kaymalarına sebep olurlar, fakat yeterli zaman verildiğinde bu maddelerin yoğunluğu iki bölmede eşitlenir ve normal koşullarda hücreiçi hacmine çok az etkileri olur.

Hücreiçi ve Hücredışı Sıvılar Arasındaki Ozmotik Denge Hızla Kurulur. Sıvının hücre zarından transferi o kadar çabuk olur ki bu iki bölme arasındaki ozmolarite farkı genellikle saniyeler veya en fazla dakikalar içinde düzeltilir. Suyun hücre zarından bu çabuk hareketi, bütün vücutta hücreiçi ve hücredışı bölmeler arasında aynı kısa dönemde tam bir dengenin sağlanacağı anlamına gelmez. Bunun nedeni suyun genellikle vücuda barsaklar aracılığı ile girmesi ve tam bir ozmotik denge oluşmadan önce tüm dokulara kan yolu ile taşınması zorunluluğudur. Normal kişilerde su içildikten sonra vücudun her tarafında ozmotik denge oluşması için 30 dakika gibi bir zaman gerekebilir.

Anormal Durumlarda Hücreiçi ve Hücredışı Sıvıların Ozmolalitesi ve Hacimleri

Hücredışı ve hücreiçi hacimlerinde belirgin değişmeye neden olabilen bazı faktörler; su alımı, dehidratasyon, değişik tipte solüsyonların intravenöz infüzyonu, gastrointestinal yoldan çok miktarda sıvı kaybı ve terle ya da böbrek yolu ile anormal miktarda sıvı kayıplarıdır.

Eğer aşağıdaki ana prensipler akılda tutulursa hem hücreiçi ve hücredışı sıvı hacimlerindeki değişiklikler, hem de başlanması gereken tedavi şekli hesaplanabilir.

1. *Su, hücre zarlarından çabuk geçtiğinden* bir bölmedeki değişiklikten birkaç dakika sonra hücreiçi ve hücredışı sıvılarının ozmolaritesi hemen tamamen birbirine eşit olur.
2. *Hücre zarı, birçok maddeye karşı tama yakın geçirimsiz olduğundan* hücreiçi ve hücredışı sıvılarındaki ozmol sayısı, hücredışı bölmeye çözünmüş madde ilavesi veya kaybı olmadıkça sabit kalır.

Bu ana prensipleri akılda tutarak hücreiçi ve hücredışı sıvıların hacim ve ozmolaritesi üzerine farklı anormal koşulların etkilerini analiz edebiliriz.

Hücredışı Sıvısına Izotonik Tuz Çözeltisi Eklenmesinin Etkileri

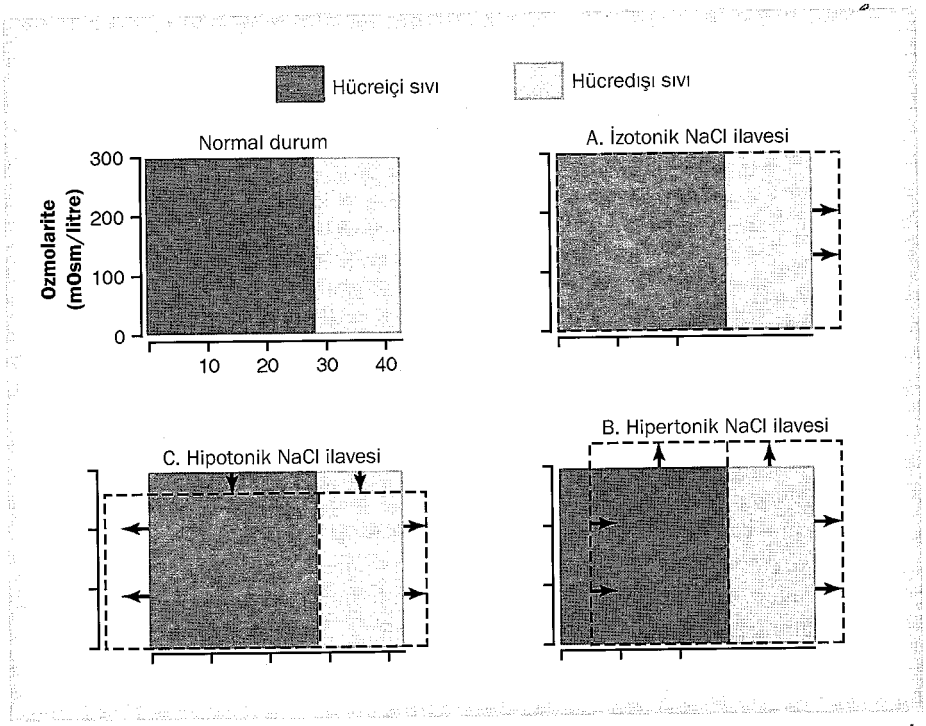
Eğer hücredışı sıvı bölmeye *izotonik* tuzlu su ilave edilirse bu bölmenin ozmolaritesi değişmez; bu nedenle hücre membranlarından ozmoz görülmez. Tek etki, hücredışı sıvı hacminin artışıdır (Şekil 25-6*A*). Hücre membranı gerçekten geçirgen değilmiş gibi davrandığı için sodyum ve klorür büyük çapta hücredışı sıvıda kalır.

Eğer hücredışı sıvısına *hipertonik* bir solüsyon ilave edilirse hücredışında ozmolarite artar ve suyun hücreden dış bölmeye ozmozuna neden olur (Şekil 25-6*B*). Yine ilave edilen sodyumun hemen hepsi hücredışı kompartmanda kalır ve ozmotik dengeyi sağlamak amacı ile hücrelerden hücredışı aralığa sıvı difüzyonu olur. Net etki hücredışı hacminde artış (ilave edilen miktardan daha fazla), hücreiçi sıvı hacminde azalış ve her iki bölmenin ozmolaritesinde yükselmedir.

Eğer hücredışı sıvısına *hipotonik* bir sıvı ilave edilirse, hücredışında ozmolarite düşer ve hücredışı suyunun bir kısmı hücreiçi ile dışındaki bölmelerin ozmolaritesi eşit oluncaya kadar, hücrelere difüze olur (Şekil 25-6*C*). Hipotonik sıvı ilavesi ile hem hücreiçi hem hücredışı sıvı hacimleri artmıştır, fakat bu artış hücreiçinde daha fazladır.

Hipertonik Tuz Çözeltisi İnfüzyonundan Sonra Sıvı Kaymaları ve Ozmolaritelerin Hesaplanması. Farklı solüsyonların infüzyonu ile hücredışı ve hücreiçi sıvı hacimleri ve ozmolaritelerinde ortaya çıkan etkileri hesaplayabiliriz. Örneğin, başlangıç plazma ozmolaritesi 280 mOsm/litre olan 70 kg ağırlığında bir hastanın hücredışı sıvı bölmesine yüzde 2,9'luk 2 litre hipertonik sodyum klorür solüsyonu infüze edersek, ozmotik denge kurulduktan sonra hücreiçi ve hücredışı sıvı hacim ve ozmolaritelerinde ne olacaktır?

İlk basamak, hacim, konsantrasyon ve ozmolalite dahil miliozmol olarak her bölmenin başlangıç koşullarını hesap etmektir. Hücredışı sıvı hacminin vücut ağır-



ŞEKİL 25-6

Ozmotik dengeye ulaşıldıktan sonra hücredışı sıvıya izotonik, hipotonik ve hipertonik solüsyon ilavesinin etkisi. Normal durum, düz çizgi ile; normalden kaymalar, gölgeli alanlarla her şekilde yatay eksende hücreiçi ve hücredışı sıvı bölmelerin hacimleri, dikey eksende ise bölmelerin ozmolariteleri gösterilmiştir.

lığının %20'si hücreiçi sıvı hacminin vücut ağırlığının %40'ı olduğu farzedilerek, hücreiçi ve hücredışı bölmelerdeki hacim ve konsantrasyonlar hesaplanabilir.

Basamak 1: Başlangıç Koşulları

	Hacim (litre)	Yoğunluk (mOsm/litre)	Toplam (mOsm)
Hücredışı sıvı	14	280	3920
Hücreiçi sıvı	28	280	7840
Toplam vücut sıvısı	42	280	11,760

Bundan sonra 2 litre %3'luk sodyum klorür eklenmesi ile hücredışı sıvısına ilave edilen toplam miliozmolü hesaplarız. %3'lük sodyum klorür solüsyonun anlamı 100 ml'de 3 gr veya litrede 30 gr sodyum klorür var demektir. Sodyum klorürün molekül ağırlığı yaklaşık 58,5 gr/mol olduğundan sodyum klorür çözeltisinin litresinde yaklaşık 0,513 mol sodyum klorür var demektir. 2 Litresinde 1,026 mol sodyum klorür bulunmaktadır. 1 mol sodyum klorür 2 ozmole eşit olduğundan (çünkü sodyum klorürün her molünde 2 ozmoaktif partikül vardır) 2 litre bu çözeltiden ilave etmenin net etkisi hücredışı sıvısına 2051 miliozmol sodyum klorür ilave etmektir.

İkinci basamakta, hücredışı sıvısına 2 litre hacimle birlikte 2051 miliozmol sodyum klorür ilave etmenin ani etkisini hesaplıyoruz. *Hücre içi sıvısının* hacminde ve yoğunluğunda geçici bir süre için bir değişme olmayacaktır veya hemen bir ozmotik denge oluşmayacaktır, ancak *hücredışındaki sıvının* toplam madde miktarı 2051 miliozmollük bir ilave ile 5971 miliozmole çıkacaktır. Hücredışı bölme 16 litrelik hacme sahip olduğu için, yoğunluğu, 5971 miliozmolün 16'ya bölünmesi ile 373 mOsm/litre olarak hesaplanabilir. Çözeltinin eklenmesinden sonra aşağıdaki geçici değerler hesaplanabilir:

Basamak 2: 2 Litre %3 Sodyum Klorür Eklenmesinin Ani Etkisi

	Hacim (litre)	Yoğunluk (mOsm/litre)	Toplam (mOsm)
Hücredışı sıvısı	16	373	5,971
Hücreiçi sıvısı	28	280	7,840
Toplam vücut sıvısı	44	Denge oluşmaz	13,811

Üçüncü basamakta, ozmotik denge oluşmasını takibeden birkaç dakika içindeki hacim ve yoğunlukları hesaplarız. Bu durumda hücreiçi ve hücredışı sıvı bölmelerindeki yoğunluklar eşit olacaktır ve 13,811 mOsm olan toplam vücut ozmolaritesinin, 44 litre olan toplam vücut sıvı miktarına bölünmesi ile ozmolarite 313,9 mOsm/litre olarak hesaplanabilir. Böylece, ozmotik denge oluştuktan sonra bütün vücut sıvı bölmelerindeki sıvılar aynı yoğunlukta olur. Eğer vücuttan çözünmüş madde veya su kaybı olmadığını, hücre içinden dışarıya veya dışarıdan içeriye sodyum klorür hareketi olmadığını farzedersek, hücreiçi ve hücredışı bölmelerdeki sıvıların hacmini hesaplayabiliriz. Hücre içi sıvı hacmi bu

bölmedeki toplam 7840 miliozmolün, yoğunluğa (313,9 mOsm/litre) bölünmesi ile 24,98 litre olarak hesaplanır. Hücredışı sıvı hacmi de toplam 5971 miliozmolün yoğunluğa (313,9 mOsm/litre) bölünmesi ile 19,02 litre olarak saptanır. Bu hesaplamalarda eklenen sodyum klorürün hücredışı bölmede kaldığı ve hücre içine girmediği farzedilir.

Basamak 3: 2 Litre %3 Sodyum Klorür Eklenmesinin Ozmotik Denge Oluştuktan Sonraki etkisi

	Hacim (litre)	Yoğunluk (mOsm/litre)	Toplam (mOsm)
Hücredışı sıvısı	19,02	313,9	5,971
Hücreiçi sıvısı	24,98	313,9	7,840
Toplam vücut sıvısı	44,0	313,9	13,811

Böylece bu örnekten görüleceği gibi 2 litrelik hipertonik sodyum klorür çözeltisinin ilavesi hücredışı sıvı hacminde 5 litreden fazla bir artışa neden olurken hücreiçi sıvı hacmini yaklaşık 3 litre azaltır.

İntraselüler ve ekstraselüler sıvıların hacim ve ozmolaritelerindeki değişikliklerin bu yöntemle hesaplanması sıvı hacminin düzenlenmesindeki herhangi bir klinik probleme uygulanabilir. Hücreiçi ve hücredışı arasında ozmotik denge oluşmasının matematiksel yönünün anlaşılması vücutta hemen bütün sıvı bozukluklarının ve tedavisinin anlaşılması için gerekli olduğundan okuyucu böyle hesaplamalara aşina olmalıdır.

Beslenme Amacı ile Verilen Glikoz ve Diğer Solüsyonlar

Başka türlü yeterli besin alamayan kişilerde beslenmeyi sağlamak için birçok çözelti tipi damar yolu ile verilir. Glikoz çözeltileri yaygın bir şekilde kullanılır, daha az olarak da amino asit ve homojenize edilmiş yağ çözeltileri kullanılır. Bu çözeltiler verildiği zaman ozmotik aktif maddelerin yoğunluğu genellikle izotonik değere yakın hale getirilir veya vücut sıvılarının ozmotik dengesini bozmayacak şekilde yavaş verilirler. Glikoz veya diğer besinler metabolize olduktan sonra, özellikle ilave sıvı alınmışsa, geriye fazla su kalır. Genelde böbrekler bu suyu çok seyrelterek idrar şeklinde atarlar. Bu nedenle net sonuç vücuda sadece besinlerin ilavesidir.

Sıvı Hacminin Düzenlenmesinde Klinik Bozukluklar: Hiponatremi ve Hipernatremi

Hastanın sıvı durumunun tayininde klinisyenin kolaylıkla ulaşabileceği ölçüm, plazma sodyum konsantrasyonudur. Plazma ozmolaritesi rutin olarak ölçülmez, fakat sodyum ve beraberindeki anyonlar (başlıca klorür), hücredışı sıvı ozmolaritesinin %90'dan fazlasından sorumlu olduğu için, plazma sodyum yoğunluğu, pekçok koşul altında mantıklı bir plazma ozmolarite göstergesidir. Plazma sodyum konsantrasyonu normal değerden birkaç mEq daha aşağıya düştüğünde (142 mEq/L'nin altına) kişide *hiponatremi* olduğu söylenir. Sodyum konsantrasyonu normal değerin üstüne çıktığında *hipernatremiden* sözedilir.

Hiponatremi Nedenleri: Su Fazlalığı veya Sodyum Kaybı

Plazma sodyum konsantrasyonunun azalması hücredışı sıvıdan sodyum klorür kaybı veya fazla su ilavesi sonucu olabilir (Tablo 25-4). Sadece sodyum klorür kaybı genellikle *hipo-ozmotik dehidratasyonla* birlikte hücredışı sıvı hacminin azalmasına neden olur. Sodyum klorür kaybı nedeni ile hiponatremi yapan koşullar arasında *ishal* ve *kusma* sayılabilir. Böbreklerin sodyum tutma yeteneğini baskılayan diüretiklerin aşırı kullanımı ve sodyum kaybettirici bazı tip böbrek hastalıkları da orta şiddette hiponatremiye neden olabilir. Aldosteron hormonu salgısının azalmasından ileri gelen *Addison hastalığı* da böbreklerin sodyum geri emilim kapasitesini bozar ve orta şiddette bir hiponatremiye sebep olabilir.

Hiponatremi, hücredışı sıvısında sodyum miktarını seyrelten, aşırı su birikimi ile birlikte de görülebilir. bu koşula *hipo-ozmotik aşırı hidratasyon* (fazla su birikimi) denir. Örneğin, *aşırı miktarda antidiüretik hormon salgılanması*, böbrek tübüllerinden fazla su geri emili-

TABLO 25-3

Vücut sıvı hacminin düzenlenmesinde bozukluklar: Hiponatremi ve Hipernatremi

Bozukluk	Sebep	Plazma Na^+ konsantrasyonu	Hücredışı Sıvı hacmi	Hücreiçi sıvı hacmi
Hipo-ozmotik dehidratasyon	Adrenal yetmezlik; aşırı diüretik kullanımı	↓	↓	↑
Hipo-ozmotik aşırı hidratasyon	Fazla miktarda ADH; bronkojenik tümör	↓	↑	↑
Hiper-ozmotik dehidratasyon	Diyabetes insipidus; Aşırı terleme	↑	↓	↓
Hiper-ozmotik aşırı hidratasyon	Cushing hastalığı; Primer aldosteronizm	↑	↑	↓

ADH, antidiüretik hormon.

mine neden olarak, hiponatremi ve aşırı hidrasyona yol açabilir.

Hipernatremi Nedenleri: Su Kaybı veya Sodyum Fazlalığı

Ozmolaritede artışa da yol açan yüksek plazma sodyum miktarı ya hücredışı sıvısından su kaybı sonucu sodyum iyonlarının yoğunlaşmasına bağlı olabilir veya hücredışı sıvısına fazla sodyum eklenmesinden kaynaklanabilir. Hücre dışı sıvısından sadece su kaybı olduğu zaman *hiper-ozmotik dehidratasyon* ortaya çıkar. Bu durum böbreklerin su geri emebilmeleri için gerekli olan antidiüretik hormon sekresyonu yetersizliğinde ortaya çıkabilir. Antidiüretik hormon eksikliği sonucu böbrekler fazla miktarda seyreltik idrar çıkararak (*diabetes insipidus* denilen hastalık) dehidratasyona ve hücredışı sıvısında sodyum klorür yoğunluğunun artmasına neden olurlar. Bazı tip böbrek hastalıklarında böbrekler antidiüretik hormona cevap veremeyerek bir tip *"nefrojenik" diabetes insipidus'a* neden olur. Hipernatreminin en yaygın nedenlerinden birisi hücrelerarası sıvı hacminin azalışı ile birlikte olan ve vücuttan kaybedilenden daha az su alındığı hallerde görülen *dehidratasyondur*. Bu, ağır egzersiz sırasındaki terleme ile de ortaya çıkabilir.

Hipernatremi hücredışı sıvıya fazla miktarda sodyum klorür ilavesi sonucu da oluşabilir. Bu sıklıkla *hiperozmotik aşırı hidratasyonla* sonuçlanır, çünkü ekstraselüler sıvıda aşırı sodyum klorür bulunması genellikle böbrekler tarafından su tutulmasına da neden olur. Mesela *sodyum tutucu hormon olan aldesteronun fazla salgılanması* orta dereceli bir hipernatremi ve aşırı hidratasyona sebep olabilir. Hipernatreminin şiddetli olmayışının nedeni, artmış aldosteron sekresyonunun böbreklerden sodyuma ek olarak daha fazla miktarda su geri emilmesine de neden olmasıdır.

Böylece plazma sodyum konsantrasyonunu analiz eden ve uygun tedaviye karar veren kişi öncelikle bozukluğa neden olan temel etkenin sodyum kaybı veya birikimi mi, yoksa su kaybı veya birikimi mi olduğunu belirlemelidir.

Ödem: Dokularda Aşırı Sıvı Toplanması

Vücut dokularında fazla sıvı bulunmasına ödem denir. Ödem çoğunlukla temel olarak hücredışı sıvı kompartmanında ortaya çıkar fakat hücreiçi sıvılarda da görülebilir.

Hücreiçi Ödem

Hücre şişmesi, özellikle iki koşulda gelişir: (1) dokuların metabolik sistemlerinin baskılanması ve (2) hücrelerde besin eksikliği. Örneğin, dokulara gelen kan akımı azaldığı zaman, oksijen ve besinlerin ulaşımı da azalır, eğer kan akımı, normal doku metabolizmasını sağlayamayacak kadar azalırsa, hücre zarının iyon pompaları baskılanır. Bu durumda normalde hücreiçine sızan sodyum iyonu, artık hücredışına pompalanamaz ve hücreiçinde fazla sodyum birikmesi, hücre içine su ozmozuna yol açar. Bazan bu bir doku bölgesinde örneğin iskemik bir bacağın tümünde hücre hacmini normalin iki üç misli artırır. Bu durum, genellikle doku ölümünün başlangıcıdır.

Hücre içi ödemi doku yangılarında da ortaya çıkar. İnflamasyon genellikle hücre zarı üzerine doğrudan etki ederek geçirgenliğini artırır ve suyun sodyum ve diğer iyonları izleyerek ozmozla hücreye girmesine izin verir.

Hücredışı Ödem

Ekstraselüler bölgede aşırı sıvı biriktiği zaman, hücredışı ödem ortaya çıkar. Hücredışı ödemin iki genel sebebi vardır. (1) Kapillerler yoluyla plazmadan hücrelerarası aralığa normalden fazla sıvı kaçağı, (2) lenfatiklerin, hücrelerarası aralıktan sıvıyı tekrar kana döndürmelerinde yetersizlik olması. Hücrelerarasında fazla sıvı birikmesinin en yaygın klinik nedeni kapillerlerden aşırı sıvı filtrasyonudur.

Kapiller Filtrasyonu Artıran Faktörler

Aşırı kapiller filtrasyonun nedenini anlamak için Bölüm 16'da tartışılmış olan kapiller sıvı filtrasyonunun etmenlerini tekrar gözden geçirmekte yarar vardır. Matematiksel olarak kapiller filtrasyon hızı şu şekilde ifade edilir.

$$\text{Filtrasyon} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if}),$$

Burada K_f kapiller filtrasyon sabiti (kapillerlerin geçirgenlik ve yüzey alanının katkısı), P_c kapiller hidrostatik basınç, P_{if} hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı, π_c kapiller plazma kolloid ozmotik-onkotik-basıncı ve π_{if} hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik onkotik basıncıdır. *Bu eşitlikten görüleceği gibi aşağıdakilerinin herbirinin değişmesi kapiller filtrasyon hızını artırabilir:*

- Kapiller filtrasyon sabitinin artması.
- Kapiller hidrostatik basınç artışı.
- Plazma kolloid ozmotik (onkotik) basıncının azalması.

Lenfatik Tıkanıklık Ödeme Neden Olur

Lenfatik tıkanıklık ortaya çıktığında hücrelerarası aralığa sızan proteinlerin uzaklaştırılamaması nedeni ile ödem özellikle şiddetli hale gelebilir. Protein konsantrasyonunun artması hücrelerarası mesafede kolloit ozmotik basıncı artırarak daha fazla miktarda sıvıyı kapiller dışına çeker.

Filaria nematodlarının enfeksiyonunda olduğu gibi, lenf akımının tıkanıklığına yol açan lenf bezlerinin enfeksiyonları özellikle ağır ödeme neden olur. Ayrıca bazı kanser tiplerinde veya lenf damarlarının çıkarıldığı veya tıkandığı bazı cerrahi işlemlerden sonra da lenf damarlarında tıkanıklık ortaya çıkabilir. Örneğin, radikal mastektomi sonrası fazla sayıda lenf damarı da çıkarılmış olduğu için meme ve kol bölgesinden sıvının uzak-

laştırılması bozularak ödeme sebep olur ve doku aralıklarının şişmesine yol açar. Bu tip cerrahi girişimden sonra, birkaç lenf damarı zamanla tekrar büyüyeceği için hücrelerarası ödem genellikle geçicidir.

Ekstraselüler Ödem Nedenlerinin Özeti

Pek çok koşul kapillerlerden normalden fazla sıvı sızmasına yol açarak veya lenfatik tıkanma ile interstisyumdan sıvının dolaşıma geri dönmesini engelleyerek, hücrelerarası aralıkta sıvı birikimine neden olabilir. Aşağıda bu iki tip anormalliğin neden olduğu ekstraselüler ödeme yol açan değişik koşullar listelenmiştir.

I. Kapiller basınç artışı
   A. Böbreklerin aşırı su ve tuz tutması
      1. Akut veya kronik böbrek yetersizliği
      2. Mineralokortikoid fazlalığı
   B. Venöz basınç artışı
      1. Kalp yetersizliği
      2. Venöz tıkanıklık
      3. Ven pompalarının yetersizliği
         (a) Kas paralizi
         (b) Vücut bölümlerinin hareketsizliği
         (c) Ven kapaklarının yetersizliği
   C. Arteriyoler direnç azalışı
      1. Vücut ısısının aşırı artışı
      2. Sempatik sinir sistemi yetersizliği
      3. Damar genişletici ilaçlar
II. Plazma proteinlerinin azalması
   A. İdrarla protein kaybı (nefrotik sendrom)
   B. Deri bütünlüğünün kaybolduğu bölgelerden protein kaybı
      1. Yanıklar
      2. Yaralar
   C. Protein yapım bozuklukları
      1. Karaciğer hastalığı
      2. Ciddi protein veya kalori malnütrisyonu
III. Kapiller geçirgenlik artışı
   A. Histamin ve diğer bağışıklık ürünlerinin salınmasına yol açan bağışıklık reaksiyonları
   B. Toksinler
   C. Bakteriyel enfeksiyonlar
   D. Vitamin eksikliği, özellikle C vitamini
   E. Uzun süren iskemi
   F. Yanıklar
IV. Lenf dönüşünün tıkanması
   A. Kanser
   B. Enfeksiyonlar (örneğin, filaria nematodları)
   C. Cerrahi
   D. Lenf damarlarının doğuştan yokluğu veya anormalliği

Kalp Yetersizliğinin Neden Olduğu Ödem. En ciddi ve önemli ödem sebeplerinden birisi kalp yetersizliğidir. Kalp yetersizliğinde kalp normal olarak venlerden arterlere kanı pompalamakta yetersiz kalır, venlerden pompalanamayan kan, venöz ve kapiller basıncı artırarak daha fazla kapiller filtrasyona sebep olur. Ayrıca arter basıncındaki düşme böbreklerden atılan tuz ve suyun azalmasına neden olarak kan hacmini ve daha sonra kapiller hidrostatik basıncı yükseltir ve ödemin daha da artmasına neden olur. Böbreklere giden kanın azalması, aynı zamanda renin salgısını uyararak anjiyotensin II oluşumunda ve aldosteron salgısında artışa neden olur. Bu ikisi de böbreklerden su ve tuz geri emiliminde ilave artışa neden olurlar. Böylece tedavi edilmeyen kalp yetersizliklerinde bütün bu faktörler birlikte çalışarak ciddi bir genel ödeme sebep olurlar.

Sol kalp yetersizliği olan fakat kalbin sağ tarafında önemli bir yetersizliği bulunmayan hastalarda kan sağ kalp aracılığı ile akciğerlere normal pompalanır fakat çok zayıflamış olan sol kalp tarafından pulmoner venlerden kolaylıkla alınamaz. Sonuç olarak, pulmoner kapillerler dahil bütün pulmoner damarlarda basınç normalin üstüne çıkarak hayatı tehdit eden pulmoner ödeme yol açar. Tedavi edilmediği zaman akciğerlerde sıvı birikimi hızla ilerleyerek birkaç saat içinde ölüme neden olur.

Böbreklerden Su ve Tuz İtrahının Azalmasına Bağlı Ödem. Daha önce tartışıldığı gibi kana eklenen sodyum klorürün önemli kısmı hücredışı kompartmanda kalır, sadece çok az kısmı hücrelere girer. Bu nedenle su ve tuz itrahından sorumlu olan böbreklerin hastalıklarında fazla miktarda sodyum klorür ve su, hücredışı sıvıya ilave edilir. Bu tuz ve suyun önemli kısmı kandan hücrelerarası alana sızar, bir kısmı kanda kalır. Bunun başlıca etkisi (1) hücrelerarası sıvı hacminde artışa neden olması (ekstraselüler ödem) ve (2) Bölüm 19'da açıklandığı gibi artmış kan hacmi nedeni ile hipertansiyon yapmasıdır. İnflamasyon nedeni ile böbrek glomerüllerinin hasar gördüğü ve bu nedenle yeterli sıvıyı filtre edemeyen akut glomerulonefrit gelişmiş çocuklar örneğinde de bütün vücutta ekstraselüler yaygın ödem vardır ve bu çocuklarda genellikle ciddi hipertansiyon gelişir.

Plazma Proteinlerinin Azalmasına Bağlı Ödem. Normal miktarda protein yapılmasında yetersizlik nedeni ile veya plazmadan proteinlerin sızmasına bağlı olarak plazma protein konsantrasyonunda azalma, plazma kolloid ozmotik basıncında düşmeye sebep olur. Bu da bütün vücutta kapiller filtrasyonun ve hücrelerarası ödemin artmasına yol açar.

Plazma protein konsantrasyonunda azalma yapan en önemli nedenlerden biri, *nefrotik sendrom* denen bir böbrek hastalığında, idrarla protein kaybıdır. Çoğul tip böbrek hastalığı böbrek glomerüllerinin membranlarında harabiyete neden olarak membranın plazma proteinlerini sızdırmasına ve bu proteinlerin fazla miktarda idrara geçmesine sebep olur. Bu kayıp vücudun protein sentezleme yeteneğini aştığı zaman plazma proteinlerinin konsantrasyonunda bir azalma ortaya çıkar. Plazma protein konsantrasyonu 2,5 gr/100 ml altına düştüğü zaman tüm vücutta yaygın, ciddi ödem görülür.

Karaciğer sirozu, plazma protein konsantrasyonunda azalma yapan bir başka durumdur. Siroz, karaciğer parenkimal hücreleri boyunca geniş çapta fibröz doku gelişmesi demektir. Bunun sonucu, bu hücreler yeterli plazma proteini yapamazlar, plazma kolloid ozmotik basıncının azalması ile yaygın ödem gelişir.

Karaciğer sirozunun ödeme neden olmasının bir başka nedeni, abdominal portal ven kanını taşıyan damarların genel dolaşıma boşalmadan önce, karaciğerden geçerken fibröz doku tarafından baskıya uğramasıdır. Portal ven kan akımındaki bu blokaj, gastrointesti-

nal bölgedeki kapiller hidrostatik basıncı artırarak, daha fazla sıvının, plazmadan karın içi alana filtre olmasına neden olur. Bu olduğu zaman, yüksek portal kapiller basınç ve azalmış plazma protein konsantrasyonunun ortak etkisiyle *assit* denen fazla miktarda sıvı ve protein içeren sıvı karın boşluğunda birikir.

Normal Koşullarda Ödemi Engelleyen Güvenlik Faktörleri

Birçok bozukluk ödeme neden olabilirse de genelde ödemin gelişebilmesi için bozukluğun şiddetli olması gerekir. Bunun sebebi hücrelerarası alanda sıvı birikimini üç emniyet faktörünün engellemesidir. (1) Hücreler arası sıvının basıncı negatif sınırlarda iken hücrelerarası kompliyansın düşük olması, (2) lenf akımının 10 ile 50 kat artma yeteneğinin olması, (3) kapiller filtrasyon arttığı zaman hücrelerarası aralıktaki proteinlerin lenfatik akımla uzaklaştırılması ile hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basıncının azalması.

Negatif Basınç Sınırlarında Hücrelerarası Düşük Kompliyansın Sağladığı Güvenlik Faktörü

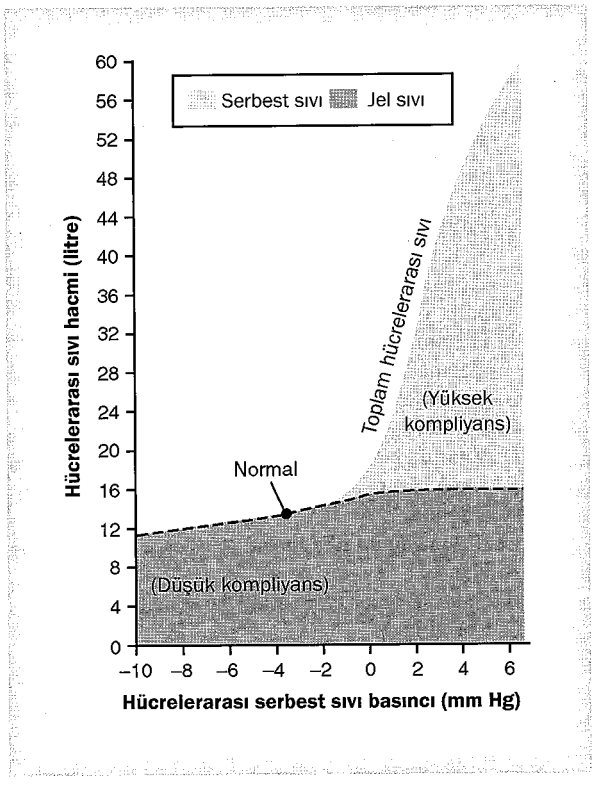
Bölüm 16'da vücutta derialtı gevşek dokularının çoğunda hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncının atmosfer basıncının hafifçe altında -3 mm Hg civarında olduğu bildirilmiştir. Dokulardaki bu hafif emme gücü dokuları birarada tutmaya yardım eder. Şekil 25-7'de hücrelararasında farklı seviyelerdeki sıvı basıncı ile hücrelararası sıvı hacmi arasındaki yaklaşık ilişkinin hayvan çalışmalarından insana uyarlanmış şekli görülmektedir. Şekil 25-7'de hücrelerarası sıvı basıncı negatif düzeyde kaldığı sürece, interstisyel sıvı hacmindeki küçük değişikliklerin, hidrostatik basınçta görece büyük artışlara neden olduğu görülmektedir. Bu nedenle negatif basınç sınırlarında, dokuların *kompliyansı*, yani her mm Hg basınç değişikliğine yanıt olarak gösterdiği hacim değişikliği düşüktür.

Düşük kompliyans negatif basınç sınırlarında ödem oluşmasına karşı emniyet faktörü olarak nasıl çalışır? Bu sorunun yanıtını vermek için daha önce tartışılmış olan kapiller filtrasyon etmenlerini hatırlamak gerekir. Hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı arttığı zaman, bu artmış basınç kapiller filtrasyonun sürmesine engel olur. Böylece hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı negatif sınırlarda olduğu sürece hücrelerarası sıvı hacminde küçük değişiklikler interstisyel sıvı hidrostatik basıncında görece büyük artışa neden olarak, sıvının dokulara filtrasyonuna engel olur.

Normal hücrelerarası hidrostatik basınç -3 mm Hg civarında olduğundan dokular içinde fazla miktarda sıvı birikmeye başlamadan önce hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncı 3 mm Hg kadar artmış olmalıdır. Bu nedenle, hücrelerarası sıvı basıncında yaklaşık 3 mmHg'lık değişiklik ödeme karşı bir emniyet faktörüdür.

Bir kez hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı 0 mm Hg'nın üstüne yükselirse, dokunun kompliyansı belirgin şekilde artar ve hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncında çok az ilave artışa karşın fazla miktarda sıvının birikmesine olanak sağlar. Böylece, pozitif doku içi basınç sınırlarında doku kompliyansında büyük artış olması nedeni ile, ödeme karşı olan bu emniyet faktörü kaybolur.

Hücrelerarasında Sıvı Birikiminin Önlenmesinde Hücrelerarası Jelin Önemi. Şekil 25-7'de hücrelararası sıvı basıncı negatif iken normal dokularda mevcut sıvının hepsinin pratik olarak jel halinde olduğu görülmektedir. Yani sıvı proteoglikan ağına bağlı olup birkaç yüz mikrometreden daha geniş çaptaki bir alanda pratik olarak hiç serbest sıvı yoktur. Jelin önemi, trilyonlarca proteoglikan lifinin fırçamsı çıkıntılarının engellemesi nedeni ile sıvının kolayca akmasının önlenmiş olmasıdır. Aynı zamanda hücrelerarası sıvı basıncı en negatif değerlere indiği zaman bile proteoglikan liflerin oluşturduğu ağın baskıya karşı elastik bir direnç göstermesi nedeni ile genellikle jel önemli değişme göstermez. Böylece sıvı basıncının negatif olduğu sınırlarda, emme basıncının birkaç mm Hg negatif veya 10-20 mm Hg negatif arasında olmasına bakmaksızın, hücrelerarası sıvı hacmi çok fazla değişmez. Başka kelimelerle ifade edilecek olursa, basıncın negatif olduğu sınırlarda, dokuların kompliyansı çok düşüktür.



ŞEKİL 25-7

Deri gibi gevşek dokularda, toplam hacim, serbest sıvı hacmi ve jel sıvı hacmini kapsayan interstisyel sıvı hacmiyle, interstisyel sıvı hidrostatik basıncı arasındaki ilişki. Sadece hücrelerarası sıvı basıncı pozitif olduğu zaman önemli miktarda serbest sıvı oluştuğuna dikkat ediniz (Guyton, Granger ve Taylor; Physiol Rev 51: 527, 1971'den değiştirilmiştir).

Aksine hücrelerarası basınç pozitif sınırlara yükseldiği zaman dokularda, çok fazla miktarda *serbest sıvı* birikimi vardır. Bu basınç sınırlarında, dokuların esnekliği, hidrostatik basınçta çok hafif artışla çok fazla miktarda sıvı biriktirebilecek kadar fazladır. Proteoglikan liflerin fırçamsı çıkıntılarını birbirinden uzaklaştırdığı için biriken fazla sıvının önemli kısmı "serbest sıvıdır". Sıvı, jel formunda olmadığı için doku aralıklarında serbestçe hareket eder. Bu tip ödem oluştuğu zaman buna *iz (gode) bırakan ödem* denir; çünkü parmakla dokuya basılınca sıvı, basılan bölgenin dışına itilir, parmak kaldırdığı zaman, çevre dokulardan sıvı bu bölgeye geri dönünceye kadar, birkaç saniye süre ile deride bir çukur kalır. Bu ödem tipi, hücrelerin şişmesine veya hücrelerarası sıvının fibrinojen ile pıhtılaşması nedeni ile sıvının hücrelerarası mesafede serbestçe hareket edemediği *iz (gode) bırakmayan ödem* tipinden ayrılır.

Proteoglikan Liflerinin Hücreler İçin Yer Tutucu Olarak Önemi ve Dokulardaki Sıvının Hızlı Hareketinin Önlenmesi. İnterstisyel alanda proteoglikan lifleri çok daha geniş olan kollajen lifleri ile birlikte hücrelerarasında yer tutucu gibi davranır. Besin maddeleri ve iyonlar hücre zarından kolaylıkla difüze olmaz, bu nedenle hücrelerarasında yeterli mesafe olmadığı zaman, birbirinden belirli uzaklıkta yerleşmiş bulunan hücreler ile kan kapilleri arasında bu besinlerin, elektrolitlerin ve hücre atıklarının değişimi çabuk olamaz.

Proteoglikan lifleri aynı zamanda dokular arasında sıvının çok kolay akmasını engeller. Eğer proteoglikan filamentleri olmasaydı kişinin basitçe ayağa kalkması büyük miktarda hücrelerarası sıvının vücudun üst kısmından vücudun alt kısmına doğru hareketine neden olacaktı. Ödemde olduğu gibi, hücrelerarasında çok fazla miktarda sıvı biriktiğinde bu fazla sıvı hücrelerarasında kolayca akabileceği geniş kanallar oluştur. Bu yüzden bacaklarda şiddetli ödem olduğunda bacakların basitçe yukarı kaldırılmasıyle sıklıkla ödem sıvısının bir kısmı azalabilir.

Sıvı yoğun proteoglikan liflerin arasından kolayca akamadığı halde, sıvıdaki birçok madde, dokulardan normal *difüzyon* hızının %95'i oranında difüze olabilir. Sonuçta hücrelerarası alandaki proteoglikan liflerinin besinlerin hücrelere geçişine ve atıkların hücrelerden uzaklaştırılmasına olumsuz etkisi olmaz.

Ödeme Karşı Emniyet Faktörü Olarak Lenf Akımı Artması

Lenfatik sistemin ana görevi, kapillerlerden hücrelerarası mesafeye filtre olan sıvı ve proteinleri dolaşıma döndürmektir. Filtre edilen proteinler ve sıvı sürekli olarak kana geri gönderilmeseydi plazma hacmi çabucak azalır ve hücrelerarası ödem ortaya çıkardı.

Lenfatikler ödeme karşı emniyet faktörü olarak davranırlar, çünkü dokularda sıvı birikmeye başladığı zaman lenf akımı 10 ila 50 kat artabilir. Bu artış, lenfatiklerin, artmış kapiller filtrasyona yanıt olarak, filtre olan fazla miktarda sıvıyı ve proteinleri uzaklaştırmasına olanak sağlar ve hücrelerarası sıvı basıncının pozitif değerlere yükselmesini önler. Artmış lenfatik akımın yarattığı emniyet faktörünün, yaklaşık 7 mm Hg civarında olduğu hesaplanmıştır.

Ödeme Karşı Emniyet Faktörü Olarak Hücrelerarası Sıvıdan Proteinlerin "Uzaklaştırılması"

Hücrelerarasına fazla miktarda sıvı filtre olduğu zaman hücrelerarası sıvının basıncı yükselerek lenf akımının artışına sebep olur. Dokuların pekçoğunda kapillerlerden dışarı filtre edilebilenden daha fazla protein uzaklaştırıldığı için, lenf akımı artarken hücrelerarası mesafedeki protein konsantrasyonu azalır. Bunun nedeni lenf damarlarına oranla kapillerlerin proteinlere geçirgen olmayışıdır. Bundan dolayı lenf akımı artarken proteinler hücrelerarası sıvıdan "uzaklaştırılır".

Proteinlerden oluşan hücrelerarası sıvının kolloit ozmotik basıncı, sıvıyı kapillerden dışarı doğru çektiğinden, hücrelerarası sıvı prôteinlerinin azalması, kapillere etki eden net filtrasyon kuvvetini düşürür ve daha fazla sıvı birikimini önler. Bu etkinin sağladığı emniyet faktörünün yaklaşık 7 mmHg olduğu hesaplanmıştır.

Ödemi Önleyen Emniyet Faktörlerinin Özeti

Ödeme karşı çalışan bütün emniyet faktörleri biraraya getirilerek aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Negatif basınç sınırlarında düşük doku kompliyansının sebep olduğu emniyet faktörü yaklaşık 3 mm Hg'dır.
2. Artmış lenf akımının neden olduğu emniyet faktörü yaklaşık 7 mm Hg'dır.
3. Hücrelerarası alanda proteinlerin uzaklaştırılmasına bağlı emniyet faktörü 7 mm Hg'dır.

Böylece toplam ödem emniyet faktörü 17 mm Hg kadardır. Bunun anlamı, ciddi bir ödem gelişmeden önce, perifer dokulardaki kapiller basıncın teorik olarak 17 mm Hg civarında artması veya normal değerinin yaklaşık iki misli yükselmesi gerekir.

Vücudun "Potansiyel Boşluklarındaki Sıvılar"

Potansiyel boşlukları tanımlamanın belki en iyi yolu, bazı örnekleri sıralamaktır: plevra boşluğu, perikard boşluğu, periton boşluğu, bursalar dahil eklem boşlukları. Gerçekte bütün bu potansiyel boşluklarda yüzeyler hemen hemen birbiri ile temas halindedir, sadece arada ince bir sıvı tabakası vardır ve yüzeyler birbiri üzerinde kayar. Kaymayı kolaylaştırmak amacı ile, yüzeyler kıvamlı, protein içeren bir sıvı ile ıslatılır.

Potansiyel Boşluklar ile Kapiller Arasında Sıvı Değişimi Olur. Potansiyel boşlukların yüzey membranı genellikle sıvıların, elektrolitlerin, hatta proteinlerin geçişine karşı bir direnç göstermez. Bu maddelerin tümü boşluklar ile çevredeki hücrelerarası sıvı arasında her iki yönde oldukça kolay hareket ederler. Bu nedenle her potansiyel boşluk gerçekte geniş bir doku mesafesidir. Bunun so-

nucu olarak potansiyel boşluğa bitişik kapillerlerdeki sıvı sadece hücrelerarası sıvıya değil, potansiyel mesafeye de difüze olur.

Potansiyel Boşluklardaki Proteinlerin Lenf Damarları ile Uzaklaştırılması. Kapillerden sızma sonucu potansiyel mesafede toplanan proteinler, vücuttaki hücrelerarası sıvıda toplanan proteinlerin benzeridir. Proteinlerin lenfatikler veya diğer kanallar aracılığı ile uzaklaştırılması ve dolaşıma döndürülmesi gerekir. Her potansiyel boşluk doğrudan veya dolaylı olarak lenf damarları ile bağlantılıdır. Bazı hallerde, plevra ve periton boşluklarında olduğu gibi, büyük lenf damarları doğrudan bu boşluklardan başlar.

Potansiyel Boşluklardaki Ödem Sıvısına "Efüzyon" Denir. Potansiyel boşluklara bitişik deri altı dokularda ödem oluştuğu zaman, ödem sıvısı potansiyel boşlukta da toplanır ve *efüzyon* olarak isimlendirilir. Böylece lenf tıkanması veya aşırı kapiller filtrasyona neden olabilen pek çok anormallikten herhangi birisi, hücrelerarası alandaki ödeme benzer yolla efüzyona sebep olur. Karın boşluğu özellikle efüzyon sıvısı toplanmasına yatkındır ve bu durumda toplanan ödem sıvısına *assit* adı verilir. Ciddi olgularda 20 litre veya daha fazla assit sıvısı birikebilir.

Plevra, perikard ve eklem boşlukları gibi diğer potansiyel boşluklar vücutta yaygın ödem olduğu zaman ciddi bir şekilde şişebilir. Ayrıca bu boşluklardan birinde yaralanma ya da genel bir enfeksiyon, lenf drenajını engelleyerek boşluklardan yalnızca birinde izole şişmeye neden olur.

Plevra boşluğunda sıvı değişiminin dinamiği ayrıntılı biçimde Bölüm 38'de tartışılmıştır. Bu dinamikler diğer potansiyel boşluklardaki dinamik için de örnektir. Şu nokta özellikle ilginçtir, normal sıvı basıncı ödemin bulunmadığı koşullarda, tüm potansiyel boşluklarda, ciltaltı dokulardaki kadar *negatiftir* (atmosfer basıncının altında). Örneğin hücrelerarası sıvı hidrostatik basınç plevra boşluğunda -7 ile -8 mm Hg civarındadır, eklem boşluklarında -3 ile -5 mm Hg arasında ve perikard boşluğunda -5 ile -6 mm Hg kadardır.

Kaynaklar

Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP: The molecular basis of water transport in the brain. Nat Rev Neurosci 4:991, 2003.

Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? News Physiol Sci 9:214, 1994.

Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.

Cho S, Atwood JE: Peripheral edema. Am J Med 113:580, 2002.

Decaux G, Soupart A: Treatment of symptomatic hyponatremia. Am J Med Sci 326:25, 2003.

Drake RE, Doursout MF: Pulmonary edema and elevated left atrial pressure: four hours and beyond. News Physiol Sci 17:223, 2002.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. Ann N Y Acad Sci 979:178, 2002.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

Halperin ML, Bohn D: Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology. Crit Care Clin 18:249, 2002.

Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis. Physiol Rev 82:673, 2002.

Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. Physiol Rev 82:569, 2002.

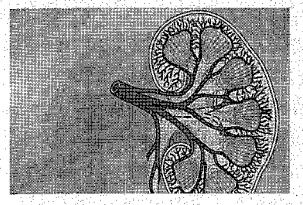
Michel CC: Exchange of fluid and solutes across microvascular walls. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology & Pathophysiology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Moritz ML, Ayus JC: Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. Pediatr Rev 23:371, 2002.

Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K: Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema. Ann N Y Acad Sci 979:94, 2002.

Winaver J, Abassi Z, Green J, Skorecki KL: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation. In Brenner BM, Rector FC (eds): The Kidney, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomerüler Filtrasyon, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü



Homeostazda Böbreklerin Çoklu İşlevi

Çoğumuz böbreklerin önemli fonksiyonlarından birinin vücudu, dışarıdan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıklardan kurtarma olduğunu biliriz. Oldukça kritik olan ikinci görev, vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrol etmektir. Su ve bütün elektrolitlerin vücuda giren (sindirilmeye veya metabolik yapıma bağlı) ve vücutta açığa çıkan (atılan veya metabolik tüketime bağlı) miktarları arasındaki denge, önemli ölçüde böbrekler tarafından sağlanır. Böbreklerin bu düzenleyici görevi hücrelerin, değişik aktivitelerini gerçekleştirebilmeleri için gerekli çevrenin sabit tutulmasını sağlar.

Böbrekler, en önemli görevlerini plazmayı filtre ederek ve filtrattan vücudun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Son olarak, böbrekler gerekli maddeleri kana geri döndürürken istenmeyen maddeleri idrarla itrah ederek filtrattan ve dolayısı ile kandan uzaklaştırırlar.

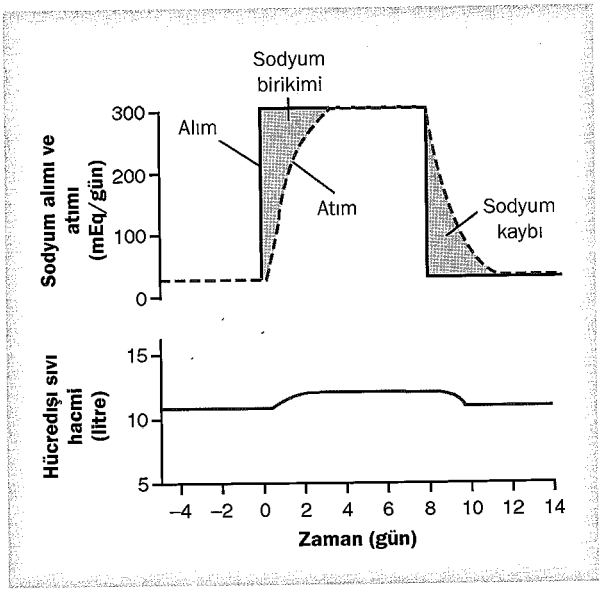
Her ne kadar bu bölüm ve sonraki birkaç bölüm daha çok böbreklerden atımın kontrolü üzerine yoğunlaşmışsa da böbreklerin aşağıdakiler dahil pek çok görevi yüklendiğini hatırlamak önemlidir.

- Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması
- Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- Vücut sıvılarının ozmolalitesinin ve elektrolit konsantrasyonunun düzenlenmesi
- Asit - baz dengesinin düzenlenmesi
- Arteryel kan basıncının düzenlenmesi
- Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması
- Glikoneojenez

Yabancı Kimyasal Maddelerin ve Metabolik Yıkım Ürünlerinin, İlaçların ve Hormon Metabolitlerinin Atılması. Böbreklerin başlıca amacı vücudun ihtiyacı kalmayan metabolizma ürünlerini uzaklaştırmaktır. Bu ürünler arasında *üre* (amino asitlerin metabolizmasından), *kreatinin* (kas kreatininden), *ürik asit* (nükleik asitlerden), *hemoglobin yıkımının son ürünleri* (bilüribin gibi) ve *değişik hormon metabolitleri* sayılabilir. Bu yıkım ürünleri, yapıldıkları kadar çabuk organizmadan uzaklaştırılmalıdır. Böbrekler aynı zamanda toksinlerin çoğunu ve organizmada yapılan veya pestisit, ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi dışarıdan alınan diğer yabancı maddeleri de atar.

Su ve Elektrolit Dengesinin Düzenlenmesi. Homeostazın devamı için elektrolitlerin ve suyun atılması alınan miktarları ile tam uyum içinde olmalıdır. Eğer alınan, atılanı aşarsa o maddenin vücuttaki miktarı artar. Eğer alınan atılandan az ise o maddenin vücuttaki miktarı azalır.

Su ve birçok elektrolitin alınması, genellikle kişinin yeme ve içme alışkanlıkları tarafından yönlendirilir ve böbreklerin, atma hızını, değişik maddelerin alınışına göre ayarlamasını gerektirir. Şekil 26-1, sodyum alınışında 30 mEq/gün gibi düşük değerden 300 mEq/gün gibi yüksek miktara çıkan 10 misli ani artışa, böbreklerin cevabını göstermektedir. Sodyum alınmasının artışından sonraki



ŞEKİL 26-1

Sodyum alımında 10 misli artışın (30'dan 300 mEq/gün'e artış) idrarla sodyum çıkarılmasına ve hücredışı sıvı hacmine etkisi. Taranmış kısımlar alınan ile atılan sodyum arasındaki farktan hesaplanan net sodyum birikimi veya kaybını temsil etmektedir.

2-3 gün içinde böbrekten atılması da 300 mEq/gün civarına yükselir ve böylece alınan ile atılan arasında denge yeniden kurulur. Ancak böbreğin fazla sodyum alınmasına 2-3 günlük uyumu sırasında, hücredışı sıvıda hafif artış yapacak orta dereceli bir sodyum birikimi olur ve bu durum böbreklerin sodyum itrahını artırmaları için gerekli işareti veren hormonal değişikliklerin ve diğer telafi edici cevapların tetiğini çeker.

Böbreklerin sodyum itrahını sodyum alınmasındaki değişikliğe yanıt olarak değiştirme yetenekleri çok fazladır. Deneysel çalışmalar, normal insanlarda, plazma sodyum konsantrasyonu ya da ekstraselüler sıvı hacminde hafif değişikliklerle, sodyum alımının 1500 mEq/gün'e kadar çıkarılabileceğini (normalden 10 kat fazla) ve 10 mEq/gün'e kadar azaltılabileceğini (normalden 10 kat az) göstermiştir. Bu aynı zamanda su ve klorür, potasyum, kalsiyum, hidrojen, magnezyum ve fosfat gibi diğer elekrolitlerin çoğu için de doğrudur. Gelecek birkaç bölümde böbreklerin bu hayranlık verici homeostatik taktikleri uygulamasına izin veren özel mekanizmaları tartışacağız.

Arteryel Basıncın Düzenlenmesi. Bölüm 19'da anlatıldığı gibi böbrekler değişken miktarda su ve sodyumu itrah ederek uzun süreli arter basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca böbrekler vazoaktif faktörleri veya vazoaktif ürünlerin (örneğin, anjiyotensin II) yapımına neden olan renin gibi maddeleri salgılayarak, kısa süreli arter basıncı düzenlenmesine de katkıda bulunurlar.

Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi. Böbrekler asit itrah ederek ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek akciğerler ile birlikte asit-baz düzenlenmesine katkıda bulunurlar ve vücut sıvılarını tamponlarlar. Böbrekler proteinlerin metabolizması sırasında oluşan sülfürik ve fosforik asit gibi bazı asit tiplerini uzaklaştıran yegane organdır.

Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi. Böbrekler Bölüm 32'de değinildiği gibi, eritrosit yapımını uyaran *eritropoietini* salgılarlar. Böbreklerden eritropoietin salgılanmasında *hipoksi* önemli bir uyarandır. Normal şahıslarda dolaşımdaki eritropoietinin hemen tümünden böbrekler sorumludur. Ağır böbrek hastalığı olanlarda veya böbrekleri çıkarılmış ve hemodiyalize alınan hastalarda eritropoietin yapımının azalması sonucu ağır anemi gelişir.

1,25-Dihidroksi Vitamin D_3 Yapımının Düzenlenmesi. Böbrekler bu vitaminin "1'inci pozisyonuna" bir hidroksil ilave ederek vitamin D'nin aktif şeklini, 1,25-dihidroksi vitamin D_3'ü *(kalsitriyol)* yaparlar. Kalsitriyol kemiklerde normal kalsiyum birikimi ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi için gereklidir. Bölüm 79'da belirtildiği gibi, kalsitriyol, kalsiyum ve fosfat düzenlenmesinde önemli rol oynar.

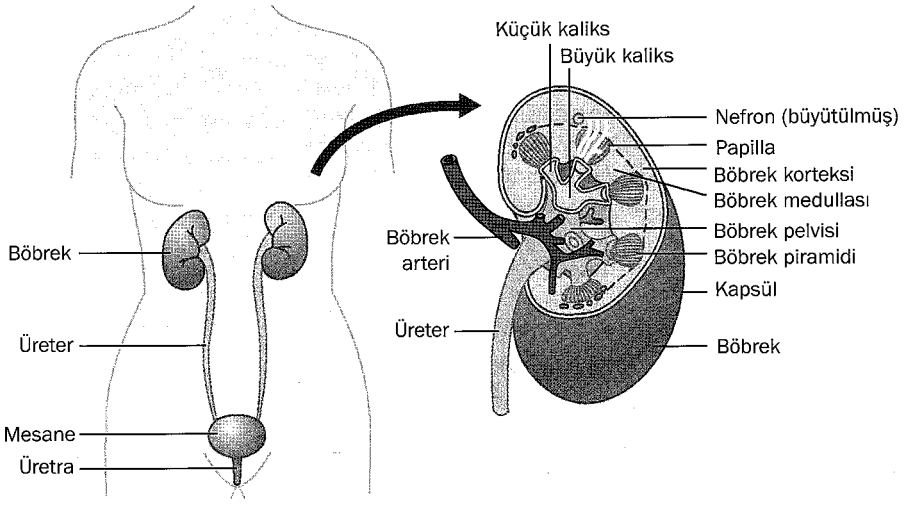
Glikoz Sentezi. Böbrekler uzun süreli açlık esnasında amino asitlerden ve diğer öncüllerden *glikoneojenez* denen işlemle glikoz sentezler. Uzun süreli açlık esnasında böbreklerin kana glikoz ilave etme kapasitesi karaciğerinki ile yarışır.

Kronik böbrek hastalıklarında veya akut böbrek yetmezliğinde bu homeostatik fonksiyonlar bozulur ve vücut sıvı hacmi ve bileşiminde ciddi bozukluklar çabucak ortaya çıkar. Tam böbrek yetmezliğinde eğer vücut sıvı ve elektrolit dengelerini kısmen düzeltmek için hemodiyaliz gibi klinik bir müdahale yapılmazsa birkaç gün içinde vücutta potasyum, asitler, sıvı ve diğer maddeler, ölüme yol açmaya yetecek miktarda birikir.

Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi

Böbreklerin ve Üriner Yolların Genel Organizasyonu

İki böbrek, periton boşluğunun dışında ve karın arka duvarında yer alırlar (Şekil 26-2). Yetişkin insanda her bir böbreğin ağırlığı ortalama 150 gramdır ve yaklaşık bir yumruk büyüklüğündedir. Her böbreğin mediya kısmında *hilum* denilen, böbrek arter, ven, lenfatiklerinin, sinirlerin ve nihai idrarı böbrekten boşaltılıncaya kadar beklediği yer olan mesaneye taşıyan üreterlerin girip çıktığı çukur bir bölge bulunur. Böbrekler iç yapılarını koruyan kuvvetli fibröz bir *kapsül* ile çevrelenmiştir.



ŞEKİL 26-2

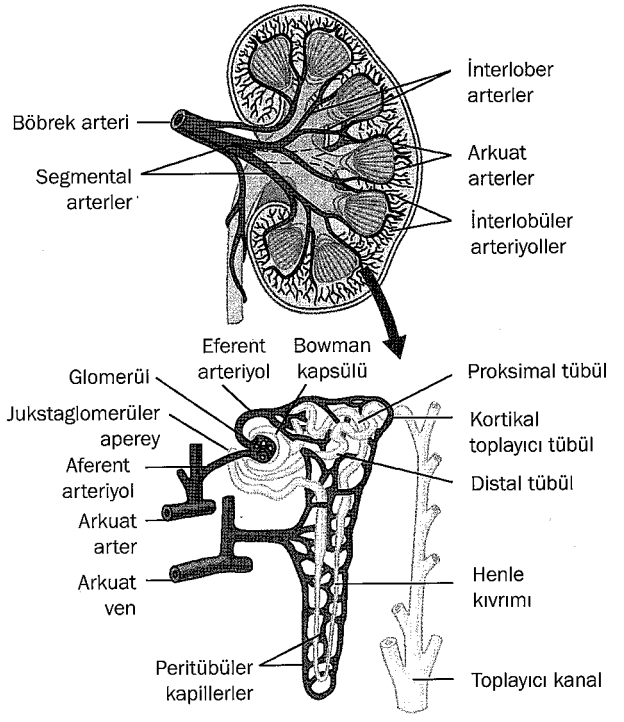
Böbreklerin ve üriner sistemin genel organizasyonu.

Eğer böbrekler en üst noktası ile alt ucu arasındaki uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısımda *korteks*, iç kısımda *medulla* adı verilen iki ana bölge ayırdedilir. Böbreğin medullasında *böbrek piramitleri* denen koni biçimli çok sayıda doku kütleleri bulunur. Piramitlerin tabanı korteks ile medulla arasındaki sınırından başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan *böbrek pelvisine* doğru uzanan *papillada* son bulur. Pelvisin dış sınırı *büyük kaliks* denen açık ceplerde aşağı doğru uzanır ve her *papillada* tübüllerden idrar toplayan *küçük kalikslere* ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarları, idrarın, *işeme* ile boşaltılıncaya kadar saklandığı *mesaneye* doğru ilerlemesini sağlayan kasılabilir elemanlar içerir.

Böbreğin Kanlanması

Böbreğin kan akımı normalde kalp debisinin %22'si kadar veya yaklaşık dakikada 1100 ml'dir. Böbrek arteri, hilum bölgesinden böbreğe girer ve interlober, arkuat, i*nterlobüler* (*radyal arterler* de denir) *arterlere* ve *aferent arteriyollere* ayrılır. Aferent arteriyoller, plazma proteinleri dışında, çok miktarda su ve maddenin filtre edilerek idrar yapımının başladığı yer olan (Şekil 26-3) *glomerüler kapillerleri* oluşturur. Her glomerül kapillerinin distal ucu biraraya gelerek, böbrek tübüllerini çevreleyen ve *peritübüler kapiller* denilen ikinci bir kapiller ağı oluşturan *eferent arteriyolu* yaparlar.

Böbrek kan dolaşımı, iki ayrı kapiller yatağı olan özel bir dolaşımdır, glomerüle ait ve tübül çevresi (peritübüler) kapillerler seri şeklinde düzenlenmişlerdir ve birbirlerinden, her iki kapiller yatakta da hidrostatik basıncın düzenlenmesine yardımcı olan eferent arteriyol ile ayrılırlar. Glomerül kapillerlerindeki yüksek hidrostatik basınç (yaklaşık 60 mm Hg) sıvının çabuk filtrasyonuna neden olur, oysa peritübüler kapillerde çok daha düşük olan (yaklaşık 13 mm Hg) hidrostatik basınç sıvının çabuk geriemilimine olanak sağlar. Böbrekler aferent ve eferent arteriyollerin direncini ayarlayarak, hem glomerül kapillerleri hem peritübüler kapillerlerde hidrostatik basıncı düzenler, böylece vücudun homeostatik



ŞEKİL 26-3

Böbreğe kan sağlayan ana damarları ve her bir nefronun mikrodolaşım şemasını gösteren insan böbrek kesiti.

ihtiyaçlarına cevabın glomerüler filtrasyon hızını ve/veya tübüler geriemilimi değiştirirler.

Peritübüler kapillerler arteriyol damarlarına paralel seyreden venöz sistemin damarlarına boşalırlar ve bunlar da sırası ile *interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven* ve nihayet böbreği renal arter ve üreterle beraber terkeden *renal veni* oluştururlar.

Böbreğin İşlevsel Birimi Nefrondur

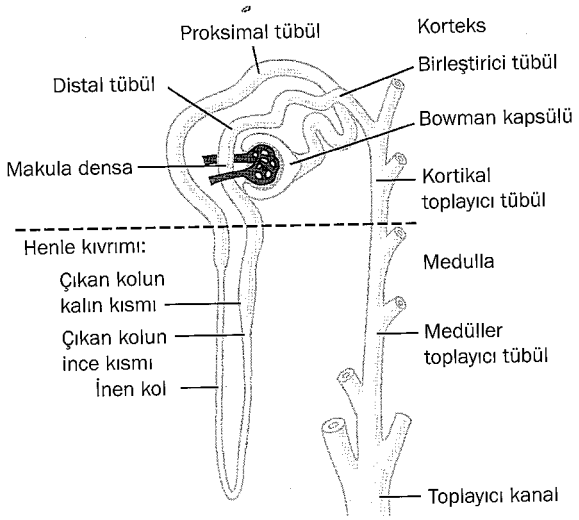
İnsanda her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip bir milyon kadar *nefrondan* oluşur. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle, böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Kırk yaşından sonra işlev gören nefron sayısı genellikle her 10 yıl için %10 azalır, böylece 80 yaşında birçok insanda 40 yaştakinden %40 daha az işlevsel nefron vardır. Bu kayıp hayatı tehdit edici değildir çünkü kalan nefronlardaki adaptif değişiklikler Bölüm 31'de belirtildiği gibi onların yeterli miktarda su, elektrolit ve metabolik artık atmalarına olanak sağlar.

Her nefron (1) kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu *glomerül* adı verilen bir glomerül kapillerler yumağı ve (2) böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca, filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir *tübül* içerir.

Glomerül, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca (60 mm Hg kadar) sahip, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerül kapillerleri, epitel hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerül *Bowman kapsülü* ile sarılmıştır. Glomerül kapillerlerinden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan *proksimal tübül* içine akar (Şekil 26-4).

Sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasının derinliklerine doğru inen *Henle kıvrımına* akar. Her kıvrımın bir *inen* bir de *çıkan* kolu vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarları çok incedir, bu nedenle *Henle kıvrımının ince kısmı* olarak isimlendirilir. Henle kıvrımının inen kolu, kortekse doğru dönüş yaptıktan sonra, tübüler sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi duvarı kalınlaşır ve bundan dolayı, *çıkan kolun kalın kısmı* olarak adlandırılır.

Çıkan kalın kolun sonunda, duvarında bir plak içeren kısa bölüme *makula densa* denir. Daha sonra tartışılacağı gibi, makula densa, nefron fonksiyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Makula densadan sonra sıvı proksimal tübül gibi böbreğin korteksinde yerleşmiş olan *distal tübüle* ulaşır. Distal tübülü, *birleştirici tübül* ve *kortikal toplayıcı tübül* izler. Sıvı, buradan, *kortikal toplayıcı kanala* ulaşır. 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek medullada seyreden ve *meduller toplayıcı kanal* denilen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha genişleyen kanalları oluştururlar ve sonunda renal *papillanın* tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar. Her böbrekte her biri 4000 nefrondan idrar toplayan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanal vardır.



ŞEKİL 26-4

Nefronun temel bölümleri. Değişik tübüler segmentlerin görece uzunluğu ölçeğe uygun biçimde çizilmiştir.

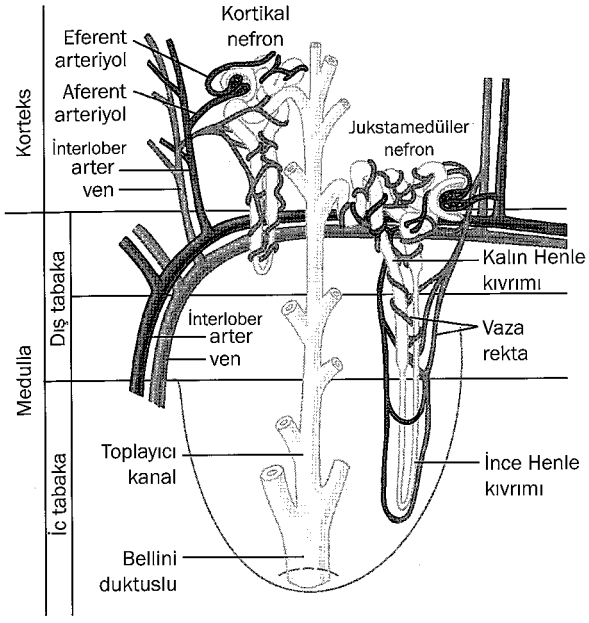
Nefron Yapısında Bölgesel Farklar: Kortikal Ve Jukstamedüller Nefronlar. Her ne kadar yukarıda tanımlanan kısımların hepsi her nefronda mevcutsa da, nefronun böbrek kitlesinin içinde bulunduğu derinliğe bağlı olarak bazı farklılıklar vardır. Glomerülleri korteksin dış kısmında yerleşmiş olanlara *kortikal nefronlar* denir. Bunların medulla içinde sadece çok kısa bir mesafeye inen kısa Henle kıvrımları vardır (Şekil 26-5).

Nefronların %20-30 kadarının glomerülleri korteksin derin kısımlarında medullaya yakın bölgede yerleşmiştir ve *jukstamedüller nefronlar* denir. Bu nefronların uzun Henle kıvrımları medullanın derinliklerine kadar iner, bazıları böbrek papillasının tepesine kadar uzanır.

Jukstamedüller nefronların vasküler damarları kortikal nefronlarınkinden farklıdır. Kortikal nefronların bütün tübüler sistemi yoğun bir peritübüler kapiller ağ ile çevrelenmiştir. Jukstamedüller nefronların glomerüllerinden ayrılan uzun efferent arteriyoler dış medullaya kadar uzanır ve medullanın derinliklerine doğru Henle kıvrımı ile yan yana seyreden *vaza rekta* denen özel bir peritübüler kapiller ağ oluşturur. Henle kıvrımı gibi vasa recta da kortekse doğru döner ve kortikal venlere dökülür. Medulladaki bu özelleşmiş kapiller ağ idrarın yoğunlaştırılmasında önemli role sahiptir.

İşeme

Mesanenin dolduğu zaman boşalma işlevine işeme denir. İki basamaktan oluşur. Önce mesane duvar gerimi eşik değerin üstüne çıkıncaya kadar mesane giderek dolar, ikinci basamakta artan gerimin ortaya çıkardığı *işeme refleksi* denilen sinirsel refleks ile mesane boşalır veya idrar yapılamazsa bile en azından idrar yapma arzusuna neden olur.



ŞEKİL 26-5

Kortikal ve jukstamedüller nefronlar arasında farklılık ve kan damarları ile tübül yapıları arasındaki ilişkilerin şeması.

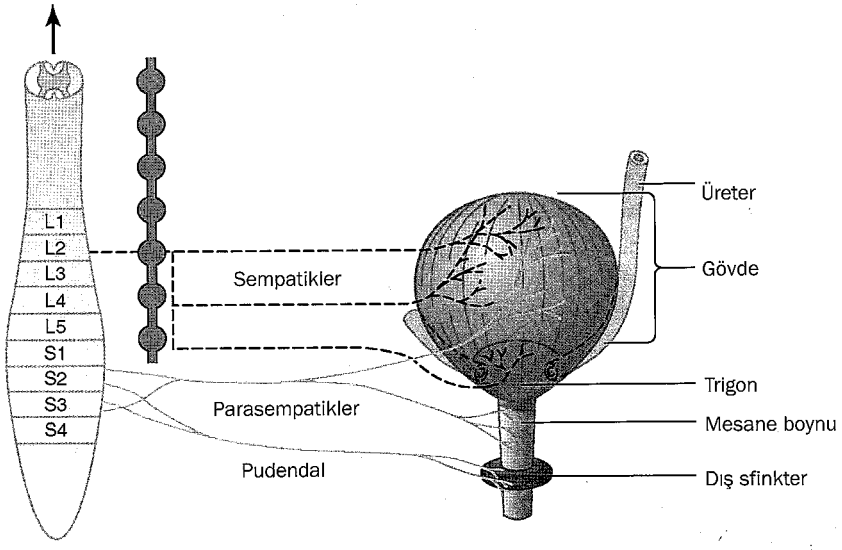
İşeme otonomik bir spinal kord refleksi olmasına karşın beyin korteksi ve beyin sapı tarafından kolaylaştırılır veya baskılanır.

Mesanenin Fizyolojik Anatomisi ve Sinir Bağlantıları

Şekil 26-6'da görüldüğü gibi mesane düz kastan oluşan iki ana kısmı olan bir torbadır. (1) Mesanenin esas kısmı olan ve idrarı biriktiren *gövde* kısmı ve (2) gövdenin uzantısı olan huni biçimli *boyun* kısmı ise ürogenital üçgenin alt ve ön kısmından geçerek gövdeyi üretraya bağlar. Mesane boynunun alt kısmına üretra ile ilişkisi nedeni ile *"arka uretra"* da denir.

Mesane düz kası *detrusor kası* adını alır. Lifleri tüm yönlerde dağılır ve kasıldığı zaman mesane içi basıncını 40-60 mm Hg'ya kadar artırabilir. Böylece *detrusor kasının kasılması mesanenin boşalması için esas adımdır.* Detrusor kasının düz kas hücreleri birbiri ile kaynaşarak bir hücreden diğerine elektrik akımı için düşük dirençli yollar oluştururlar. Bu nedenle, aksiyon potansiyeli detrusor kası boyunca bir hücreden diğerine hızla yayılarak bir anda tüm mesanede kasılmaya sebep olur.

Mesanenin arka duvarında hemen mesane boynunun üst kısmında *trigon* denilen küçük bir üçgen bölge yer alır. Trigonun en alt tepesi *arka üretraya* açılır ve iki üreter ise trigonun en üst küşelerinden mesaneye girerler. Trigon içini döşeyen *mukoza* diğer mesane bölgelerinde *ruga* oluşturan katlantılı mukozanın aksine ince ve düz oluşu ile ayırdedilebilir. Her üreter, mesaneye açılmadan önce girdiği bölgede detrusor kası içinde ve 1-2 cm mesane mukozası altında oblik olarak ilerledikten sonra mesaneye açılır.



ŞEKİL 26-6

Mesane ve inervasyonu.

Mesane boynu (arka üretra) 2-3 cm uzunluğunda ve duvarı bol miktarda elastik doku ile örülmüş detrusor kasından oluşur. Bu bölgedeki kas *iç sfinkter* adını alır. İç sfinkterin normal tonusu, mesane boynu ve arka üretrayı idrarsız tutar ve böylece, mesanenin ana kısmında basınç kritik eşiğin üstüne çıkıncaya kadar mesanenin boşalmasını engeller.

Üretra, arka üretranın arkasından mesane *dış sfinkteri* denilen bir kas tabakası içeren *ürogenital diyaframı* geçer. Mesane gövdesi ve boynundaki kasın tamamen düz kas olmasına karşın bu kas istemli çalışan iskelet kasıdır. Dış sfinkter kası sinir sisteminin istemli kontrolü altındadır ve istemsiz kontrol mekanizmaları mesaneyi boşaltmaya teşebbüs ettiği zaman idrar yapılmasını bilinçli olarak engellemede kullanılır.

Mesanenin İnervasyonu

Mesanenin esas sinir kaynağı, *sakral pleksus* ile medulla spinalisin sakral 2 ve 3 segmentleri arasında bağlantıyı sağlayan *pelvik sinirlerdir*. Pelvik sinirler hem *motor* hem *duysal sinir liflerini* taşır. Duysal lifler mesane duvarındaki gerimi algılarlar. Arka üretradaki gerilme sinyalleri özellikle güçlü olup mesane boşalmasının başlıca sorumlusu olan refleksleri başlatır.

Pelvik sinir içinde iletilen *parasempatik lifler* mesane duvarında yerleşmiş gangliyon hücrelerinde sonlanır. Bunlardan çıkan kısa postgangliyonik lifler detrusor kasını inerve ederler.

Pelvik sinire ilaveten iki farklı inervasyonun mesane fonksiyonlarında önemi vardır. Bunlardan en önemlisi mesane dış sfinkterini inerve eden ve *pudendal sinir* içinde seyreden *iskelet kası motor lifleridir*. Bunlar, dış sfinkterin istemli iskelet kasını inerve ve kontrol eden *somatik sinir lifleridir*. Mesane aynı zamanda sempatik zincirle medulla spinalisin L-2 segmenti arasında bağlantı kuran *hipogastrik sinirler* aracılığı ile *sempatik lifler* de alır. Bu sempatik liflerin başlıca etkisi kan damarlarını uyarmaktır ve mesane kasılmasına çok az etkilidirler. Sempatik sinirler içinde ilerleyen bazı duysal lifler dolgunluk hissi ve bazı durumlarda ağrının hissedilmesinde önemli olabilirler.

İdrarın Böbrekten Üreterler Aracılığı ile Mesaneye Taşınması

Mesaneden dışarı atılan idrarın bileşimi toplayıcı kanallardan atılan sıvınınki ile tamamen aynıdır. Renal kalikslere akan idrarınki ile üreterlerden mesaneye akan idrarın bileşimi arasında önemli değişiklik yoktur.

Renal kalikse toplayıcı kanallardan akan idrar kaliksleri gerer ve onların varolan uyarı doğurma etkinliklerini artırarak böbrek pelvisinde dağılan ve üreterler boyunca aşağı doğru ilerleyerek idrarı böbrek pelvisinden mesaneye doğru iten peristaltik kasılmaları başlatır. Üreter duvarı düz kas içerir ve parasempatik ve sempatik sinirler ve ayrıca tüm üreterler boyunca duvar içinde yeralmış sinir ağı ile inerve edilir. Diğer organların düz kaslarında olduğu gibi *üreterdeki peristaltik kasılmalar parasempatik uyarıyla artırılır ve sempatik uyarıyla inhibe edilirler.*

Şekil 26-6'da görüldüğü gibi üreterler *detrusor kası* aracılığı ile mesanenin trigon bölgesinden mesaneye girerler. Normalde üreterler mesane duvarında birkaç santimetre oblik olarak seyrederler. Mesane duvarındaki detrusor kasının normal tonusu üreterleri baskılamaya meyillidir. Böylece işeme sırasında veya baskıya maruz kalındığında mesane içi basınç artışına bağlı idrarın üreterlere geri kaçışı engellenir. Üreter boyunca her peristaltik dalga üreterlerdeki basıncı artırarak mesane duvarı içinde seyreden kısmın açılmasına ve idrarın mesaneye akmasına olanak sağlar.

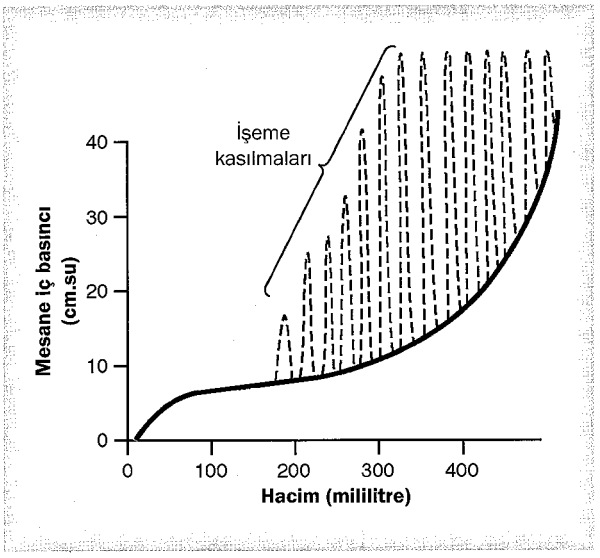
Bazı kişilerde mesane duvarı boyunca seyreden üreter kısmı normalden kısadır bu nedenle idrar yapma esnasında mesane kasılması her zaman üreterlerde tam kapanmaya yol açmaz. Bunun sonucu olarak idrarın bir kısmı mesaneden üretere geri kaçar, bu duruma *vezikoüreteral reflü* adı verilir. Bu kaçış ureterlerde genişlemeye yol açabilir ve eğer şiddetli ise böbrek kalikslerinde, renal medulla oluşumlarında basıncı artırarak bu bölgelerde hasarlara neden olur.

Üreterlerde Ağrı Algılanması ve Üreterorenal Refleks. Üreterler ağrı sinir liflerinden zengindir. Bir üreter tıkandığı zaman (örneğin, üreter taşı ile), kuvvetli bir kasılma refleksi ve ona eşlik eden şiddetli ağrı oluşur. Aynı zamanda ağrı uyaranlarının böbrekte sebep olduğu sempatik refleks renal arteriyollerde daralmaya ve idrar akımında azalmaya yol açar. Tıkalı üreterin bulunduğu pelvis bölgesine fazla sıvı akımını önleyen bu reflekse *üreterorenal refleks* adı verilir.

Mesanenin Dolması ve Mesane Duvar Gerimi; Sistometrogram

Şekil 26-7'de mesane idrarla dolarken oluşan mesane içi ortalama basınç değişiklikleri görülmektedir. Mesanede idrar yokken mesane içi basınç 0 civarındadır, fakat 50-60 ml idrar toplandığı zaman basınç 5-10 cm su'ya yükselir. İlave 200-300 mililitrelik idrar çok az basınç değişikliği ile birikebilir; basınçtaki bu sabit kalışın sebebi mesane duvarının içsel gerimidir. 300-400 mililitreden sonra, mesanede idrar toplanması basınçta hızlı artışa neden olur.

Mesanenin dolması esnasında eklenen tonik basınç değişiklikleri, mesane içi basınçta bir iki saniye ile bir dakikadan uzun süre kadar devam eden dönemsel akut artışlara neden olur. Basınç en fazla birkaç santimetre veya 100 santimetre su'dan fazla artabilir. Sistometrog-



ŞEKİL 26-7

İşeme reflekslerinin sebep olduğu (kesik çizgili dikensi eğriler) akut basınç değişikliklerini de gösteren normal sistometrogram.

ramda görülen basınçlardaki bu tepe noktalarına *işeme dalgaları* denir ve işeme refleksine sebep olurlar.

İşeme Refleksi

Yine Şekil 26-7'ye bakılacak olursa, mesane dolarken kesintili çizgi ile gösterilen pekçok ilave *kasılma dalgasının* belirdiği görülür. Bunlar mesane duvarındaki *gerim reseptörlerinin*, özellikle mesane idrarla dolmaya başladığı zaman yüksek mesane basıncından etkilenen arka üretradaki reseptörlerin başlattığı gerim reflekslerinin sonucudur. Gerim reseptörlerinden kalkan duysal sinyaller *pelvik sinirlerle* medulla spinalisin sakral bölgesine iletilir ve refleks olarak aynı sinir içinde *parasempatik sinir lifleri* ile mesaneye geri dönerler.

Mesane sadece kısmen dolu iken, işeme kasılmaları bir dakikadan kısa sürede genellikle kendiliğinden gevşer, detrusor kasları kasılmayı durdurur ve mesane içi basınç başlangıç seviyesine döner. Mesane dolmaya devam ederken, işeme refleksleri daha sık ortaya çıkar ve detrusorda daha güçlü kasılmalara neden olur.

İşeme refleksi bir kez başladıktan sonra "kendi kendini uyarıcı" özelliğe sahiptir. Yani, ilk mesane kasılması gerim reseptörlerini uyararak, mesane ve arka üretradaki duysal uyaranların daha fazla artmasına ve mesanenin daha fazla refleks kasılmasına yol açar; böylece mesanede güçlü kasılmalar ortaya çıkıncaya kadar bu döngü tekrarlanır. Böylece birkaç saniye ile bir dakikadan daha fazla bir sürede kendini uyaran refleks yorulmaya başlar ve işeme refleksinin yenilenme döngüsü durur ve mesanenin gevşemesine olanak tanınır.

Böylece, işeme refleksi (1) basıncın çabuk ve devamlı arttığı evre (2) basıncın yüksek tutulduğu evre ve (3) basıncın tekrar mesane başlangıç tonusuna dönme evresinden oluşan tam ve basit bir döngüdür. Bir kez işeme refleksi ortaya çıkmış fakat mesane boşalması başarılmamışsa, bir başka refleks ortaya çıkmadan önce, birkaç dakika ile bir saat veya daha fazla süre bu refleksin sinirsel elemanları üzerinde bu baskı devam eder. Mesane giderek daha fazla dolarken, refleks de daha sık ve daha güçlü olarak ortaya çıkar.

İşeme refleksi yeterince güçlü olduğunda, *pudendal sinir* aracılığı ile *dış sfinkteri* inhibe edecek başka bir reflekse sebep olur. Bu inhibisyon, beynin sfinktere gönderdiği istemli kasıcı sinyallerden daha güçlü ise idrar yapma gerçekleşir. Eğer değilse mesane daha fazla dolup daha güçlü refleks oluşuncaya kadar işeme gerçekleşmez.

İşemenin Beyin Tarafından Kolaylaştırılması veya Baskılanması

İşeme refleksi tamamen otonomik bir medulla spinalis refleksidir, fakat beyindeki merkezler tarafından kolaylaştırılabilir veya baskılanabilir. Bu merkezler (1) *beyin sapında başlıca ponsta yer alan güçlü kolaylaştırıcı ve baskılayıcı merkezler* ve (2) *beyin korteksinde yerleşmiş* aslında *baskılayıcı fakat eksitatör de olabilen pekçok merkezden* oluşur.

İşemenin esas nedeni idrar yapma refleksidir, fakat üst merkezler işeme üzerine aşağıda gösterilen son kontrollerini uygularlar.

1. İdrar yapma arzu edilinceye kadar üst merkezler refleksi inhibe etmeye devam ederler.
2. Uygun zaman ortaya çıkıncaya kadar işeme refleksi ortaya çıksa bile üst merkezler dış mesane sfinkterine devamlı tonik kasılmalar göndererek idrar yapmayı engeller.
3. İdrar yapmak için zaman uygun ise, kortikal merkezler sakral işeme merkezlerini kolaylaştırabilir ve aynı zamanda dış üriner sfinkteri inhibe ederler ve böylece işeme gerçekleşir.

İstemli işeme genellikle aşağıdaki şekilde başlatılır: Kişi önce istemli olarak karın kaslarını kasar, mesane içindeki basıncı artırır ve arka üretra ve mesane boynuna basınç altında fazla idrar girmesini sağlar, böylece bu bölgelerin duvar gerimi artar. Bu gerim artışı gerim reseptörlerini uyararak işeme refleksini başlatır ve eşzamanlı olarak dış üretra sfinkteri baskılanır. Genellikle bütün idrar boşaltılır, nadiren 5 –10 mililitreden fazla idrar mesanede kalır.

İşeme Bozuklukları

Duysal Sinir Liflerinin Hasarına Bağlı Atonik Kese. Eğer medulla spinalise giden duysal sinir liflerinde hasar varsa mesaneden başlayan gerim sinyallerinin medulla spi-

nalis nakledilmesi engellendiğinden işeme refleksi kasılması ortaya çıkmaz. Bu olduğu zaman medulla spinalisten mesaneye gelen eferent liflerin ve beyin içindeki sinirsel bağlantıların sağlam olmasına karşın kişi mesane kontrolünü yitirir. Düzenli olarak boşaltmak yerine mesane kapasitesini aşacak kadar dolar ve zaman zaman taşan birkaç damla idrar üretra aracılığı ile atılır. Buna *taşma sonucu idrarı tutamama* denir.

Atonik kesenin yaygın nedeni sakral bölgede hasar yapan medulla spinalis yaralanmalarıdır. Bazı hastalıklar medulla spinalise giren arka kök sinir liflerinde hasar yaparlar. Örneğin, sifiliz arka kök sinir lifleri çevresinde daraltıcı fibrozis yaparak onları tahrip eder. Bu duruma *tabes dorsalis* denir. *Tabetik mesane* denilen durum ile sonuçlanır.

Sakral Bölgenin Üstünden Medulla Spinalis Yaralanmalarının Neden Olduğu Otomatik Mesane. Eğer medulla spinalis, sakral bölgenin üstünden hasarlanırsa fakat medulla spinalis segmenti hala sağlam ise, tipik işeme refleksi devam edebilir. Ancak beyin tarafından kontrol edilmez. Medulla spinalis hasarlanmasından sonraki ilk birkaç gün ile birkaç hafta esnasında beyin sapı ve beyinden gelen kolaylaştırıcı uyaranların ani kaybından kaynaklanan, "spinal şok" nedeniyle işeme refleksi baskılanır. Eğer idrar mesaneye konan sonda aracılığı ile düzenli olarak boşaltılır ve fazla gerilmeye bağlı mesane hasarı önlenirse, tipik refleks geri dönünceye kadar refleksin uyarılabilirliği giderek artar ve düzenli tekrarlayan fakat önceden uyarı vermeyen mesane boşalmaları ortaya çıkar.

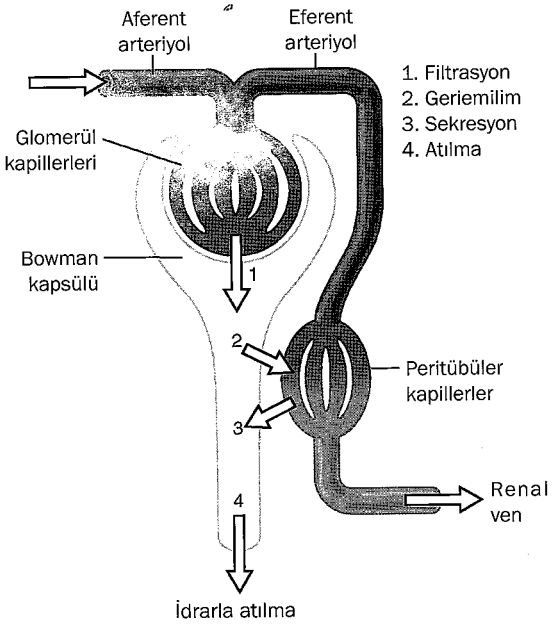
Bazı hastalar bu koşullarda bile genital bölge derilerini (kaşıma veya çimdikleme) uyarıp idrar yapma refleksi oluşturarak idrar yapmalarını kontrol edebilirler.

Beyin Kaynaklı İnhibitör Sinyallerin Yokluğuna Bağlı Baskılanmamış Nörojenik Mesane. İdrar yapma bozukluklarından bir diğeri baskılanmamış ve sık ve kısmen kontrolsüz işeme ile sonuçlanan nörojenik mesane durumudur. Bu durum medulla spinalis veya beyin sapının kısmi hasarına bağlı inhibitör sinyallerin kesilmesinden kaynaklanır. Kolaylaştırıcı sinyaller devamlı olarak medulla spinalis boyunca aşağıya akarak sakral merkezleri o şekilde uyarır ki çok az idrar bile kontrol edilemeyen bir işeme refleksi yaratır, böylece işeme sık olarak uyarılır.

Glomerüler Filtrasyon, Tübüler Geriemilim ve Tübüler Sekresyon Sonucu İdrar Oluşumu

Şekil 26-8'de görüldüğü gibi değişik maddelerin idrarla atılma hızı böbrekte üç işlemin toplamıdır: (1) Glomerüler filtrasyon, (2) maddelerin böbrek tübüllerinden kana geriemilimi ve (3) kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilir:

İdrarla atılma hızı = Filtrasyon hızı
-Geriemilim hızı + Sekresyon hızı



Atım = Filtrasyon - Geriemilim + Sekresyon

ŞEKİL 26-8

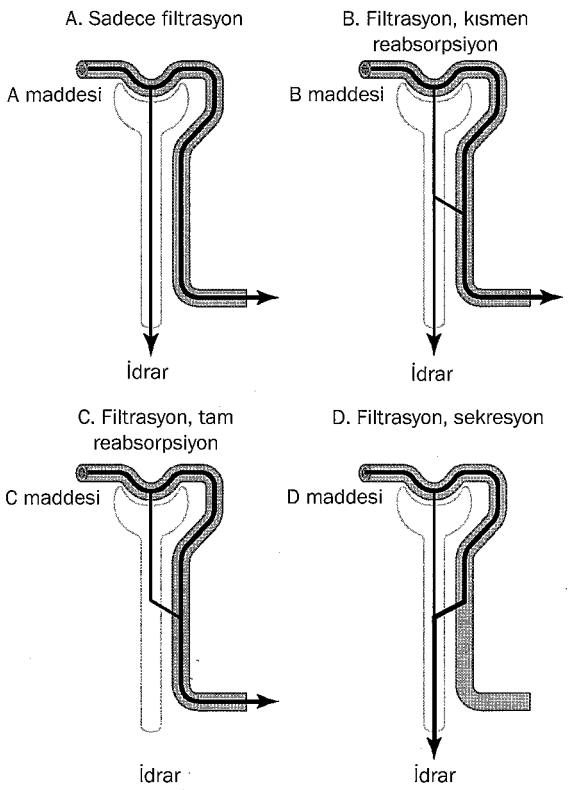
Böbrekte idrarın bileşimini belirleyen ana işlemler. Bir maddenin idrarla atılma hızı, o maddenin filtre edilme hızından, geriemilim hızının çıkarılması ve peritübüler kapiller kandan tübül içine salgılanma hızının eklenmesine eşittir.

İdrar oluşumu, proteinsiz fazla miktarda sıvının glomerüler kapillerden Bowman kapsülü içine filtrasyonu ile başlar. Proteinler hariç plazmadaki maddelerin çoğu serbestçe Bowman kapsülü içine filtre olduğu için, Bowman kapsülü içindeki glomerüler filtratta, bu maddelerin konsantrasyonları plazmanınkine eşittir. Filtre olan sıvı Bowman kapsülünü terkedip tübüller boyunca ilerlerken içindeki özgül çözünmüş maddelerin ve suyun geriemilerek kana geçmesi veya diğer maddelerin peritübüler kapillerden tübül içine sekresyonu nedeni ile değişikliğe uğrar.

Şekil 26-9, dört hipotetik maddeyi böbreklerin işleme şeklini göstermektedir. A maddesi glomerüllerden serbestçe filtre olur, fakat tübüllerden ne geriemilir ne de sekrete edilir. Bu nedenle A maddesinin atılma hızı filtre edildiği hıza eşittir. Vücutta kreatinin gibi bazı yıkım ürünleri böbreklerde bu şekilde işlem görür yani filtre edilen miktarın hepsi atılır.

B maddesi serbestçe filtre edilir, fakat aynı zamanda tübülden kısmen kana geriemilir. Bu nedenle, B maddesinin idrarla atılma hızı glomerüler kapillerden filtrasyon hızından daha azdır. Bu durumda atılma hızı, filtrasyon hızından geriemilim hızının çıkarılması ile hesaplanır. Vücuttaki birçok elektrolit bu atılma şekli için tipik birer örnektir.

C maddesi glomerüler kapillerden serbestçe filtre edilir, fakat bütün filtre edilen miktar tübüllerden kana



ŞEKİL 26-9

Dört hipotetik maddenin böbrekler tarafından işlenmesi. A panelindeki madde serbestçe filtre edilir fakat geriemilmez. B panelindeki madde serbestçe filtre edilir fakat filtre olan yükün bir kısmı tübüllerden kana geriemilir. Panel C'deki madde tübülden serbestçe filtre olur fakat filtre olan maddenin hepsi tübülden kana geriemildiği için idrarla atılmaz. D panelindeki madde serbestçe filtre olur ve geriemilmez fakat peritübüler kapillerden böbrek tübüllerine sekrete edilir.

geriemildiği için idrarla atılmaz. Bu durum kandaki amino asitler, glikoz gibi bazı besin maddelerinde görülür ve onların vücut sıvılarında korunmasına olanak sağlar.

D maddesi serbestçe glomerüler kapillerden filtre edilir ve geriemilmez, fakat ek olarak peritübüler kapiller kandan böbrek tübülü içine sekrete edilir. Bu durum sıklıkla organik asitlerin ve bazların atılmasında gözlenir. Böylece bu maddelerin kandan kolayca uzaklaştırılmasına ve idrarla fazla miktarda atılmasına olanak sağlanır. Bu durumda, atılma hızı, filtrasyon hızına sekresyon hızının ilavesi ile hesaplanır.

Plazmadaki her maddenin atımı için, filtrasyon, geriemilim ve sekresyonun sonucu özel bir hız karışımı ortaya çıkar. Bir maddenin idrarla atılma hızı bu üç ana böbrek fonksiyonunun hızlarına bağlıdır.

Farklı Maddelerin Filtrasyon, Geriemilim ve Sekresyonu

Genelde idrar oluşumunda tübüler geriemilim miktar olarak tübüler sekresyondan daha önemlidir, fakat potasyum, hidrojen iyonları ve diğer birkaç maddenin idrarla atılan miktarlarının tayininde sekresyon önemli rol oynar. Kandan temizlenmesi gereken maddelerin çoğu, özellikle üre, kreatinin, ürik asit, üratlar gibi metabolizma son ürünleri, çok az geriemilirler ve bundan dolayı idrarla fazla miktarda atılırlar. Bazı yabancı maddeler ve ilaçlar çok az geriemilir, ayrıca kandan tübül içine salgılanırlar, böylece atılma hızları yükseltilir. Diğer taraftan sodyum, klorür ve bikarbonat iyonları gibi elektrolitler fazla miktarda geriemilirler ve bu nedenle idrarda sadece küçük miktarlarda görülürler. Amino asitler, glikoz gibi bazı besin maddeleri tübülden tamamen geriemilirler ve glomerüler kapillerden fazla miktarlarda filtre olsalar bile idrarda bulunmazlar.

Bu işlemlerin her biri -glomerüler filtrasyon, tübüler geriemilim ve tübüler sekresyon- vücudun gereksinimine göre düzenlenir. Örneğin, vücutta fazla sodyum olduğu zaman sodyum filtrasyon hızı artar ve idrarla atılan sodyum miktarı da artarak, filtre edilen sodyumun az bir kısmı geriemilir. Maddelerin çoğunun filtrasyon ve geriemilim hızları atılma hızlarından büyük oranda fazladır. Bu nedenle filtrasyon veya geriemilimde çok küçük bir değişiklik böbrekten atılmada büyük değişikliklere yol açabilir. Örneğin, eğer tübüler geriemilimin sabit kaldığını düşünürsek, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) sadece %10'luk bir artış (180'den 198 litre/gün'e artış) idrar hacmini 13 kat (1,5'tan 19,5 litre/gün'e artış) artırır. Gerçekte glomerüler filtrasyon ve tübüler geriemilim, atılmada gerekli değişikliği sağlamak üzere genellikle birbiri ile uyumlu davranış gösterirler.

Neden Böbreklerde Fazla Miktarda Solüt Filtre Edilir ve Sonra Önemli Kısmı Geriemilir? İnsan, böyle fazla miktarda su ve solütün önce filtre edilip sonra bu maddelerin önemli kısmının geriemilmesinin mantığını merak edebilir. Yüksek GFR'nin avantajlarından biri, atılmaları temel olarak glomerüler filtrasyona bağlı olan metabolik atıkların, böbrekler tarafından çabuk bir şekilde vücuttan uzaklaştırılmasına olanak sağlamasıdır. Metabolik atıkların pek çoğu tübüllerden pek az geriemilir ve bundan dolayı vücuttan etkin bir şekilde uzaklaştırılmaları GFR'nin yüksekliğine bağlıdır.

Yüksek GFR'nin ikinci üstünlüğü vücut sıvılarının her gün defalarca filtre olmasına ve böbrekler tarafından işleme tabi tutulmasına olanak sağlamasıdır. Bütün plazma hacminin sadece 3 litre, oysa GFR'nın 180 litre/gün olması bütün plazmanın her gün böbrekler tarafından 60 kez işleme tabi tutulduğu ve filtre edildiği anlamına gelir. Bu yüksek GFR, böbreklere vücut sıvılarının hacmini ve bileşimini kesin ve çabuk bir şekilde kontrol olanağı verir.

Glomerüler Filtrasyon – İdrar Oluşumunda İlk Basamak

Glomerüler Filtratın Bileşimi

İdrar oluşumu, fazla miktarda sıvının glomerül kapillerlerinden Bowman kapsülüne filtrasyonu ile başlar. Kapillerlerin pek çoğu gibi, glomerüler kapillerler de proteinlere oldukça geçirimsizdir, bundan dolayı glomerüler filtrat denilen filtrasyon sıvısı esas olarak protein ve eritrosit dahil hücresel elemanları içermez.

Tuzlar organik moleküller dahil, plazmanın yapısındaki diğer maddelerin konsantrasyonu, plazma ve glomerüler filtratta aynıdır. Kalsiyum ve yağ asitleri gibi bazı küçük molekül ağırlıklı maddeler kısmen proteinlere bağlı oldukları için serbestçe filtre edilemediklerinden bu genellemenin dışındadır. Hemen hemen plazma kalsiyumunun yarısı ve plazma yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlıdır ve bu bağlı kısımlar glomerüler kapillerlerden filtre olmaz.

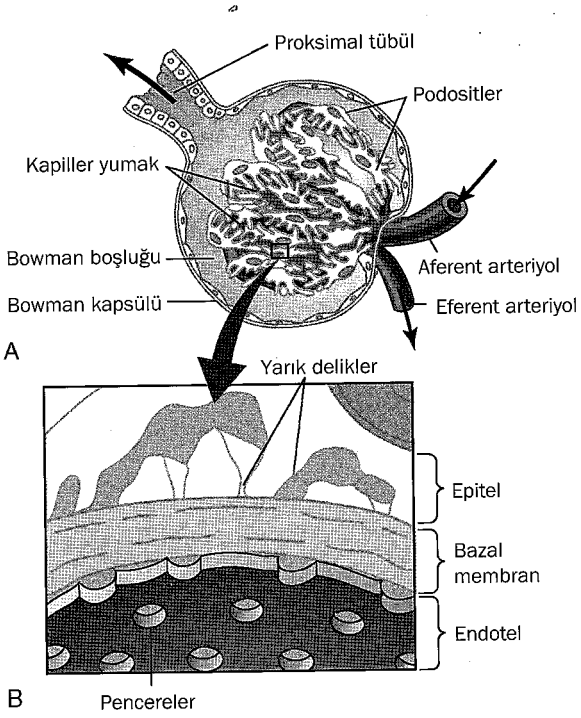
GFR, Böbrek Plazma Akımının Yaklaşık Yüzde 20'si Kadardır

Diğer kapillerlerde olduğu gibi GFR de (1) kapiller membrana etki eden kolloid ozmotik basınç ve hidrostatik basınç arasındaki denge ve (2) kapillerin filtrasyon yapan yüzey ve geçirgenliğinin ölçütü olan kapiller filtrasyon katsayısı (K_f) tarafından tayin edilir. Yüksek hidrostatik basınç ve büyük K_f değeri nedeni ile glomerüler kapillerler diğer birçok kapillerden çok daha yüksek filtrasyon hızına sahiptir. Normal yetişkin bir insanda GFR ortalama 125 ml/dak veya 180 litre/gün'dür. Böbrek plazma akımının filtre edilen kısmı (filtrasyon fraksiyonu) 0,2 civarındadır. Bu da böbreğe gelen plazmanın %20'sinin glomerül kapillerleri tarafından filtre edildiğini gösterir. Filtrasyon fraksiyonu aşağıdaki şekilde hesaplanır:

Filtrasyon fraksiyonu = GFR/Böbrek plazma akımı

Glomerül Kapiller Membranı

Glomerül kapiller membranı, diğer kapiller membranlara benzerdir, sadece genelde iki yerine, üç büyük tabaka vardır: (1) kapiller *endoteli*, (2) *bazal membran* ve (3) kapiller bazal membranın dış yüzeyini çevreleyen *epitelyal hücre (podosit)* tabakası. (Şekil 26-10). Bu tabakalar birlikte filtrasyon bariyerini oluşturur ve üç katmana rağmen normal kapillerlerden birkaç yüz kez daha fazla madde ve suyu filtre eder. Bu yüksek filtrasyon hızına karşın glomerül kapiller membranı normalde plazma proteinlerinin çıkışını engeller.



ŞEKİL 26-10

A, Glomerüler kapillerlerinin ince yapısı B; Glomerül kapiller membranı kesiti ve ana bileşenleri: Kapiller endoteli, bazal membran ve epitel (podositler).

Glomerül kapiller membranından yüksek filtrasyon hızı kısmen membranın kendine has özelliklerine bağlıdır. Kapiller *endoteli,* karaciğerde bulunan pencereli kapillerlere benzer şekilde, *pencere (fenestra)* denen binlerce küçük oyuk ile delinmiştir. Pencerelerin oldukça geniş olmasına karşın, endotel hücrelerinin negatif yük bakımından zengin olmaları proteinlerin geçişini engeller.

Endoteli *bazal membran* çevreler. Arasından su ve küçük solütlerin geçebileceği genişlikte mesafe bulunan kollajen ve proteoglikan fibril ağından yapıldığı için bol miktarda su ve küçük maddeleri filtre edebilir. Bazal membranın plazma proteinlerinin geçişini etkin bir şekilde önlemesinin sebebi, kısmen, proteoglikanların güçlü negatif elektrik yüküne sahip olmalarıdır.

Glomerül membranının son kısmı glomerülün dış yüzeyini döşeyen epitel hücreleridir. Bu hücreler kesintisiz değildir kapillerlerin dış yüzeyini çevreleyen ayak şeklinde çıkıntılar (podositler) vardır. (Şekil 26-10'a bakınız). Bu ayaksı çıkıntılar glomerüler filtratın geçtiği dar, *yarık delik* denilen aralıklar ile birbirinden ayrılmıştır. Elektriksel olarak negatif yüke sahip epitel hücreleri de plazma proteinlerinin filtrasyonuna ayrıca bir kısıtlama getirir. Böylece glomerüler kapiller duvarın bütün tabakaları plazma proteinlerinin filtrasyonuna karşı bir bariyer oluşturur.

TABLO 26-1

Maddelerin Glomerülden Filtre Edilebilirlikleri Molekül Ağırlıklarına Bağlıdır

Madde	Molekül Ağırlığı	Filtre Edilebilirliği
Su	18	1,0
Sodyum	23	1,0
Glikoz	180	1,0
İnülin	5.500	1,0
Miyoglobin	17.000	0,75
Albümin	69.000	0,005

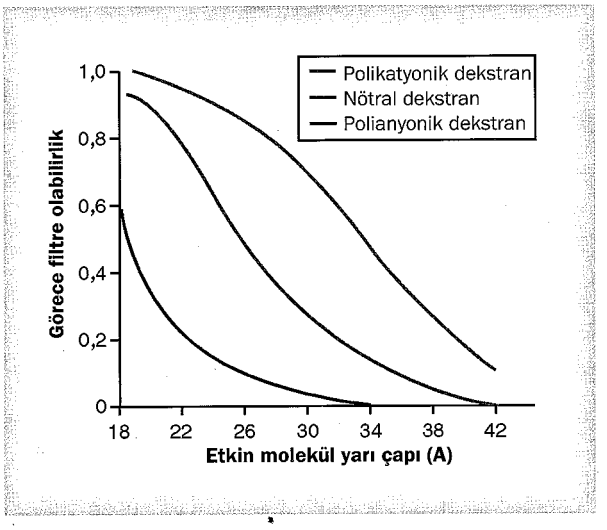
Maddelerin Filtre Olabilirliği Onların Büyüklükleri İle Ters İlişkilidir. Birçok kapillere göre glomerül kapiller membranı daha kalındır fakat çok daha fazla porlu olduğundan suyu yüksek hızda filtre eder. Filtrasyon hızının yüksek olmasına karşın, glomerüler filtrasyon bariyeri elektrik yüklerine ve büyüklüklerine göre, hangi molekülün filtre edileceğinin belirlenmesinde seçici davranır.

Tablo 26-1'de değişik moleküllerin büyüklüğünün, filtre olabilirliğine etkisinin listesi verilmiştir. Bir maddenin filtre olabilirliği 1,0 ise, o madde, su gibi serbestçe filtrasyona uğrar demektir, filtre olabilirliğin 0,75 olması ise bir maddenin suyun geçiş hızının %75'i oranda filtre olduğu anlamını taşır. Sodyum gibi elektrolitler ve glikoz gibi küçük organik bileşiklerin serbestçe filtre edildikleri hatırlanmalıdır. Moleküllerin molekül ağırlığı albümininkine yaklaşırken filtre olabilirlikleri de hızla azalarak sıfıra yaklaşır.

Negatif Yüklü Büyük Moleküller Aynı Büyüklükteki Pozitif Yüklü Moleküllere Oranla Daha Zor Filtre Olurlar. Plazma proteinlerinden albüminin molekül çapı sadece 6 nm civarındadır, halbuki glomerüler membranın porlarının 8 nm (80 angstrom) civarında olduğu düşünülür. Albüminin negatif yükü ve bazal membran proteoglikanlarının negatif yüklerinin sebep olduğu elektrostatik itme nedeni ile albüminin filtrasyonu kısıtlanmıştır.

Şekil 26-11 farklı molekül ağırlığındaki dekstranların glomerülden filtrasyonuna elektrik yükünün nasıl etki ettiğini göstermektedir. Dekstranlar nötral, negatif veya pozitif yüklü olarak üretilebilen polisakkaritlerdir. Herhangi bir molekül çapına sahip pozitif yüklü moleküllerin negatif yüklü olanlara göre daha kolay filtre edildiklerine dikkat ediniz. Aynı molekül ağırlığına sahip nötral dekstran, pozitif yüklü olandan daha kolay filtre olur. Filtre olabilirlikteki bu farklılıkların sebebi, normalde net negatif yüke sahip plazma proteinlerine negatif yüklü bazal membran ve podositlerin önemli sınırlama getirmesidir.

Bazı böbrek hastalıklarında böbrekte farkedilir bir histolojik değişiklik olmadan önce bazal membranın negatif yükü kaybolur. *Minimal değişiklik nefropatisi* adı verilen bu durumda bazal membrandaki negatif yüklerin kaybı sonucu, bazı düşük molekül ağırlıklı proteinler, özellikle albümin filtre edilir ve idrara çıkar. Bu duruma *proteinüri* veya *albüminüri* adı verilir.



ŞEKİL 26-11

Glomerül kapillerlerinden dekstranın filtre olabilirliğine elektriksel yükün ve molekül büyüklüğünün etkisi. 1,0 değeri maddenin su kadar serbestçe filtre olduğunu, 0 değeri filtre olamadığını gösterir. Dekstranlar nötral, negatif yüklü veya pozitif yüklü olarak değişebilen molekül büyüklüğünde üretilebilen polisakkaritlerdir.

Glomerüler Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler

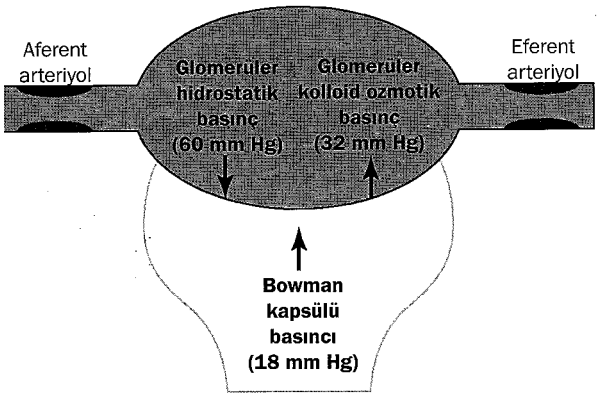
GFR (1) net filtrasyon basıncını veren, glomerüler membrana etki eden hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçların toplamı ve (2) glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı K_f tarafından belirlenir. Matematiksel olarak, GFR, K_f katsayısı ve net filtrasyon basıncının çarpımına eşittir şeklinde ifade edilir.

$$GFR = K_f \times \text{Net filtrasyon basıncı}$$

Net filtrasyon basıncı, glomerüler kapillerlerden filtrasyonu kolaylaştıran veya engelleyen kolloid ozmotik ve hidrostatik basınçların toplamını verir (Şekil 26-12). Bu kuvvetlere (1) filtrasyonu teşvik eden glomerül kapiller içindeki hidrostatik basınç (glomerüler hidrostatik basınç (P_G), (2) kapillerin dışındaki filtrasyonu engelleyen Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç (P_B), (3) filtrasyona karşı duran glomerüler kapiller plazma proteinlerinin kolloid ozmotik basıncı (π_G) ve (4) Bowman kapsülü içindeki proteinlerin, filtrasyonu kolaylaştıran, kolloid ozmotik basıncı (π_B) dahildir. Normal koşullar altında glomerüler filtrattaki proteinlerin konsantrasyonu o denli düşüktür ki Bowman kapsülü içindeki sıvının kolloid ozmotik basıncı sıfır olarak kabul edilir. Bu nedenle GFR,

$$GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

şeklinde ifade edilebilir.



Net filtrasyon basıncı (10 mm Hg)	=	Glomerüler hidrostatik basınç (60 mm Hg)	-	Bowman kapsülü basıncı (18 mm Hg)	-	Glomerüler onkotik basınç (32 mm Hg)

ŞEKİL 26-12

Glomerüler kapillerlerden filtrasyona sebep olan kuvvetlerin özeti. Gösterilen değerler sağlıklı insanlar için hesaplanmıştır.

Her ne kadar insanlarda GFR'nin normal belirleyicileri doğrudan ölçülmemişse de köpek ve sıçan gibi hayvanlarda tayin edilmiştir. Hayvanlardan elde edilen bu sonuçlar temel alınarak insanlarda filtrasyonu sağlayan veya ona engel olan kuvvetlerin yaklaşık normal değerlerinin aşağıdaki gibi olduğuna inanılmaktadır (Şekil 26-12'ye bakınız).

Filtrasyonu Kolaylaştıran Kuvvetler (mm Hg)

Glomerüler hidrostatik basınç	60
Bowman kapsülünün kolloid ozmotik basıncı	0

Filtrasyona Engel Olan Kuvvetler (mm Hg)

Bowman kapsülü hidrostatik basıncı	18
Glomerüler kapiller kolloid ozmotik basınç	32

Net filtrasyon basıncı = 60 - 18 - 32 = + 10 mm Hg

Bu değerlerin bazıları farklı fizyolojik koşullarda belirgin şekilde değişebilirken diğerleri aşağıda tartışıldığı gibi, özellikle hastalık hallerinde değişir.

Glomerüler Kapiller Filtrasyon Katsayısının (K_f) Artması GFR'yi Artırır

K_f, glomerüler kapillerlerin sıvı iletkenliğini ve yüzey alanı genişliğini gösteren bir ölçümdür. K_f doğrudan ölçülemez, ancak glomerüler filtrasyonun net filtrasyon basıncına bölünmesi ile deneysel olarak hesaplanabilir:

$$K_f = GFR / \text{Net filtrasyon basıncı}$$

Her iki böbrek için toplam GFR yaklaşık 125 ml/dakika ve net filtrasyon basıncı 10 mm Hg olduğu için K_f yaklaşık 12,5 ml/dakika/mm Hg olarak hesaplanır. K_f böbreğin 100 gramı başına ifade edildiği zaman ortalama 4,2 ml/dakika/mm Hg/100 gr böbrek ağırlığı değeri elde edilir ki bu değer vücudun diğer bölgelerindeki kapiller sistemlerin çoğunun K_f değerinden 400 kez daha fazladır. Ortalama K_f vücudun diğer bütün dokularında 100 gram başına sadece 0,01 ml/dakika/mm Hg'dır. Glomerüler kapillerdeki bu yüksek K_f, glomerülün sıvı filtrasyon hızının fazla olmasına çok büyük oranda katkıda bulunur.

K_f'nin artması GFR'yi artırırken, azalmış K_f GFR'yi azaltır. Ancak K_f değişiklikleri, GFR'nin günden güne düzenlenmesinde olasılıkla temel bir mekanizma değildir. Fakat bazı hastalıklar fonksiyon gören glomerül kapiller sayısını azaltarak filtrasyon yüzey genişliğini azaltır veya glomerüler kapiller membran kalınlığını artırarak ve sıvı geçirgenliğini azaltarak K_f'i azaltır. Örneğin, kronik kontrolsüz hipertansiyon ve diyabetes mellitusta glomerüler kapiller membran kalınlığı artar, K_f değeri giderek azalır ve sonunda kapillerlerde o denli şiddetli hasar olur ki kapiller fonksiyonunda tamamen veya ciddi kayıp görülür.

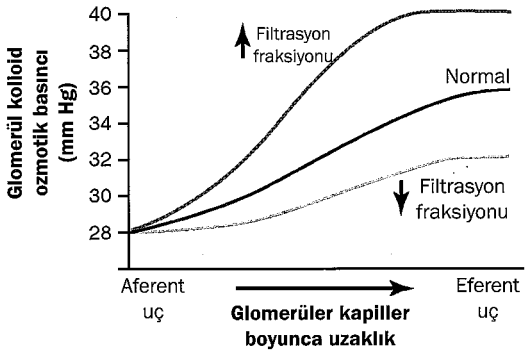
Bowman Kapsülünde Hidrostatik Basıncın Artması GFR'yi Azaltır

Bowman kapsülü ve proksimal tübülün farklı noktalarında, mikropipet kullanılarak yapılan doğrudan hidrostatik basınç ölçümleri, normal koşullarda insanlarda Bowman kapsülü basıncının, 18 mm Hg kadar olduğunu düşündürmektedir. Bowman kapsülü içinde hidrostatik basınç artması GFR'yi azaltır, halbuki bu basıncın azalması ile GFR artar. Ancak Bowman kapsülündeki basınç değişiklikleri GFR'nin düzenlenmesinde temel etmen değildir.

İdrar yolları tıkanıklığı ile ilişkili bazı patolojik koşullarda, Bowman kapsül basıncı artarak GFR'de önemli ölçüde azalmaya yol açabilir. Örneğin, kalsiyum veya ürik asit çökelmesi, üriner sistemde sıklıkla üreterde yerleşen taş oluşumuna yol açar, böylece idrarın üriner sistemde akışını tıkayarak Bowman kapsülü içinde basıncı yükseltir. Bu durum, GFR'yi azaltır ve eğer tıkanıklık açılmazsa giderek böbrek hasarı, hatta kaybı olur.

Glomerüler Kapiller Kolloid Ozmotik Basıncının Artması GFR'yi Azaltır

Kan, aferent arteriyolden glomerüler kapiller yolu ile eferent arteriyollere geçerken plazma protein konsantrasyonunda %20 civarında artış olur (Şekil 26-13). Bu artışın nedeni kapillerlerde sıvının yaklaşık beşte birinin Bowman kapsülü içine filtre olması, böylece filtre olmayan plazma proteinlerinin yoğunlaşmasıdır. Glomerüler kapillerlere giren plazmanın normal kolloid ozmotik ba-



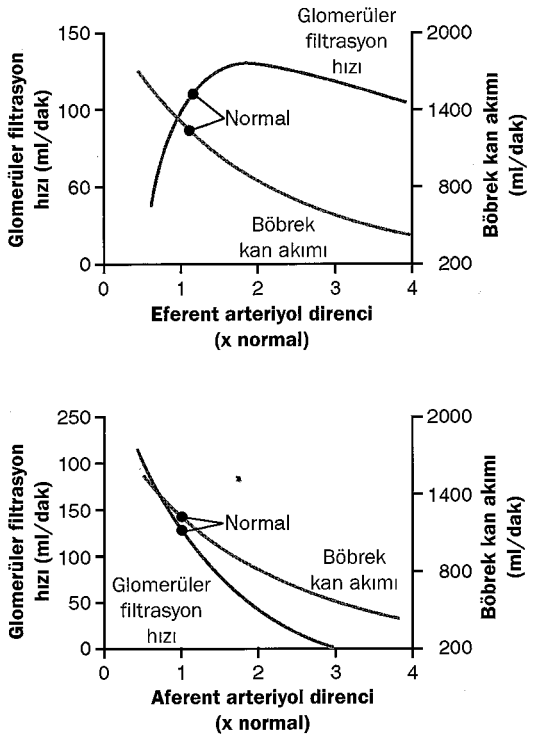
ŞEKİL 26-13

Glomerüler kapiller boyunca akan plazmadaki kolloid ozmotik basınç artışı. Normal olarak glomerüler kapillerlerde sıvının beşte biri Bowman kapsülü içine filtre olur, filtre olamayan proteinler yoğunlaşır. Filtrasyon fraksiyonunda artış (GFR/böbrek plazma akımı) glomerüler kapiller boyunca plazma kolloid ozmotik basınç hızında artış yaparken filtrasyon fraksiyonunda azalış aksi etki gösterir.

sıncının 28 mm Hg olduğu varsayılırsa, kan, kapillerin eferent arteriyol ucuna ulaştığı zaman bu değer 36 mm Hg' ya yükselir. Bundan dolayı glomerüler kapiller plazma proteinlerinin ortalama kolloid ozmotik basıncı 28 ile 36 mm Hg'nin ortalarında veya 32 mm Hg kadardır.

Glomerüler kapiller kolloid ozmotik basıncı böylece iki faktör tarafından belirlenir: (1) arteryel plazma kolloid ozmotik basıncı ve (2) glomerül kapillerlerinden filtre olan plazma fraksiyonu (filtrasyon fraksiyonu). Arteryel plazma kolloid ozmotik basıncının artması glomerüler kapiller kolloid ozmotik basıncını artırır; bu da GFR'yi azaltır.

Filtrasyon fraksiyonunun artması da plazma proteinlerini konsantre eder ve glomerüler kolloid ozmotik basıncı artırır (Şekil 26-13'e bakınız). Filtrasyon fraksiyonu, GFR/böbrek plazma akımı olarak tanımlandığı için, filtrasyon fraksiyonu ya GFR'nin artması ile veya böbrek plazma akımının azalması ile artırılabilir. Örneğin, böbrek plazma akımında GFR'de başlangıçta değişme olmaksızın bir azalış, filtrasyon fraksiyonunda artışa neden olacak, bu da glomerüler kapiller kolloid ozmotik basıncı yükselterek GFR'de düşmeye yol açacaktır. Bu sebeple böbrek plazma akımındaki değişiklik, glomerüler hidrostatik basınç değişikliğinden bağımsız olarak GFR'yi etkileyebilir. Renal kan akımı artışı ile başlangıçta daha az plazma fraksiyonu glomerüler kapiller dışına filtre edilir ve glomerüler kapiller kolloid ozmotik basınçta daha yavaş artışa neden olarak GFR üzerinde daha az baskılayıcı etki gösterir. *Bunun sonucu olarak, sabit bir glomerüler hidrostatik basınçta bile, glomerül içine daha hızlı kan akımı GFR'de artışa yol açar ve glomerüle daha yavaş hızda kan akımı GFR'de azalmaya neden olur.*



ŞEKİL 26-14

Glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı üzerine aferent ve eferent arteriyol direnç değişikliklerinin etkisi.

Glomerüler Kapiller Hidrostatik Basıncın Artması GFR'yi Artırır

Glomerüler kapiller hidrostatik basınç normal koşullarda 60 mm Hg olarak hesaplanmıştır. Glomerüler hidrostatik basınç değişiklikleri GFR'nin fizyolojik düzenlenmesinde temel rol oynar. Glomerüler hidrostatik basıncın artması GFR'yi artırır, glomerüler hidrostatik basınçta azalma GFR'yi azaltır.

Glomerüler hidrostatik basıncı, her biri fizyolojik kontrol altında olan üç değişken tayin eder. (1) *arter basıncı*, (2) *aferent arteriyol direnci* ve (3) *eferent arteriyol direnci.*

Arteryel basınç artışı glomerüler hidrostatik basınçta yükselmeye yol açarak GFR'yi artırır. (Ancak aşağıda tartışıldığı gibi bu etki, kan basıncı dalgalanmalar gösterirken glomerüler basıncı oldukça sabit tutan otoregülatör mekanizmalar ile tamponlanır.)

Aferent arteriyolde direnç artışı glomerüler hid- rostatik basıncı ve GFR'yi azaltır. Aksine aferent arteriyol genişlemesi, hem glomerüler hidrostatik basıncı, hem de GFR'yi artırır (Şekil 26-14).

Eferent arteriyollerin daralması glomerüler kapillerden kanın çıkışına karşı direnci artırır. Bu durum glomerüler kapiller hidrostatik basıncı artırır ve eferent arteriyol direnci yüksek kaldığı sürece böbrek kan akımı çok fazla azalmaz, GFR hafifçe artar (Bakınız Şekil 26-14). Ancak, eferent arteriyol daralması aynı zamanda böbrek kan akımını da azalttığından, eferent arteriyol direnci artarken filtrasyon fraksiyonu ve glomerüler kolloid ozmotik basınç artar. Bu durumda, eğer eferent arteriyoldeki daralma fazlaysa (normalin 3 katı kadar artmışsa) kolloid ozmotik basınçtaki artış, eferent arteriyol daralmasının neden olduğu glomerüler kapiller hidrostatik basınçtaki artışı aşar. Bu ortaya çıktığı zaman filtrasyonu sağlayan *net kuvvet* gerçekte azalarak GFR de bir azalmaya sebep olur.

Böylece eferent arteriyol daralması GFR üzerine bifazik bir etkiye sahiptir. Orta dereceli daralmada GFR'de hafif bir artış vardır fakat şiddetli daralmada GFR azalır. Şiddetli daralmada GFR'deki azalmanın esas nedeni şu şekilde açıklanabilir: Eferent daralma arttığı ve plazma protein konsantrasyonu yükseldiğinde Donnan etkisine bağlı olarak kolloid ozmotik basınçta doğrusal olmayan bir artış olur. Daha yüksek protein konsantrasyonu, kolloid ozmotik basıncı daha hızlı yükseltir, çünkü Bölüm 16'da tartışıldığı gibi, plazma proteinlerine bağlı iyonların karşılıklı etkileşimi de ozmotik bir etki gösterir.

Özetle aferent arteriyollerin daralması daima GFR'yi azaltır. Oysa eferent arteriyol daralmasının etkisi daralmanın şiddetine bağlıdır, orta şiddetteki daralma GFR'yi yükseltir, fakat şiddetli eferent arteriyol daralması (dirençte 3 katından daha fazla artış) GFR'de azalmaya yol açar.

Tablo 26-2'de GFR'yi azaltan faktörler özetlenmiştir.

TABLO 26-2

Glomerüler Filtrasyon Hızını Azaltabilen Faktörler

Fiziksel Belirleyiciler*	Fizyolojik/Fizyopatolojik Nedenler
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow$ GFR	Böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow$ GFR	Üriner sistem tıkanması (örn. böbrek taşı)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow$ GFR	Renal kan akımında azalma, plazma proteinlerinde artma
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow$ GFR	
• $\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$	Arteryel kan basıncında düşme (otoregülasyon nedeniyle küçük bir etkiye sahip)
• $\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	Anjiyotensin II azalması (Anjiyotensin II oluşumunu bloke eden ilaçlar)
• $\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	Sempatik aktivite artışı, vazokonstriktör hormonlar (örn. norepinefrin, endotelin)

*Belirleyicilerde ters yönde değişme genellikle GFR'yi artırır.
Kf: glomerüler filtrasyon katsayısı, PB: Bowman kapsülü hidrostatik basıncı, G: Glomerüler kapiller ozmotik basınç, Ap: Sistemik arteryel basınç, RE: eferent arteriyol direnci, RA: aferent arteriyol direnci.

Böbrek Kan Akımı

Ortalama 70 kg'lık bir insanda her iki böbreğe giden kan miktarı dakikada 1200 ml veya kalp debisinin %22'si kadardır. İki böbreğin birlikte toplam vücut ağırlığının sadece %0,4'ünü oluşturduğu dikkate alındığında diğer organlara göre böbreklerin oldukça fazla kan aldıkları kolaylıkla görülebilir.

Diğer dokularda olduğu gibi, böbrekte de kan akımı besin maddelerini taşır ve metabolik artıkları uzaklaştırır. Ancak böbrek kan akımı böbreğin bu gereksinimlerini karşılaması için gerekenden çok fazladır. Bu fazla kan akımının amacı, vücut sıvı hacimleri ve madde yoğunluklarını tam olarak düzenlemede gereken yüksek glomerüler filtrasyon hızı için yeterli plazmayı sağlamaktır. Beklenebileceği gibi böbrek kan akımını düzenleyen mekanizmalar, GFR kontrol mekanizmaları ve böbreklerin itrah fonksiyonları ile yakından ilişkilidir.

Böbrek Kan Akımı ve Oksijen Tüketimi

Gram başına doku ağırlığı esas alındığında kan akımı beyne göre 7 misli fazla iken böbrekler beynin iki misli oksijen kullanırlar. Böylece böbreklere gelen oksijen metabolik ihtiyaçtan çok fazladır ve arteryel-venöz oksijen farkı diğer pekçok dokununkinden daha azdır.

Böbrekler tarafından kullanılan oksijenin büyük kısmı tübüllerden yapılan aktif sodyum geriemilimi ile ilişkilidir. Eğer böbrek kan akımı ve GFR azalırsa az sodyum filtre olacağından az sodyum geriemilir ve az oksijen harcanır. Bu nedenle oksijen tüketimi GFR ve sodyum filtrasyonu ile yakından ilişkili olan tübüler sodyum geriemilimi ile orantılı şekilde değişir (Şekil 26-15). Eğer glomerüler filtrasyon tamamen durursa, renal sodyum emilimi de durur ve oksijen tüketimi normalin dörtte birine düşer. Geriye kalan oksijen miktarı böbrek hücrelerinin esas metabolik gereksinimlerini yansıtır.

Böbrek Kan Akımını Belirleyen Faktörler

Böbrek kan akımı böbrek damarları arasındaki basınç farkının (böbrek arter ve veni arasındaki hidrostatik basınç farkı) toplam böbrek damar direncine bölünmesi ile tayin edilir.

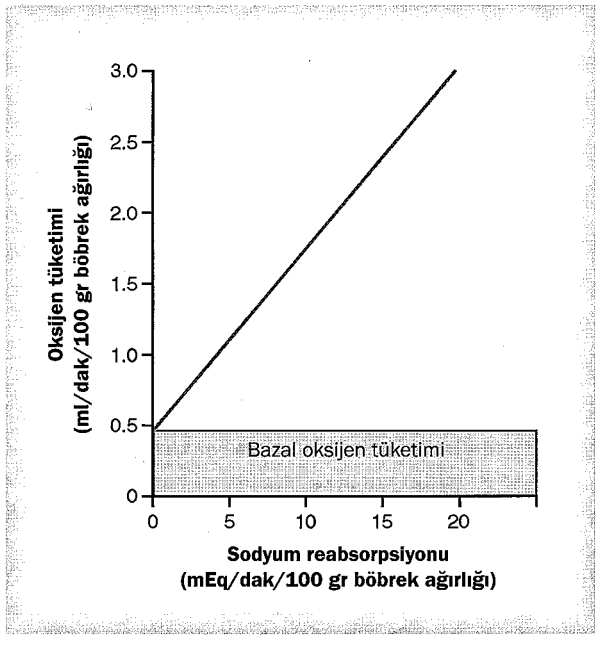
$$\frac{\text{(Böbrek arter basıncı - Böbrek ven basıncı)}}{\text{Toplam böbrek damar direnci}}$$

Böbrek arter basıncı, sistemik arter basıncına yakındır ve böbrek ven basıncı genellikle ortalama 3-4 mm Hg kadardır. Diğer damar yataklarında olduğu gibi böbrekteki toplam damar direnci arterler, arteriyoller, kapillerler ve venler dahil damarların her bir segmentindeki dirençlerin toplamından oluşur (Tablo 26-3).

TABLO 26-3

Normal Böbrek Dolaşımındaki Yaklaşık Basınçlar ve Damar Dirençleri

Damar	Damardaki Basınçlar (mm Hg) Başlangıç	Son	Toplam Böbrek Damar Direncinin Yüzdesi
Renal arter	100	100	~0
İnterlober, arkuat ve interlobuler arterler	~100	85	~16
Aferent arteriyol	85	60	~26
Glomerüler kapillerler	60	59	~1
Eferent arteriyol	59	18	~43
Peritübüler kapillerler	18	8	~10
İnterlober, interlobüler ve arkuat venler	8	4	~4
Renal ven	4	~4	~0



ŞEKİL 26-15

Köpek böbreklerinde sodyum emilimi ve oksijen tüketimi ilişkisi. (Kramer K,Deetjen P: Kan basıncı değişiklikleri esnasında, glomerüler filtrasyon, böbrek kan akımı ve oksijen kullanımı ilişkisi. Pflugers Arch. Physiol. 271:782,1960)

Böbrek damarlarının direncinin çoğu interlobüler arterler, aferent arteriyoller ve eferent arteriyollerden oluşan üç önemli damar segmentine aittir. Bu damarların direnci, aşağıda tartışıldığı gibi, sempatik sinir sistemi, değişik hormonlar ve lokal böbrek içi kontrol mekanizmaları ile kontrol edilir. Eğer böbrek arter ve venin-de basınç sabit kalırsa, böbrekteki damar segmentlerinden herhangi birinde direnç artışı, böbrek kanı akımında azalmaya yol açar, oysa damar direncinde azalma böbrek kan akımını artırır.

Her ne kadar böbrek kan akımı üzerine arteryel basınç değişikliklerinin bazı etkileri varsa da, böbrekler, arter basıncı 80 ile 170 mm Hg sınırları arasında değişirken böbrek kan akımını ve GFR'yi oldukça sabit tutacak *otoregülasyon* adı verilen etkin mekanizmalara sahiptir. Bu otoregülasyon kapasitesi, bu bölümün daha sonraki kısımlarında detayları ile tartışılacağı gibi tamamen böbreğe özgü mekanizmalar aracılığı ile olur.

Böbrek Korteksinin Kan Akımı ile Karşılaştırıldığında Böbrek Medullasının Vaza Rektasında Kan Akımı Çok Düşüktür

Böbreğin medullasındaki kan akımı toplam böbrek kan akımının sadece %1-2'sini oluşturduğundan böbreğin dış kısmı olan böbrek korteksi, böbrek kan akımının çoğunu alır. Böbrek medullasına giden kan, peritübüler kapiller sisteminin özelleşmiş bir kısmı olan vaza rekta tarafından sağlanır. Bu damarlar medullada Henle kıvrımlarına paralel olarak derinlere ilerler ve sonra kortekse dönerek venöz sisteme dökülürler. Bölüm 28'de anlatıldığı gibi vaza rekta böbreklerin konsantre idrar yapmasında önemli rol oynarlar.

Böbrek Kan Akımının ve Glomerüler Filtrasyonun Fizyolojik Kontrolü

Fizyolojik kontrol amacıyla kullanılan ve çok değişken olan GFR belirleyicileri, glomerüler hidrostatik basınç ve glomerüler kapiller kolloid ozmotik basınçtır. Bu değişkenler sempatik sinir sisteminden, hormonlardan ve otakoidlerden (böbreklerden salgılanan ve lokal olarak etki eden vazoaktif maddeler) ve böbreğin içindeki diğer geribildirim kontrollerinden de etkilenirler.

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu GFR'yi Azaltır

Hem aferent ve hem de eferent arteriyoller dahil bü- tün böbrek damarları, özellikle sempatik sinir liflerin- den zengindir. Böbrek sempatik sinirlerinin kuvvetli aktivasyonu böbrek arteriyollerini daraltabilir ve böbrek kan akımı ve GFR'yi azaltabilir. Orta veya hafif sempa-

tik uyarı, GFR ve böbrek kan akımı üzerinde az etkiye sahiptir. Örneğin, karotid sinüs baroreseptörlerinin veya kardiyopulmoner reseptörlerin basınçlarında orta derecede azalma sonucu oluşan sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonunun, böbrek kan akımı ve GFR üzerine etkisi azdır.

Savunma reaksiyonu, beyin iskemisi ya da ağır kanamada olduğu gibi, birkaç dakika ile birkaç saat arasında süren ağır, akut durumlarda GFR'nin azalmasında en önemli etken renal sempatik sinirler gibi görünmektedir. Normal istirahatteki sağlıklı bir insanda böbreklerde sempatik tonusun rolü fazla değildir.

Böbrek Dolaşımının Hormonal ve Otakoid Kontrolü

Tablo 26-4'de özetlendiği gibi GFR'ye ve böbrek kan akımına etki edebilen pek çok hormon ve otakoid vardır.

Norepinefrin, Epinefrin ve Endotelin Böbrek Damarlarını Daraltır ve GFR'yi Azaltır. Aferent ve eferent arteriyolleri daraltan ve GFR ve renal kan akımında azalmaya yol açan hormonlar arasında adrenal medulladan salgılanan *norepinefrin* ve *epinefrin* bulunur. Genellikle bu hormonların kan seviyeleri sempatik sinir sisteminin aktivitesine paraleldir, böylece şiddetli kanama gibi uç koşullar hariç, norepinefrinn ve epinefrin böbrek hemodinamiğine çok az etkilidir.

Bir başka damar daraltıcı olan *endotelin*, diğer dokular gibi böbrek damarlarının hasar görmüş endotel hücrelerinden serbestlenen bir peptittir. Bu otakoidin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, bir kan damarı yaralandığı zaman, hasar gören endotelden salgılanan bu güçlü damar daraltıcı (kan kaybını azaltarak) hemostaza katkıda bulunabilir. Plazma endotelin seviyeleri damar hasarı ile birlikte olan gebelik toksemisi, akut böbrek yetmezliği ve kronik üremi gibi bazı hastalık hallerinde de artar ve bu fizyopatolojik koşulların bazılarında da azalmış GFR ve böbrek vazokonstriksiyonuna katkıda bulunabilir.

TABLO 26-4

GFR'ye Etkili Hormon ve Otakoidler

Hormon ya da Otakoid	GFR'ye Etkisi
Norepinefrin	↓
Epinefrin	↓
Endotelin	↓
Anjiyotensin II	↔ (↓ önler)
Endotelden kaynaklanan nitrik oksit	↑
Prostaglandinler	↑

Anjiyotensin II Eferent Arteriyolleri Daraltır. Güçlü bir damar daraltıcı olan *anjiyotensin II*, lokal olarak üretilen bir otakoid olduğu kadar dolaşan bir hormon olarak da kabul edilir. Çünkü hem sistemik dolaşımda, hem de böbreklerde yapılır. Anjiyotensin II tercihen eferent arteriyolleri daralttığı için artmış anjiyotensin II seviyeleri böbrek kan akımını azaltırken glomerüler hidrostatik basıncını artırır. Artmış anjiyotensin II yapımının, genellikle GFR'yi azaltma eğilimi gösteren, arteryel basınçta düşme ya da hacim azalması gibi koşullarda görüldüğü unutulmamalıdır. Bu koşullarda artmış anjiyotensin II düzeyi eferent arteriyolü daraltarak glomerüler hidrostatik basıncın ve GFR'nin azalmasını önler. Ancak eferent arteriyol daralmasına bağlı renal kan akımı azalması, peritübüler kapillerlerden akımın azalmasına yol açar. Bu da Bölüm 27'de tartışıldığı gibi, su ve sodyum emiliminin artmasına neden olur.

Düşük sodyum diyeti veya hacim azalmasında görülen artmış anjiyotensin II seviyeleri, GFR'nin korunmasına, üre, kreatinin gibi atılmaları glomerüler filtrasyona bağlı olan metabolik atıkların normal itrahına yardım eder. Aynı zamanda anjiyotensin II'nin oluşturduğu eferent arteriyol daralması, sodyum ve su geriemilimini artırarak kan basıncı ve hacmini normale çevirir. Anjiyotensin II'nin GFR "otoregülasyonuna" yardımcı olan bu etkisi daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Endotelden Kaynaklanan Nitrik Oksit, Böbrek Damar Direncini Azaltır ve GFR'yi Artırır. *Endotelden kaynaklanan nitrik oksit*, bütün vücut damarlarının endotelinden salgılanan ve damar direncini azaltan bir otakoiddir. Bazal seviyede bir nitrik oksit yapımı, böbreklerde vazodilatasyonun korunmasında önemli gibi gözükmektedir. Bu da böbreklerden normal miktarda sodyum ve su eliminasyonuna olanak tanır. Nitrik oksit yapımını inhibe eden ilaçların verilmesi, böbrek damar direncini artırarak GFR'yi ve idrarla sodyum itrahını azaltır ve kan basıncının yükselmesine sebep olur. Bozulmuş nitrik oksit yapımı bazı hipertansiyonlu hastalarda böbrek damar daralmasına ve kan basıncı yükselmesine katkıda bulunabilir.

Prostaglandinler ve Bradikinin GFR'yi Artırma Eğilimi Gösterir. Damarları genişleten ve böbrek kan akımını ve GFR'yi artıran diğer hormonlar ve otakoidler arasında prostaglandinler (PGE_2 ve PGI_2) ve bradikinin sayılabilir. Bu maddeler Bölüm 17'de anlatılmıştır. Bu vazodilatatör maddelerin normal koşullarda böbrek kan akımı ya da GFR'nin düzenlenmesinde temel bir görevi yok gibi görünmektedir, fakat sempatik sinirlerin anjiyotensin II üzerindeki vazokonstriktör etkisini özellikle aferent arteriyol üzerindeki etkisini zayıflatabilirler.

Prostaglandinler, aferent arteriyollerin daralmasını önleyerek GFR'de ve renal kan akımında aşırı azalmayı engelleyebilir. Örneğin, hacim azalması ve cerrahi

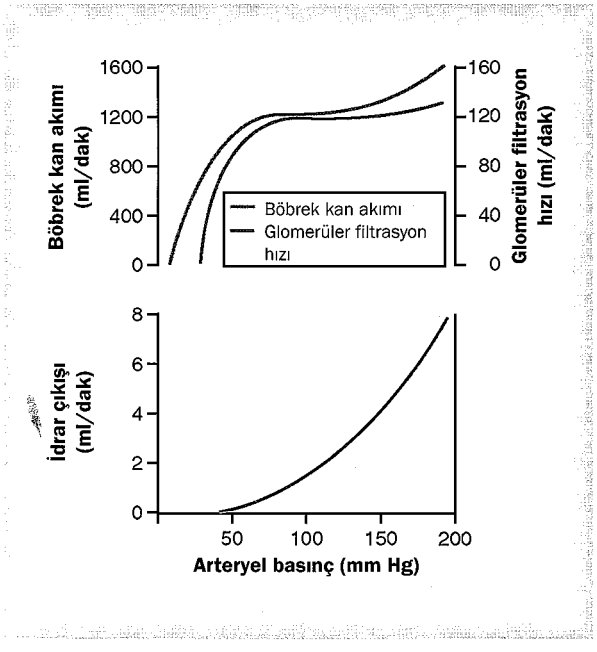
girişim gibi stres koşullarında aspirin gibi prostaglandin sentezini inhibe eden steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların verilmesi GFR'de önemli azalmaya neden olabilir.

Böbrek Kan Akımının ve GFR'nin Otoregülasyonu

Arteryel kan basıncında belirgin değişikliklere karşın böbrek içi geribildirim mekanizmaları normalde böbrek kan akımını ve GFR'yi oldukça sabit tutarlar. Bu mekanizmalar vücuttan çıkarılmış, sistemik etkilerden bağımsız fakat kanla perfüze edilen böbreklerde de fonksiyona devam ederler. Böbrek kan akımı ve GFR'deki bu görece sabitlik *otoregülasyon* olarak adlandırılır (Şekil 26-16).

Böbrek dışı diğer dokuların çoğunda kan akımı otoregülasyonunun esas görevi kan basıncı değişikliklerine karşın, dokulara oksijen ve diğer besinlerin getirilmesinin ve metabolizma yıkım ürünlerinin uzaklaştırılmasının normal düzeyde tutulmasıdır. Böbreklere bu fonksiyonlar için gerekenden çok daha fazla kan gelmektedir. Böbreklerde otoregülasyonun ana görevi GFR'yi oldukça sabit tutmak ve su ve madde atılımının kesin kontrolünü sağlamaktır.

Kişinin günlük aktiviteleri esnasında kan basıncında önemli oynamalar olmasına karşın GFR normalde gün boyunca kısmen sabit kalır. Örneğin, kan basıncında 75 mm Hg'ya kadar varan düşme veya 160 mm Hg'ya kadar yükselmeler GFR'de sadece yüzde birkaç oranında bir değişiklik yapar. Genelde böbrek kan akımı GFR'yle paralel olarak düzenlenir ama bazı belirli koşullarda GFR'nin otoregülasyonu daha etkindir



ŞEKİL 26-16

Böbrek arteryel basınç değişiklikleri sırasında böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızının otoregülasyonuna karşın idrar akımında otoregülasyon görülmez.

Aşırı Renal İtrah Değişikliklerinin Önlenmesinde GFR Otoregülasyonunun Önemi

Böbreğin otoregülasyon mekanizmaları %100 mükemmel değildir, fakat yokluğu durumunda kan basıncındaki değişikliklere eşlik edecek olan GFR'de ve suyun ve çözünmüş maddelerin atılmasında olacak büyük potansiyel değişiklikleri önler. Glomerüler filtrasyonun, tübüler geriemilimin ve renal atılımın görece büyüklüğü dikkate alındığında, otoregülatör mekanizmalar olmadığında ortaya çıkan renal atım değişikliklerinden, otoregülasyonun nicel önemi anlaşılabilir.

Normalde GFR günde 180 litre'dir ve bunun 178,5 litresi tübülden geriemilir, 1,5 litre/gün sıvı idrarla atılır. Otoregülasyon yokluğunda kan basıncında kısmen küçük bir artış (100'den 125 mm Hg'ya) GFR'de benzeri %25'lik artışa sebep olacaktır (180 litre/gün'den 225 litre/gün). Eğer tübüler geriemilim 178,5 litre/gün değerinde sabit kalırsa bu idrarın toplam miktarında 30 mislinden fazla artış yaparak idrar akımını 46,5 litre/gün'e çıkaracaktır. (GFR ile tübüler geriemilim arasındaki fark). Toplam plazma miktarı sadece 3 litre olduğu için böyle bir değişiklik kan hacmini çok çabuk tüketecektir.

Fakat gerçekte arter basıncında böyle bir değişiklik iki nedenle idrar hacmini çok daha az etkiler: (1) böbrek otoregülasyonu GFR'de olacak değişiklikleri önler ve (2) böbrek tübüllerinde *glomerülotübüler denge* denilen (Bölüm 27'de tartışıldı) ve GFR arttığında tübüllerin geriemilim hızını artırmaya olanak veren bir ilave uyum mekanizması vardır. Bu özel kontrol mekanizmalarına karşın arteryel kan basıncı artışı böbrek su ve sodyum atılmasına önemli etki yapar; buna *basınç diürezi* veya *basınç natriürezi* denir. Bölüm 19 ve 29'da tartışılan bu mekanizma, vücut sıvı hacminin ve arteryel basıncın düzenlenmesinde çok önemlidir.

GFR Otoregülasyonunda Tübüloglomerüler Geribildirimin Rolü

Otoregülasyon işlevini gerçekleştirmek için böbrekler makula densadaki sodyum klorür yoğunluğu değişiklikleriyle renal arteriyoler direncin kontrolü arasında bağlantı kuran bir geribildirim mekanizmasına sahiptir. Bu geribildirim, distal tübüle nispeten sabit miktarda sodyum klorür gönderilmesini garantilemeye yardım eder ve yokluğunda ortaya çıkacak olan ani ve büyük atım değişikliklerini önler. Birçok halde bu geribildirim, böbrek kan akımının ve GFR'nin otoregülasyonu-

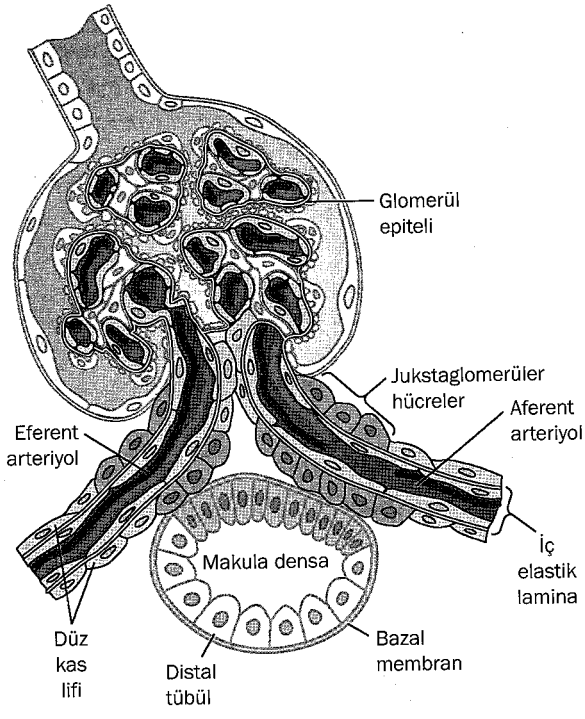
nu birbirine paralel olarak yapar. Ancak bu mekanizma özel olarak distal tübüle ulaşan sodyum klorürün stabilizasyonuna yöneltildiğinden, aşağıda tartışılacağı gibi, böbrek kan akımında değişiklik pahasına GFR otoregülasyonunun yapıldığı durumlar vardır.

Tübüloglomerüler geribildirim mekanizmasının GFR'yi kontrol için birlikte hareket eden iki bileşeni vardır: (1) aferent arteriyoler geribildirim mekanizması ve (2) eferent arteriyoler geribildirim mekanizması. Bu geribildirim mekanizmaları *jukstaglomerüler kompleksin* özel anatomik yerleşimine bağımlıdır (Şekil 26-17).

Jukstaglomerüler kompleks distal tübülün başlangıcındaki *makula densa hücreleri* ve aferent ve eferent arteriyollerin duvarlarındaki *jukstaglomerüler hücrelerden* oluşur. Makula densa distal tübülde aferent ve eferent arteriyollerle temas eden bölgede bir grup özelleşmiş epitel hücresidir. Makula densa hücrelerinin arteriyollere doğru yönlenmiş hücre içi sekresyon organelleri olan Golgi aygıtı içermeleri, bu hücrelerin arterlere doğru bir madde salgılayabileceklerini düşündürmektedir.

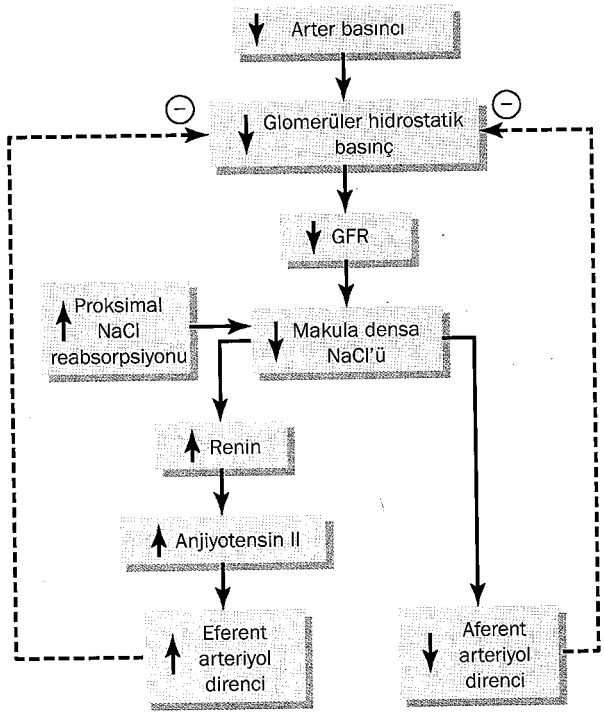
Makula Densa'da Sodyum Klorür Azalması Aferent Arteriyollerde Genişlemeye Sebep Olur ve Renin Salgısı Artar. Makula densa hücreleri tam olarak anlaşılmamış olan uyarılar aracılığı ile distal tübüle ulaşan sıvının hacim değişikliklerini algılarlar. Deneysel çalışmalar azalmış GFR'nin Henle kıvrımında akımı yavaşlatabileceğini ve çıkan Henle kolunda sodyum ve klorür iyonlarının geri-emiliminde artışa sebep olarak makula densa hücrelerine ulaşan sodyum klorür konsantrasyonunun azalmasına yol açabileceğini düşündürmektedir. Sodyum klorür yoğunluğundaki bu azalma, makula densadan, iki etkiye sahip bir uyarıyı başlatır (Şekil 26-18): (1) aferent arteriyol direncini azaltarak glomerüler hidrostatik basıncı artırır ve GFR'nin normale dönmesine yardım eder ve (2) reninin esas depolandığı yer olan aferent ve eferent arteriyollerin jukstaglomerüler hücrelerinden serbestlenmesini artırır. Bu hücrelerden salgılanan renin, bir enzim görevi yaparak anjiyotensin II'ye dönüşecek olan anjiyotensin I yapımını artırır. Sonuçta anjiyotensin II eferent arteriyolleri daraltır, böylece glomerüler hidrostatik basıncı artırarak GFR'yi normale doğru çevirir.

Arteryel basınç değişiklikleri sırasında etkin bir GFR otoregülasyonu için tübüloglomerüler geribildirim mekanizmasının bu iki bileşeni birlikte çalışarak özel anatomik bir oluşum olan jukstaglomerüler aparey aracılığı ile hem aferent hem eferent arteriyollere geribildirim uyarıları gönderirler. Bu mekanizmaların her ikisi birlikte çalışırken arteryel basınçta 75 mm Hg ile 160 mm Hg arasında geniş oynamalar olsa bile GFR çok az değişir.



ŞEKİL 26-17

Jukstaglomerüler aygıtın yapısı ve nefron fonksiyonunun kontrolünde olası geribildirim rolü.



ŞEKİL 26-18

Arteryel kan basıncının azalması esnasında glomerüler filtrasyon hızı ve glomerüler hidrostatik basıncın otoregülasyonunda makula densa geribildirim mekanizması.

Böbrek Perfüzyonunun Azalması Sırasında Anjiyotensin II Yapımının Blokajı GFR'yi Daha da Azaltır. Yukarıda tartışıldığı gibi böbrek perfüzyon basıncı normalin altına düştüğü zaman anjiyotensin II'nin eferent arteriyollerde daha baskın olan daraltıcı etkisi glomerüler hidrostatik basınçta ve GFR'de ciddi azalmaların önlenmesine yardım eder. Böbrek arteryel basıncı normalin altına düştüğünde anjiyotensin II yapımını baskılayan (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) veya anjiyotensin etkisini bloke eden (anjiyotensin II antagonistleri) ilaçların verilmesi GFR'de her zamankinden daha fazla azalmaya yol açar. Bu nedenle böbrek arter stenozu olan (böbrek arterinde kısmi tıkanıklık) yüksek kan basınçlı hastaların tedavisi esnasında bu ilaçların kullanılışının önemli bir yan etkisi, GFR'nin akut böbrek yetmezliğine sebep olacak kadar azalmasıdır. Yine de, takip altında, GFR'de ciddi azalma olmadığı sürece anjiyotensin II blokajı yapan ilaçlar, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diğer birçok koşulda yararlı olabilecek tedavi ajanlarıdır.

GFR'nin ve Böbrek Kan Akımının Miyojenik Otoregülasyonu

GFR'nin ve böbrek kan akımının nisbeten sabit tutulmasına katkıda bulunan ikinci bir mekanizma, arteryel basıncın artması esnasında gerime karşı kan damarlarının bireysel direnç yeteneğidir. Buna *miyojenik mekanizma* adı verilir. Bütün vücutta küçük arterlerde (özellikle küçük arteriyollerde) tek tek yapılan çalışmalar damar düz kaslarının duvar geriminin artmasına veya damar duvarının gerilmesine kasılarak cevap verdiğini göstermiştir. Damar duvarının gerilmesi hücre dışından hücre içine kalsiyum girişinin artmasına ve Bölüm 8'de anlatılan mekanizmalarla kasılmasına olanak verir. Bu kasılma damarın aşırı gerilmesinin önlenmesinde kullanılır ve aynı zamanda arteryel basınç arttığı zaman damar direncini artırarak, böbrek kan akımının ve GFR'nin aşırı artmasını önler.

Vücuttaki arteriyollerin olasılıkla pek çoğunda miyojenik mekanizma çalışıyorsa da bunun böbrek kan akımı ve GFR otoregülasyonundaki önemi bazı fizyologlar tarafından sorgulanmaktadır, çünkü bu basınca duyarlı mekanizmanın GFR veya böbrek kan akımındaki değişiklikleri doğrudan algılamasının bir anlamı yoktur.

Böbrek Kan Akımını ve GFR'yi Artıran Diğer Faktörler: Yüksek Protein Alımı ve Kan Glikozunun Artması

Pek çok koşulda GFR ve böbrek kan akımı nisbeten sabit ise de bu parametrelerin anlamlı olarak değiştiği durumlar vardır. Örneğin *fazla protein alınmasının hem GFR'yi hem böbrek kan akımını artırdığı bilinmektedir.* Kronik olarak yüksek proteinli diyette, diyetle fazla et alındığı hallerde olduğu gibi, GFR ve böbrek kan akımı artışı kısmen böbreklerin büyümesine bağlıdır. Ancak kişi yüksek proteinli et yemeği yedikten sonra 1 veya 2 saat içinde GFR ve böbrek kan akımında %20-30'luk artış olur.

Bu artışın kesin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır fakat olası açıklamalardan birisi aşağıdaki gibidir: Proteinden zengin yemek kan amino asit düzeyini artırır. Bunlar proksimal tübülden geriemilir. Amino asit ve sodyum proksimal tübüllerden birlikte geriemildiği için artmış amino asit geriemilimi aynı zamanda proksimal tübülden sodyum geriemilimini de teşvik eder. Makula densaya ulaşan sodyum miktarındaki bu azalma yukarıda bahsedildiği gibi tübüloglomerüler geribildirim mekanizması aracılığı ile aferent arteriyolde direnç düşmesine neden olur. Aferent arteriyolde direnç azalması böbrek kan akımını ve GFR'yi yükseltir. Artmış GFR, üre gibi protein metabolizmasının yıkım ürünlerinin atımını artırırken, sodyum atımının hemen tamamen normal sınırlarda kalmasına olanak tanır.

Kontrolsüz diyabetes mellituslularda kan glikoz düzeyi çok yükseldiği zaman böbrek kan akımındaki ve GFR'deki belirgin yükselmeyi benzer bir mekanizma ile açıklamak mümkündür. Glikoz da, amino asitlerin bazıları gibi, proksimal tübülden sodyum ile birlikte geriemildiği için, tübüllere ulaşan glikoz miktarının artması, onunla birlikte fazla sodyum geriemilmesine sebep olur, bu da maküla densaya ulaşan sodyum klorürün azalmasına, tübüloglomerüler geribildirim mekanizması aracılığıyla aferent arteriyolün genişlemesine ve bunu izleyerek böbrek kan akımı ve GFR'de artışa neden olur.

Bu örnekler, renal kan akımı ve GFR'nin, tübüloglomerüler geribildirim ile denetlenen temel değişkenler olmadığını göstermektedir. Bu geribildirim mekanizmasının temel amacı idrarın son işlemlerden geçtiği yer olan distal tübüllere sabit miktarda sodyum klorür ulaşmasını garantilemektir. Böylece, makula densadan önceki tübüler bölgede sodyum emilimi artıran herhangi bir bozukluk renal kan akımı ve GFR'de artışa neden olacak, böylece su ve sodyum atılması normal düzeyde tutulabilecektir (Şekil 26-18'e bakınız).

Proksimal tübülde geriemilim azaldığında, olaylar dizisi aksi yönde ortaya çıkar. Örneğin, tetrasiklin gibi ilaçlar veya civa gibi ağır metallerle ortaya çıkan proksimal tübül hasarlarında, tübülün sodyum klorürü geriemme yeteneğinde azalma vardır. Bunun sonucu fazla miktarda sodyum klorür distal tübüle ulaşır ve uygun düzeltme yapılmadığında hızla aşırı hacim azalmasına neden olur. Bu koşullarda makula densaya ulaşan fazla miktarda sodyum klorüre yanıt olarak ortaya çıkan, tübüloglomerüler geribildirime bağlı böbrek damar daralması, önemli düzeltici mekanizmalardan birisidir. Bu örnekler sodyum klorür, diğer tübüler sıvı solütleri ve tübüler sıvı hacimlerinin distal tübüle uygun hızda ulaşmasını ve böylece bu maddelerin uygun miktarlarını idrarla itrah etmeyi garantilemede geribildirim mekanizmalarının önemini gösterir.

Kaynaklar

Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney. Annu Rev Physiol 42:531, 1980.

Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J: Macula densa cell signaling. Annu Rev Physiol 65:481, 2003.

Blantz RC, Deng A, Lortie M, et al: The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. Kidney Int 61:782, 2002.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. Physiol Rev 79:387, 1999.

Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD: Structural determinants of glomerular permeability. Am J Physiol Renal Physiol 281:F579, 2001.

DiBona GF: Neural control of the kidney: past, present, and future. Hypertension 41:621, 2003.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10 (Suppl 12) : s258, 1999.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.

Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have protein uria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. News Physiol Sci 19:7, 2004.

Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 587-654.

Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M: Intrarenal angiotensin II and hypertension. Curr Hypertens Rep 5:135, 2003.

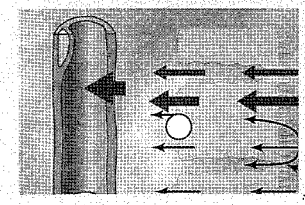
Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev 82:131, 2002.

Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubu-loglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 65:501, 2003.

Whelton A: Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. Am J Med 110 (Suppl 3A):33S, 2001.

Böbreklerde İdrar Oluşumu: II. Glomerüler Filtratın Tübüllerde İşlenmesi



Böbrek Tübülleri Tarafından Geriemilim ve Salgılama

Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce tübülün birbirini izleyen *proksimal tübül, Henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı tübül* ve nihayet *toplayıcı kanal* kısımları boyunca akar. Bu yol boyunca bazı maddeler selektif olarak tübülden kana geriemilir, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır. Sonunda idrar oluşur ve idrardaki bütün maddeler aşağıda gösterildiği gibi -glomerüler filtrasyon, tübüler geriemilim ve tübüler salgılamadan oluşan- üç ana böbrek işleminin toplamını temsil eder.

İdrarla atılma = Glomerüler Filtrasyon - Tübüler geriemilim
+Tübüler salgılama

Birçok maddenin idrarla son atılma hızını saptamada geriemilim, sekresyondan çok daha önemli rol oynar. Ancak sekresyon, idrarda çıkan potasyum iyonları, hidrojen iyonları ve birkaç başka maddenin önemli kısmından sorumludur.

Tübüler Geriemilim Seçicidir ve Miktar Olarak Fazladır

Tablo 27-1 böbreklerden serbestçe filtre olan ve değişik hızlarda geriemilen birçok maddeyi göstermektedir.

Bu maddelerden herbirinin hangi hızda filtre olduğu şu şekilde hesaplanır:

Filtrasyon = Glomerüler filtrasyon hızı x Plazma konsantrasyonu

Bu hesaplamada maddelerin serbestçe filtre oldukları ve plazma proteinlerine bağlanmadıkları farzedilir. Örneğin, eğer plazma glikoz konsantrasyonu 1 gr/litre ise günde filtre olan glikoz miktarı takriben 180 Litre/gün X 1 gr/litre veya 180 gr/gün'dür. Gerçekte filtre olan glikozun hepsi geriemildiğinden glikoz geri emilimi de 180 gr/gün'dür.

Tablo 27-1'de iki nokta hemen dikkati çeker. Birincisi, birçok maddenin idrarla atılan miktarı ile karşılaştırıldığında glomerüler filtrasyon ve tübüler geriemilim işlemi miktar olarak çok fazladır. Bunun anlamı, glomerüler filtrasyon veya tübüler geriemilimde küçük değişikliklerin idrarla atılmada oldukça fazla değişiklik yapma potansiyeline sahip olduğudur. Örneğin, GFR sabit kalırsa tübüler geri emilimde 178,5 litreden 160,7 litreye %10'luk azalış, günlük idrar hacmini 1,5 litreden 19,3 litreye çıkaracaktır (yaklaşık 13 misli artış). Ancak gerçekte tübüler geriemilim ile GFR değişiklikleri sıkı bir şekilde denetlendiği için idrar atılmasında büyük oynamalar engellenir.

İkinci olarak, seçicilikten oldukça uzak olan (proteinler veya proteinlere bağlı maddeler dışında, plazmadaki çözülen maddelerin hepsi filtre edilir) glomerüler filtrasyondan farklı olarak, *tübüler geriemilim oldukça seçicidir.* Glikoz ve aminoasitler gibi bazı maddelerin hemen hemen tamamı tübüllerden geriemilir,

TABLO 27-1

Değişik Maddelerin Böbrekler Tarafından Filtrasyon, Geriemilim ve Salgılanma Hızları

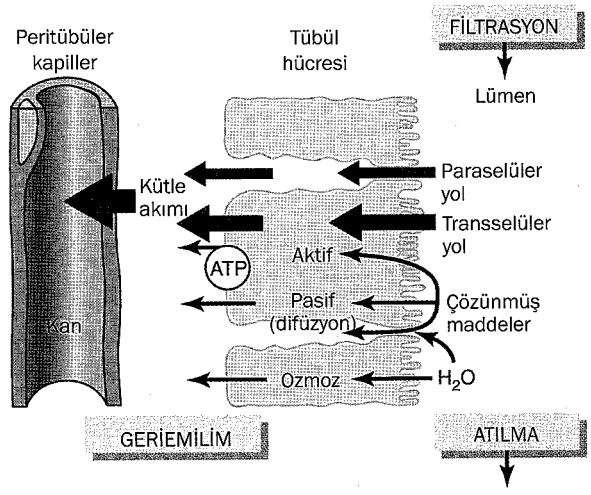
	Filtre olan miktar	Geriemilen miktar	Atılan miktar	Filtre olan yükün geri emilme %'si
Glikoz (gr/gün)	180	180	0	100
Bikarbonat (mEq/gün)	4.320	4.318	2	> 99,9
Sodyum (mEq/gün)	25.560	25.410	150	99,4
Klorür (mEq/gün)	1.440	19.260	180	99,1
Potasyum (mEq/gün)	756	664	92	87,8
Üre (gr/gün)	46,8	23,4	23,4	50
Kreatinin (gr/gün)	1,8	0	1.8	0

böylece idrarla atılma hızları sıfırdır. Plazmadaki sodyum, klorür ve bikarbonat gibi birçok iyon da, oldukça yüksek geriemilime sahiptir fakat bunların geri emilim ve idrarla atılma hızları vücudun ihtiyacına bağlı olarak değişkendir. Diğer taraftan üre ve kreatinin gibi bazı yıkım ürünleri tübüllerden çok az emilir ve oldukça fazla miktarda atılırlar.

Böylece böbrekler, farklı maddeleri geriemdikleri hızı kontrol ederek, vücut sıvılarının bileşiminin hassas kontrolü için gerekli olan yetkinlikleri sayesinde, solütlerin birbirinden bağımsız olarak atılmasını düzenlerler. Bu bölümde, böbreklerde farklı maddelerin değişen hızda seçici olarak geriemilimine olanak sağlayan mekanizmalar tartışılacaktır.

Tübüler Geriemilim Pasif ve Aktif Mekanizmaları Kapsar

Geriemilecek bir madde önce (a) tübüler epitel membrandan böbrek hücrelerarası sıvısı içine ve sonra (b) peritübüler kapiller zar aracılığı ile kana geri taşınmalıdır (Şekil 27-1). Bu nedenle su ve solütlerin geri emiliminde bir seri taşınma basamağı bulunur. Tübüler epitelden hücrelerarası sıvıya taşınma Bölüm 4'te vücudun diğer membranlarından geçişler için tartışılmış olan bazı mekanizmalar kullanılarak, aktif veya pasif yollarla gerçekleştirilir. Örneğin, solütler veya su, doğrudan hücre membranlarından geçebilecekleri gibi (*transselüler yol*) hücreler arasındaki birleşme bölgelerinden de geçebilirler (*paraselüler*). Tübüler sıvıdan hücrelerarası sıvıya geçtikten sonra, su ve solütler peritübüler kapiller duvara kadar olan yolu katederek kolloid ozmotik ve hidrostatik kuvvetler aracılığı ile *ultrafiltrasyon (kütle akımı)* ile kana geçerler. Peritübüler kapillerler, diğer birçok kapillerin venöz ucu gibi davranmaktadır, çünkü burası, sıvı ve maddelerin hücrelerarası alandan damar içine geriemilmesini sağlayan net güçlerin bulunduğu bölgedir.



ŞEKİL 27-1

Filtre olan su ve solütlerin tübüler lümenden epitel hücrelerini geçerek böbrek interstisyumu yoluyla kana geriemilmesi. Solütler hücrelerin içinden (transselüler yol) pasif difüzyon veya aktif taşınma ile veya hücrelerin arasından (paraselüler yol) difüzyonla geçerler. Su hücreler içinde veya arasından ozmoz ile nakledilir. Su ve solütlerin hücrelerarası mesafeden peritübüler kapillere geçmesi ultrafiltrasyon (kütle akımı) ile olur.

Aktif Taşınma

Aktif taşınma, bir maddeyi elektrokimyasal gradyana zıt yönde taşıyabilir ve metabolizmadan elde edilecek enerjiye gereksinim duyar. Adenozin trifosfatın (ATP) hidrolizi gibi, bir enerji kaynağıyla doğrudan eşleşmiş olan transport, *primer aktif taşınma* olarak isimlendirilir. Buna güzel bir örnek, böbrek tübüllerinin birçok bölümü boyunca fonksiyon yapan sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. İyon farkından kaynaklanan durumlarda olduğu gibi, bir enerji kaynağı ile *dolaylı* olarak eşleşen transporta, *sekonder aktif taşınma* denir. Böbrek tübülünden glikozun geri emilimi, sekonder aktif transporta örnektir. Maddeler tübüller tarafından aktif ve/veya pa-

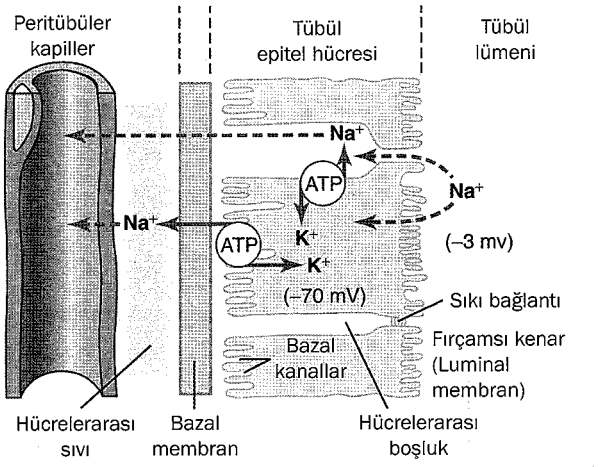
sif mekanizmalarla geri emilirler. Su daima aktif olmayan pasif fizik mekanizmalarla, yani fazla su, az solüt yoğunluğu bulunan bölgeden fazla solüt, az su bulunan bölgeye doğru geçişi anlamına gelen ozmoz ile emilir.

Maddeler Epitel Hücreleri İçinden veya Arasından Taşınabilir. Diğer epitel hücreleri gibi böbrek tübül hücreleri de *sıkı bağlantılarla* bir arada tutulurlar. Hücrelerarası yan boşluklar bu sıkı bağlantıların arkasında kalır ve tübül epitel hücrelerini birbirinden ayırır. Solütler *transselüler yolla* veya hücreler arasındaki sıkı bağlantılar ve hücrelerarası mesafeyi geçerek *paraselüler yolla* geri emilebilir veya salgılanabilirler. Sodyum her iki yolla geçebilen bir madde olmasına karşın önemli kısmı transselüler yolu kullanır. Bazı nefron segmentlerinde, özellikle proksimal tübülde, su da paraselüler yoldan geçer ve suda erimiş maddeler, özellikle potasyum, magnezyum ve klor iyonları, geri emilen sıvı ile birlikte hücreler arasından taşınır.

Tübüler Membran Aracılığı ile Primer Aktif Taşınma ATP'nin Hidrolizine Bağımlıdır. *Primer aktif taşınmanın özelliği solütleri yoğunluk veya elektriksel gradyana zıt yönde taşıyabilmesidir.* Bu aktif taşınma için gereken enerji, membrana bağlı ATPaz enzimi aracılığı ile ATP'nin hidrolizinden sağlanır. Solütleri bağlayan ve membrandan geçiren ATPaz, aynı zamanda transport mekanizmasının bir bileşenidir. Bilinen primer aktif taşıyıcılar arasında, *sodyum-potasyum ATPaz, hidrojen ATPaz, hidrojen-potasyum ATPaz ve kalsiyum ATPaz* sayılabilir.

Şekil 27-2'de gösterildiği gibi primer aktif taşınmaya güzel bir örnek, proksimal tübül membranından sodyumun geri emilmesidir. Tübüler epitel hücresinin bazolateral tarafında, hücre membranı, ATP'yi hidrolize ederek açığa çıkan enerjiyi, sodyum iyonunu hücreden, hücrelerarası mesafeye taşımada kullanan bol miktarda sodyum-potasyum ATPaz sistemi içerir. Aynı anda potasyum da hücreler arası mesafeden hücre içine nakledilir. Bu iyon pompasının çalışması, hücre içinde düşük sodyum ve yüksek potasyum yoğunluğunu koruyarak hücre içinde -70 mVolt civarında negatif yük yaratır. Sodyumun *bazolateral* membrandan hücre dışına pompalanması, hücrenin *luminal* membranından sodyumun difüzyonunu kolaylaştırır. Na, tübül lümeninden hücreye iki nedenle girer: (1) Hücrede sodyum yoğunluğunun düşük olması (12 mEq/litre) ve tübüler sıvıda sodyum konsantrasyonunun yüksek olması (140 mEq/litre) nedeni ile hücreye sodyumu çeken bir yoğunluk farkı vardır. (2) Hücre içindeki negatif -70 mVolt potansiyel farkı pozitif yüklü sodyum iyonlarını tübüler lümenden hücre içine çeker.

Sodyumun, sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile aktif geri emilimi, tübüllerin büyük bölümünde görülür. Nefronun bazı kısımlarında, fazla miktarda sodyumun hücre içine geçişini kolaylaştıran bazı yapılar bulunur. Proksimal tübülde membranın lüminal tarafında (lümene bakan tarafı) yüzey alanını takriben 20 kez artıran yoğun bir fırçamsı kenar vardır. Aynı zamanda membranın lüminal yüzeyinde, sodyum iyonlarını lüminal taraftan bağlayan ve hücre içine bırakarak sodyumun membrandan kolaylaştırılmış difüzyonla hücreye taşınmasını sağlayan sodyum taşıyıcı proteinler vardır. Sodyum taşıyıcı proteinler, daha sonra değinileceği gibi, aynı zamanda glikoz ve amino asitler gibi diğer maddelerin sekonder aktif taşınmasında da oldukça önemlidir.



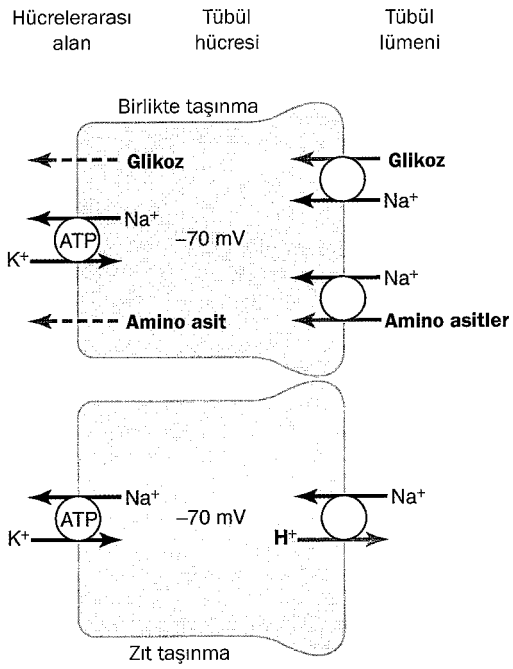
ŞEKİL 27-2

Tübüler epitel hücrelerinden sodyumun aktif taşınmasının ana mekanizması. Bazolateral membrandaki sodyum potasyum pompası hücre içindeki sodyumu hücre dışına taşıyarak hücre içinde negatif elektrik yükü ve düşük sodyum yoğunluğu yaratır. Düşük hücre içi sodyum yoğunluğu ve negatif elektrik yük sodyum iyonlarının tübül lümeninden fırçamsı kenar yolu ile hücre içine difüze olmasına neden olur.

Böylece, tübüler lümenden kana net sodyum geri-emilimi, en az 3 basamakta gerçekleşir.

1. Membranın bazolateral tarafındaki sodyum - potasyum ATPaz pompası tarafından oluşturulan elektrokimyasal fark ile sodyum, apikal membran da denen lüminal membrandan, hücreye doğru difüze olur.
2. Sodyum, lüminal membrandan tübüler hücre içine bazolateral membrandan sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile konsantrasyon ve elektriksel farka zıt yönde taşınır.
3. Sodyum, su ve diğer maddeler, hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç farklarının yönlendirdiği ultrafiltrasyon denen pasif bir hareketle hücreler arası sıvıdan, peritübüler kapiller içine geri emilirler.

Tübüler Membran Yolu ile Sekonder Aktif Transport. Sekonder aktif taşınmada, iki veya daha fazla madde özel bir membran proteini (taşıyıcı bir molekül) ile ilişkiye girer ve hücre membranından birlikte nakledilir. Bir madde, örneğin sodyum, elektrokimyasal gradyan yönünde hücreye girerken açığa çıkan enerji bir başka



ŞEKİL 27-3

Sekonder aktif aşınma mekanizmaları. Üstteki iki hücrede, tübül epitel hücresinin fırçamsı kenarından amino asit ve glikozun sodyumla *birlikte taşınması* ve bazolateral membrandan kolaylaştırılmış difüzyonla hücrelerarası alana geçişleri gösterilmektedir. Alttaki hücrede, hidrojen iyonunun *zıt taşınması* gösterilmiştir. Hidrojen iyonu fırçamsı kenarı geçerek, hücre içinden tübül lümenine taşınır. Sodyum iyonlarının hücre içine girişi, bazolateral membrandaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının sağlandığı elektrokimyasal gradyan sayesinde, yokuş aşağı bir taşınmadır. Sodyum için oluşan bu gradyanın enerjisi, hidrojen iyonlarının hücre içinden tübül lümenine geçişi için kullanılır.

maddeyi, örneğin glikozu elektrokimyasal yoğunluk farkına rağmen içeri taşır. Böylece sekonder aktif taşınma, ATP'den veya başka yüksek enerjili fosfat kaynaklarından doğrudan enerji kullanmaz. Burada kullanılan enerjinin kaynağı, kendi elektrokimyasal gradyanı yönünde taşınan başka bir maddenin, eşzamanlı kolaylaştırılmış difuzyonu sırasında açığa çıkan enerjidir.

Şekil 27-3, proksimal tübülde glikoz ve aminoasitlerin sekonder aktif taşınmasını göstermektedir. Her iki madde için de fırçamsı kenardaki özel bir taşıyıcı protein, sodyum iyonu ile amino asit veya glikoz molekülünü aynı anda bağlar. Bu taşınma mekanizmaları, bütün glikoz ve amino asitleri tübüler lümenden taşıyabilecek kadar etkindir. Hücreye girdikten sonra glikoz ve amino asitler, hücre içi yüksek glikoz ve amino asit yoğunluğunun yönlendirdiği kolaylaştırılmış difüzyon ile bazolateral membrandan dışarı çıkarlar.

Glikozun kimyasal gradyana zıt yönde taşınması, doğrudan ATP kullanmasa da, glikozun emilimi, bazolateral membrandaki aktif sodyum-potasyum ATPaz pompasının harcadığı enerjiye bağlıdır. Bu pompanın aktivitesi, sodyumun, luminal membranı kolaylaştırılmış difüzyonla geçebilmesi için gereken elektrokimyasal gradyanı korur ve sodyumun hücre içine bu yokuş aşağı difüzyonu, glikozun lümen tarafındaki yüzeyden eşzamanlı olarak "yokuş yukarı" taşınması için gerekli enerjiyi sağlar. Bu yüzden glikozun bu şekilde emilimi "sekonder aktif transport" olarak isimlendirilir, çünkü glikozun kendisi kimyasal gradyana zıt yönde emilir ama bu, sodyumun primer aktif transportuna "sekonder"dir.

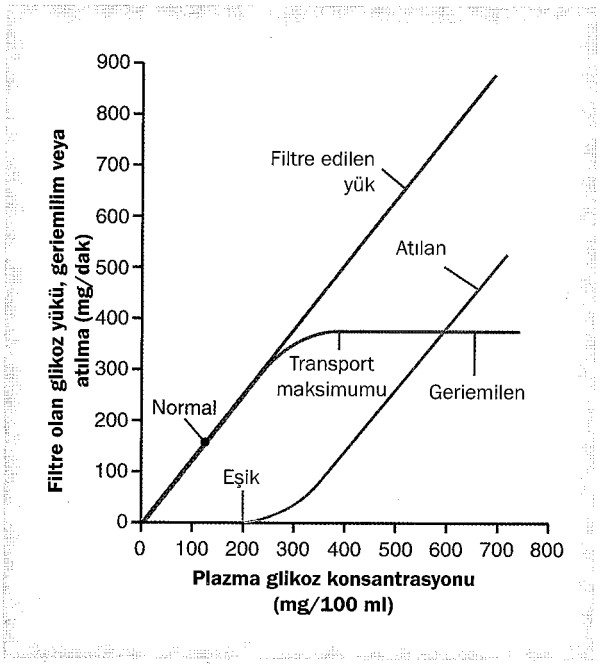
Hatırlanması gereken bir başka önemli nokta, geriemilim işleminin diğer basamakları pasif olsa bile, emilimde yer alan en az bir basamağın primer veya sekonder aktif olması halinde, bir maddenin aktif taşınmasından bahsedilir. Glikoz geri emiliminde sekonder aktif taşınma lüminal membranda fakat pasif kolaylaştırılmış difüzyon bazolateral membranda görülür ve peritübüler kapillerde pasif kütle akımı ortaya çıkar.

Tübüller İçine Sekonder Aktif Sekresyon. Bazı maddeler, tübüllere sekonder aktif taşınma ile salgılanır. Bu genellikle sodyum iyonu ile zıt yönde bir taşınmadır. Zıt yönde taşınmada, maddelerden birinin düşük yoğunluğa doğru taşınmasından açığa çıkan enerji (örneğin, sodyum iyonu), ikinci maddenin yüksek yoğunluğa doğru aksi yönde taşınmasını mümkün kılar.

Zıt taşınmaya bir örnek, Şekil 27-3'te gösterildiği gibi, proksimal tübülün lüminal membranında sodyum geriemilimiyle eşleşmiş olan hidrojen iyonlarının aktif salgılanmasıdır. Bu örnekte, sodyum ile hidrojenin zıt taşınması ile hücre içine sodyum girişi hidrojen çıkışı ile eşleşmiştir. Bu taşınmaya, lüminal membranın fırçamsı kenarında bulunan özgül bir protein aracılık eder. Sodyum hücre içine taşınırken hidrojen iyonları aksi yönde dışarı doğru lümen içine aktarılır. Primer ve sekonder aktif taşınmanın ana ilkeleri ayrıntılı olarak Bölüm 4'te tartışılmıştır.

Pinositoz-Proteinlerin Emiliminde Aktif Bir Taşınma Mekanizması. Tübülün bazı kısımları, özellikle proksimal tübül, proteinler gibi büyük molekülleri *pinositoz* ile geriemer. Bu işlemde, protein lüminal membranın fırçamsı kenarına tutunur, bu kısımda membran hücre içine doğru çukurlaşır sonra da gömülür ve proteini içeren bir vezikül oluşur. Bir kez hücre içine girince, protein, kendini oluşturan amino asitlerine yıkılır ve bazolateral membrandan hücrelerarası sıvıya geri emilir. Pinositoz, enerji gerektirdiği için, bir çeşit aktif taşınma olarak kabul edilir.

Aktif Olarak Geriemilen Maddeler için Maksimum Taşınma. Aktif olarak geriemilen veya salgılanan solütlerin pek çoğunun taşınabilmesinde bir sınır vardır ki sıklıkla buna *transport maksimumu* denir. Bu sınır, tübüllere, taşıyıcı proteinler ve taşıma sürecinde yer alan özgül enzimlerin kapasitesini aşan miktarda madde ulaştığı zaman, (tübüle ulaşan madde miktarına *tübüler yük* denir) özgül taşıma sistemlerinin doyması nedeniyle ortaya çıkar.



ŞEKİL 27-4

Filtre olan glikoz yükü, böbrek tübüllerinden glikoz geriemilim hızı ve idrarla glikoz atılma hızı arasındaki ilişkiler. Transport maksimumu, glikozun tübülden en yüksek miktarda geriemilebileceği hızdır. Glikoz eşiği glikozun idrarda ilk görülmeye başladığı andaki filtre olan glikoz yükünü gösterir.

Proksimal tübüldeki glikoz taşıyıcı sistem güzel bir örnektir. Normal koşullarda idrarda ölçülebilir glikoz görülmez, çünkü filtre olan glikozun hepsi proksimal tübülden geri emilir. Fakat filtre olan yük, tübülün glikoz emebilme kapasitesini aştığı zaman idrarla glikoz atılır.

Yetişkin insanda, glikoz için maksimal taşıma kapasitesi, ortalama 375 mg/dak, oysa filtre edilen glikoz yükü sadece 125 mg/ml'dır. [GFR x plazma glikoz konsantrasyonu = 125 ml/dak x1 mg/ml]. Filtre olan glikoz yükünü 375 mg/dak'ın üstüne çıkaran GFR ve/veya plazma glikoz konsantrasyonundaki büyük artışlarda filtre olan fazla glikoz geri emilemeyerek idrara geçer.

Şekil 27-4, tübüler glikoz yükü, tübüler maksimal glikoz taşınması ve idrarla glikoz atılma hızı arasındaki ilişkiyi gösteriyor. Plazma glikozu 100 mg/100 ml ve tübüler yük normal değerinde olduğu zaman (125 mg/dak) idrarla glikoz kaybı olmadığına dikkat ediniz. Ancak, plazma glikozu 200 mg/100 ml üstüne ve tübüler yük 250 mg/dak'ın üstüne çıktığında, az miktarda glikoz idrarda görünmeye başlar, bu noktaya glikoz için *eşik* denir. *İdrarda glikozun görülmeye başlamasının (eşik değer), transport maksimumuna ulaşılmadan önce olduğuna dikkat edilmelidir.* Eşik değer ile transport maksimumu arasındaki bu farkın bir nedeni bütün nefronların glikoz için aynı maksimal taşıma kapasitesine sahip olmayışları ve bazı nefronların, diğerleri kendi en üst sınırlarına erişmeden önce glikozu atmalarıdır. *Bütün nefronlar glikoz geriemiliminde kendi maksimal taşıma kapasitelerine ulaştığı zaman böbrek için normal değeri olan 375 mg/dak olan maksimal transport kapasitesine ulaşılır.*

Normal bir bireyin plazma glikoz değeri, yemekten sonra asla idrarda glikoz atılmasına yetecek yükseklikte değildir. Oysa kontrolsüz *diabetes mellitusta* plazma glikoz değeri filtre olan glikozun maksimal taşınma kapasitesini aşmaya yetecek ve idrarda glikoz atılmasına neden olacak kadar yükselebilir. Tübüllerden *aktif olarak geriemilen* maddeler için önemli transport maksimum değerlerinden bazıları aşağıdaki gibidir.

Madde	Transport Maksimumu
Glikoz	320 mg/dak
Fosfat	0,10 mM/dak
Sülfat	0,06 mM/dak
Amino asitler	1,5 mM/dak
Ürat	15 mg/dak
Laktat	75 mg/dak
Plazma proteini	30 mg/dak

Aktif Olarak Salgılanan Maddelerin Transport Maksimumları. Aşağıda gösterildiği gibi aktif olarak salgılanan maddeler de transport maksimumu gösterir.

Madde	Transport Maksimumu
Kreatinin	16 mg/dak
Paraaminohippürik asit	80 mg/dak

Aktif Taşınan Fakat Transport Maksimumu Olmayan Maddeler. Aktif olarak taşınan solütlerin sıklıkla maksimal taşınma kapasitesi olmasının nedeni tübüler yük arttığı zaman taşıyıcı sistemin doygunluğa ulaşmasıdır. *Pasif olarak geriemilen maddeler maksimal taşınma göstermezler* çünkü taşınma hızlarını (1) membrandan maddenin difüzyonu için elektrokimyasal yoğunluk farkı, (2) maddeye karşı membranın geçirgenliği ve (3) maddenin bulunduğu sıvının tübülde kalma süresi gibi başka faktörler belirler. Bu tip taşınmaya, *zamana ve farka bağlı taşınma* denir, çünkü taşınma hızı elektrokimyasal konsantrasyon farkına ve maddenin tübülde kalma zamanına, yani tübüler akım hızına bağlıdır.

Bazı aktif olarak taşınan maddeler de zaman ve yoğunluğa bağlı taşınma özelliklerine sahiptir. Bir örnek, proksimal tübüldeki sodyum geri emilimidir. Proksimal tübülde sodyum geri emiliminin bir trasport maksimumu göstermeyişinin asıl nedeni aktif taşınmanın maksimal hızının yanında başka faktörlerin de geriemilim hızını sınırlamasıdır. Örneğin, proksimal tübülde bazolateral sodyum-potasyum ATPaz pompasının maksimal taşıma kapasitesi genellikle gerçek net sodyum geriemilim hızından çok daha fazladır. Bunun nedenlerin-

den birisi hücre dışına taşınan sodyumun önemli kısmının lümene epitelin sıkı bağlantıları yolu ile geri sızmasıdır. Bu geri sızmanın hızı pek çok faktöre bağlıdır. Bunlar: (1) sıkı bağlantıların geçirgenliği ve (2) hücrelerarası sıvıdan peritübüler kapillere kütle akımı hızını tayin eden hücrelerarası fiziksel kuvvetlerdir. Bu nedenle proksimal tübülde sodyum taşınması tübüler maksimal taşınmadan çok, zaman ve yoğunluğa bağlı taşınmanın prensiplerine uymaktadır. Bu demektir ki, proksimal tübülde sodyum konsantrasyonu ne kadar yüksek ise geriemilim hızı da o denli fazladır. Aynı zamanda tübüler sıvı akım hızı ne denli yavaşsa, proksimal tübülden geri emilebilecek sodyum yüzdesi o kadar fazladır.

Nefronun daha distal kısımlarında epitel hücreleri çok daha sıkı bağlantılara sahiptir ve çok daha az miktarda sodyum geçişi olur. Bu bölgelerde sodyum geri emilimi diğer aktif geri emilim gösteren maddelerinkine benzer şekilde transport maksimumu gösterir. Ayrıca bu transport maksimumu *aldosteron* gibi bazı hormonlara yanıt olarak artar.

Ozmoz ile Su Geriemilimi Başlıca Sodyum Geriemilimi ile Eşleşir

Solütler aktif veya pasif taşınma ile tübül dışına taşındıkları zaman yoğunlukları hücreler arasında artarken tübül içinde azalır. Bunun yarattığı konsantrasyon farkı, suyun solütle aynı yönde, tübül lümeninden hücrelerarası mesafeye doğru ozmozuna neden olur. Böbrek tübüllerinin bazı kısımlarının, özellikle proksimal tübülün suya karşı fazla geçirgen olması, su geriemiliminin çok çabuk olmasına neden olduğundan, tübül membranının iki tarafı arasında çok az bir solüt yoğunluk farkı vardır.

Ozmotik su akımının büyük kısmı, epitel hücreleri arasındaki *sıkı bağlantı* bölgeleri aracılığı ile olduğu kadar hücreler yolu ile de olur. Bunun nedeni daha önce tartışılmış olduğu gibi, hücreler arasındaki sıkı bağlantıların, kelimenin düşündürdüğü kadar sıkı olmayıp su ve diğer küçük iyonların önemli miktarda geçmesine izin vermesidir. Bu özellikle, suya karşı oldukça geçirgen, sodyum, klor, potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi iyonlara daha az fakat önemli geçirgenliği olan proksimal tübül için doğrudur.

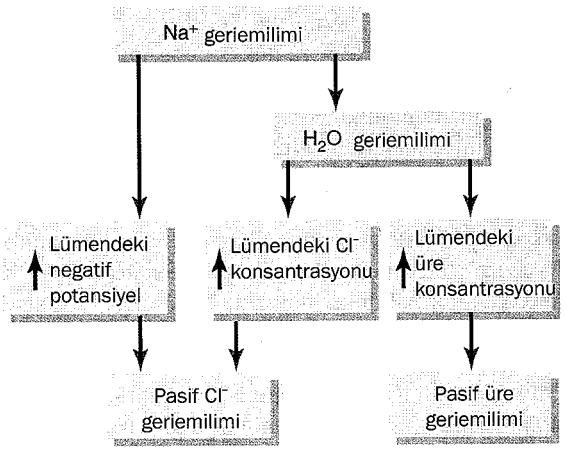
Su, sıkı bağlantılı bölgelerden ozmozla geçerken aynı zamanda *solvent sürüklemesi* denilen bir mekanizma ile, beraberinde solütlerin bazılarını da taşır. Suyun, organik solütlerin ve iyonların geri emilimi, sodyum geriemilimi ile eşleştiği için, sodyum geri emilimindeki değişiklikler su ve diğer birçok solütün geriemilimi üzerine önemli etkiye sahiptir.

Nefronun en distal kısmında Henle kıvrımlarından itibaren toplayıcı tübüle kadar olan kısımlarda sıkı bağlantılar, su ve solütlere karşı geçirgenliği çok azaltır. Epitel hücrelerinin yüzey genişliği de oldukça azalmıştır. Bundan dolayı su ozmoz ile kolaylıkla membranı geçemez. Antidiüretik hormon (ADH) distal ve toplayıcı tübüllerde su geçirgenliğini, daha sonra tartışılacağı gibi, büyük oranda artırır.

Böylece, tübüler epitelden su geçişi, ozmotik fark ne kadar fazla olursa olsun, ancak membran suya geçirgen ise ortaya çıkabilir. Proksimal tübülde su geçirgenliği daima fazladır ve su, solütler kadar çabuk emilir. Henle'nin çıkan kolunda su geçirgenliği daima düşük olduğundan büyük ozmotik farka karşın hemen hiç su geri emilimi olmaz. Tübülün son kısımlarında -distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanallar- su geçirgenliği ADH'nın varlığı veya yokluğuna bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir.

Pasif Difüzyonla Klorür, Üre ve Diğer Maddelerin Geriemilimi

Epitel hücreleri boyunca sodyum geri emilirken klorür gibi negatif iyonlar, elektriksel potansiyelleri nedeni ile sodyum ile birlikte taşınır. Yani pozitif yüklü sodyum iyonları lümen dışına çıkarken hücrelerarası mesafeye göre lümen içini daha negatif yüklü bırakır. Bu, yolla *paraselüler* klorür iyonlarının *pasif* olarak difüzyonuna neden olur. Su tübülden ozmoz ile geriemildiği zaman, tübül lümeni içinde klorür iyonunun yoğunluk artışı nedeni ile ilave klorür geriemilimi olur (Şekil 27-5). Böylece, elektriksel potansiyel ve klorür yoğunluk farkı aracılığı ile sodyum iyonunun aktif taşınması, pasif klorür taşınmasıyla yakından ilişkilidir.



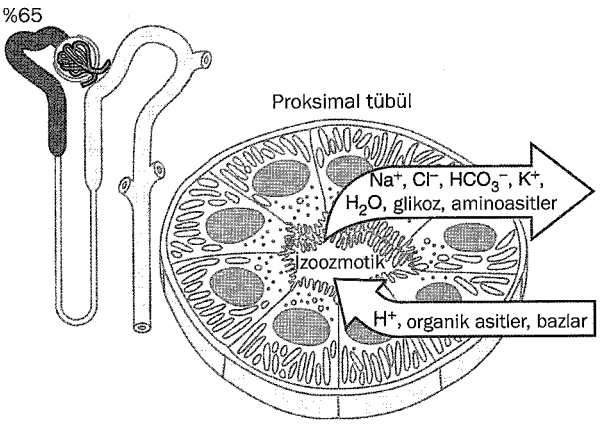
ŞEKİL 27-5

Sodyumun geriemilimine üre, klorür ve su geriemilimin eşlik etme mekanizmaları.

Klorür iyonları sekonder aktif taşınma ile de emilirler. Klorür geriemilimindeki en önemli sekonder aktif transport mekanizması, klorürün lüminal membrandan sodyumla birlikte taşınmasıdır.

Üre de tübülden klorür iyonlarından çok daha az oranda pasif olarak geri emilir. Suyun tübülden sodyum iyonuna eşlik ederek pasif olarak emilmesi sırasında tübül lümeninde üre yoğunluğu artar (Bkz. Şekil 27-5). Bu artış, ürenin emilimi lehine yoğunluk farkı oluşturur. Ancak üre tübülden su gibi kolayca geçemez. Bazı nefron kısımlarında özellikle iç medulladaki toplayıcı kanallarda pasif üre taşınması özel *üre taşıyıcıları* ile kolaylaştırılır. Yine de filtre olan ürenin yarısı tübüllerden geri emilir. Kalan kısmı idrara geçer ve bu metabolik yıkım ürününün böbreklerle atılması sağlanır.

Bir başka metabolizma yıkım ürünü olan kreatinin, üreden daha büyük bir moleküldür ve tübüler membran buna gerçekte geçirgen değildir. Bu nedenle kreatininin filtre olan kısmı hemen hemen hiç geriemilime uğramaz ve pratik olarak glomerülden filtre olan kreatinin tümü idrarla atılır.



ŞEKİL 27-5

Proksimal tübülde başlıca taşınma mekanizmalarının ve hücre ince yapısının özellikleri. Proksimal tübül filtre olan sodyumun, klorürün, bikarbonatın ve potasyumun yaklaşık %65'ini ve filtre edilen glikoz ve aminoasitlerin hepsini geri emer. Proksimal tübül aynı zamanda organik asitleri, bazları ve hidrojen iyonlarını tübüler lümen içine salgılar.

Nefronun Değişik Kısımları Boyunca Geriemilim ve Sekresyon

Daha önceki bölümlerde, tübüler membrandan su ve solütlerin taşınmasındaki ana prensipler tartışılmıştı. Bu genelleme akılda tutularak, şimdi de tübüllerin belirli bölgelerinin özel atılma işlemlerinde uyguladıkları farklı özellikler tartışılabilir. Sadece miktar olarak çok önemli olan maddelerin taşınma fonksiyonları, özellikle sodyum, klorür, su ile ilgili olanlar tartışılacaktır. Bundan sonraki bölümlerde diğer özel maddelerin tübülün değişik bölgelerinden geriemilim ve salgılanması anlatılacaktır.

Proksimal Tübülde Geriemilim

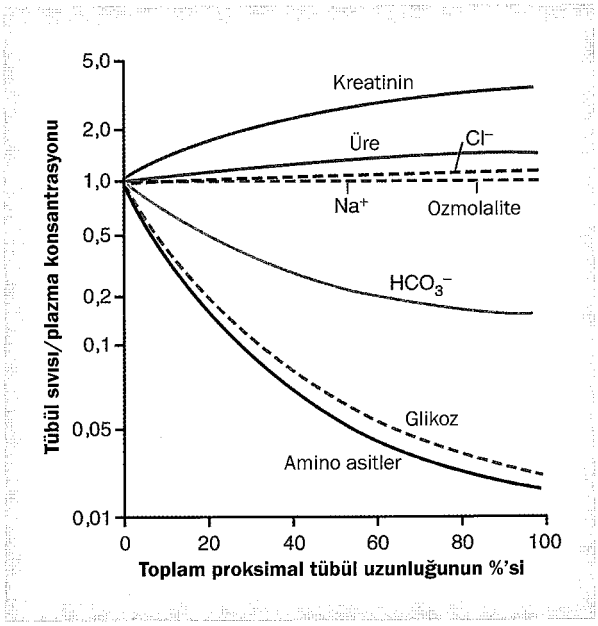
Normalde, filtre olan su ve sodyumun yaklaşık %65'i ve filtre olan klorürün biraz daha az kısmı, filtrat Henle kıvrımına ulaşmadan önce proksimal tübülden geri emilir. Bu yüzdeler daha sonra tartışılacak olan farklı fizyolojik koşullarda artar veya azalır.

Proksimal Tübül Yüksek Bir Aktif ve Pasif Geriemilim Kapasitesine Sahiptir. Şekil 27-6'da gösterildiği gibi, proksimal tübülün yüksek geriemilim kapasitesi onun hücresel özelliklerinden kaynaklanır. Proksimal tübül epitel hücrelerinin metabolik aktiviteleri oldukça fazladır ve bu aktif taşınma işlemlerini destekleyecek bol miktarda mitokondri içerirler. Ayrıca proksimal tübül epitel hücreleri lüminal (apikal) kısımlarında oldukça gelişmiş fırçamsı kenarlara sahiptir. Ayrıca hücrelerarası mesafede fazla miktarda labirent ve kanallar içerirler ki bunların hepsi birlikte, proksimal tübül epitel hücrelerinde sodyum iyonu ve diğer maddeleri çabuk geriemecek geniş bir luminal membran yüzey artışı sağlar.

Epitel fırçamsı kenarının geniş membran yüzeyi, aynı zamanda taşıyıcı protein molekülleri ile de yüklüdür. Bu taşıyıcılar sodyum iyonunun önemli kısmının membrandan amino asitler ve glikoz gibi organik besin maddeleri ile *birlikte taşınmasında* rol alırlar. Sodyumun kalan kısmı özellikle hidrojen iyonunu salgılarken lümenden sodyumu hücre içine taşıyan *zıt taşınma* mekanizması ile alınır. Bölüm 30'da anlatıldığı gibi hidrojen iyonlarının tübül lümenine sekresyonu bikarbonat iyonlarının lümenden uzaklaştırılmasında önemli bir basamaktır, (H^+ ve HCO_3^- bileşerek H_2CO_3'ü oluşturur bu daha sonra H_2O ve CO_2'ye ayrışır).

Her ne kadar sodyum, klorür ve suyun membrandan geçmesinde esas enerjiyi sodyum-potasyum ATPaz sağlıyorsa da, proksimal tübülün üst ve alt kısımlarında sodyum ve klorürün tübülden taşınma mekanizmalarında bazı farklılıklar vardır.

Proksimal tübülün ilk yarısında sodyum, glikoz aminoasitler ve diğer solütlerle birlikte taşınarak geriemilir. Fakat proksimal tübülün ikinci yarısında emilecek az miktarda glikoz ve amino asit kalır, bunun yerine sodyum, bu yarıda başlıca klorür iyonları ile birlikte geriemilir. Proksimal tübülün başlangıç kısımların-



ŞEKİL 27-7

Proksimal tübülün kıvrımlı kısmı boyunca çeşitli maddelerin plazma ve glomerüler filtrattaki miktarlarına göre uğradığı değişiklikler. 1,0 değeri maddenin plazmadaki değeri ile tübül sıvısındaki konsantrasyonunun aynı olduğunu gösterir. 1,0'den küçük değerler, maddenin sudan daha fazla geriemildiğini gösterir, 1,0'den büyük değerler ise maddenin suya oranla daha yavaş emildiğini veya tübüllere sekrete edildiğini gösterir.

da sodyum, glikoz ve bikarbonat ve organik iyonlarla taşınarak geriye klorürden yoğun sıvı bıraktığından, proksimal tübülün ikinci yarısında birinci kısmı ile karşılaştırıldığında klorür oldukça yüksek yoğunlukta bulunur (105'e karşı 140 mEq/litre). Tübülün bu kısmında klorür iyonları, hücrelerarası birleşme bölgelerinden difüzyonla böbrek hücrelerarası sıvısına geçerler.

Proksimal Tübül Boyunca Çözünmüş Maddelerin Yoğunluğu. Şekil 27-7 proksimal tübül boyunca değişik çözürmüş maddelerin yoğunluk değişikliğini özetlemektedir. Her ne kadar proksimal tübül boyunca sodyum miktarı belirgin şekilde azalırsa da, sodyum *konsantrasyonu* (ve toplam ozmolarite) kısmen sabit kalır çünkü proksimal tübülün suya geçirgenliği çok fazla olduğundan su, sodyumla birlikte geri emilir. Glikoz, amino asitler ve bikarbonat gibi bazı organik solütler suya oranla çok daha hızlı emildiğinden bunların yoğunlukları proksimal tübül boyunca giderek azalır. Kreatinin gibi aktif olarak emilemeyen ve membranın daha az geçirgen olduğu diğer organik solütlerin yoğunluğu, proksimal tübül boyunca artar. Ozmolarite şeklinde yansıyan toplam çözünmüş madde konsantrasyonu, nefronun bu kısmının suya aşırı geçirgenliği nedeni ile bütün proksimal tübül boyunca değişmemiş kalır.

Organik Asit ve Bazların Proksimal Tübülden Sekresyonu. Proksimal tübül *safra tuzları, oksalat, ürat, katekolaminler* gibi önemli miktarda organik asitlerin ve bazların da salgılandığı kısımdır. Bu maddelerden çoğu metabolizma son ürünleridir ve çabuk bir şekilde vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Bu maddelerin glomerüler kapillerden filtrasyona ek olarak proksimal tübül içine *salgılanmaları* ve tübüler sistemin hiçbir yerinden hemen hiç geriemilmeyişleri idrarla çabuk atılmalarına katkıda bulunur.

Metabolizma artıklarına ek olarak böbrekler pek çok zararlı potansiyele sahip ilaç ve toksinleri de tübül hücreleri aracılığı ile tübül lümenine salgılayarak kanı bu maddelerden çabuk bir şekilde temizler. Penisilin ve salisilatlar gibi bazı ilaç örneklerinde olduğu gibi, böbreklerin bu ilaçları çabuk uzaklaştırması, etkin tedavi dozunun elde edilmesinde problem yaratır.

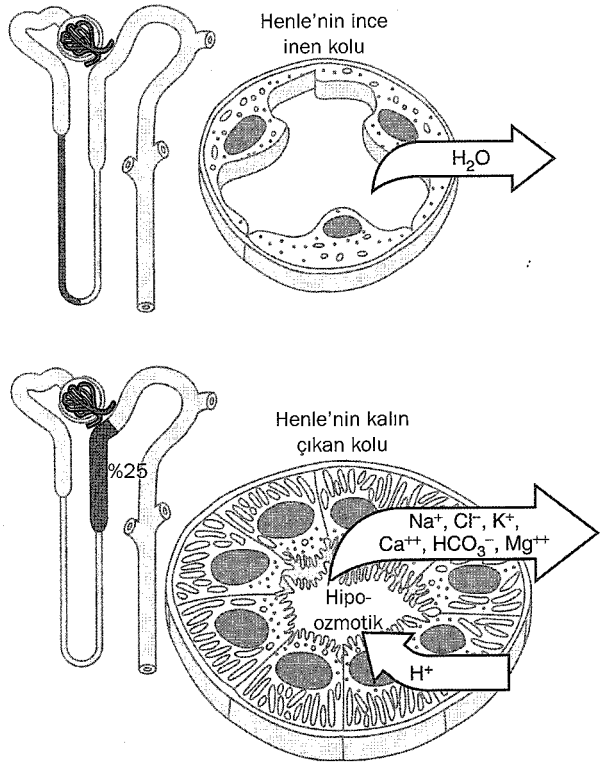
Proksimal tübülden çabuk salgılanan bir başka madde, paraaminohippürik asittir (PAH). PAH o denli çabuk salgılanır ki normal bir şahısta böbreğe gelen plazmadaki PAH'ın %90'ı böbreklerden idrar aracılığı ile itrah edilir. Bu nedenle daha sonra tartışılacağı gibi PAH klirensi böbrek plazma akımının göstergesi olarak kullanılabilir.

Henle Kıvrımından Çözünmüş Madde ve Su Taşınması

Henle kıvrımı, *inen ince Henle, çıkan ince Henle* ve *çıkan kalın Henle kısımları* olarak, fonksiyonu farklı üç bölgeden oluşur. *İnce inen* ve *çıkan bölgeler* isminden de anlaşılacağı gibi fırçamsı kenarı olmayan, birkaç mitokondri içeren, metabolik aktivitesi çok düşük olan ince epitel hücrelerine sahiptir (Şekil 27-8).

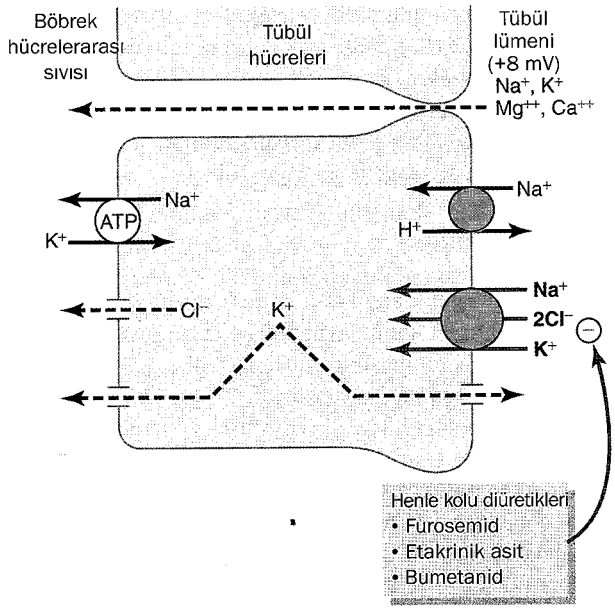
İnce Henle'nin inen kısmı suya çok fazla, üre ve sodyum dahil solütlerin çoğuna orta derecede geçirgendir. Nefronun bu kısmının ana fonksiyonu duvarından maddeleri basit difüzyonla geçirmektir. Filtre olan suyun takriben %20'si Henle kıvrımından geriemilir ve hemen hemen bunun tümü bu inen ince Henle kısmında gerçekleşir, çıkan ince ve kalın Henle kollarının idrarın yoğunlaştırılmasında önem taşıyan özellikleri, suya hiç geçirgen olmayışlarıdır.

Çıkan kolun yarısından itibaren başlayan kalın Henle kısmı metabolik aktivitesi yüksek; sodyum, klorür ve potasyumun aktif olarak geriemilimine olanak sağlayan kalın epitel hücrelerine sahiptir (Bkz Şekil 27-8). Filtre olan sodyum, klor ve potasyum yükünün yüzde 25'i, çıkan kalın koldan olmak üzere, Henle kıvrımından emilir. Kalsiyum, magnezyum, bikarbonat gibi diğer iyonların önemli bir miktarı da, çıkan kalın Henle kolundan emilir. Çıkan Henle'nin ince kısmının geriemme kapasitesi, kalın kısmından çok daha az olduğundan bu kı-



ŞEKİL 27-8

(Üstte) inen ince Henle kıvrımının ve (altta) Henle'nin çıkan kalın bölümünün taşınma özelikleri. İnce Henle kıvrımının inen kısmı suya karşı oldukça fazla, solütlerin çoğuna karşı ise orta derecede geçirgendir. Ancak az sayıda mitokondri içerir ve aktif geriemilim hiç görülmez ya da çok az görülür. Kalın çıkan Henle kıvrımı filtre olan sodyum, potasyum ve klorür yükünün %25'ini ve kalsiyum, bikarbonat ve magnezyumun önemli miktarını geriemer. Bu segment aynı zamanda tübül lümenine hidrojen iyonlarını da salgılar.



ŞEKİL 27-9

Henle'nin çıkan kalın kolunda sodyum, klorür ve potasyum geriemilim mekanizmaları. Bazolateral hücre zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompası, hücre içinde sodyum yoğunluğunun düşük olmasını, negatif elektriksel yük bulunmasını sağlar. Lüminal membrandaki 1-sodyum 2-klorür ve 1-potasyumu taşıyan taşıyıcı, sodyumun hücre içindeki düşük elektrokimyasal yoğunluğa doğru taşınması sırasında açığa çıkan potansiyel enerjiyi kullanarak bu üç iyonu tübül lümeninden hücre içine taşır. Sodyum tübüler hücre içine sodyum-hidrojen zıt-taşınmasıyla da taşınır. Hücrelerarası sıvıya oranla hafifçe pozitif yüklü olan tübüler lümeni (+8 mV), Mg^{++} ve Ca^{++} gibi katyonları paraselüler yolla interstisyel sıvıya iter.

sımdan bu solütlerin herhangi birinin emilen miktarı önemli değildir.

Çıkan kalın Henle'de solüt geriemiliminin en önemli bileşeni, epitel hücrelerinin bazolateral membranlarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. Proksimal tübülde olduğu gibi, kalın çıkan Henle'de de diğer solütlerin geri emiliminin, hücrede sodyum yoğunluğunu düşük tutan sodyum-potasyum ATPaz pompasının geriemebilme kapasitesi ile yakın bağlantısı vardır. Düşük hücre içi sodyum konsantrasyonu, tübül lümeninden hücreye sodyum girişini sağlayan bir yoğunluk farkı yaratır. Çıkan kalın Henle kıvrımında lüminal membrandan hücre içine sodyum taşınması başlıca 1-sodyum 1-potasyum ve 2-klorür taşıyıcıyla yapılır. (Şekil 27-9). Lümen tarafındaki zarda bu taşıyıcı protein sodyumun yüksek yoğunluktaki lümenden, düşük yoğunluktaki hücre içine geçişi sırasında açığa çıkan enerjiyi, potasyumu yoğunluk farkına karşı hücreye taşımada kullanır.

Henlenin çıkan kalın kolu furosemid, ethakrinik asit, bumetanid gibi hepsi de sodyum 2-klorür, potasyum taşıyıcısını inhibe eden güçlü Henle kolu diüretiklerinin etki bölgesidir. Bu diüretikler Bölüm 32'de tartışılacaktır.

Kalın çıkan kolda, tübül lümeninin interstisyel sıvıya oranla hafifçe daha pozitif yüklü olması nedeniyle Mg^{++}, Ca^{++}, Na^+ ve K^+ gibi katyonlar paraselüler yolla da önemli ölçüde geri emilir. 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum taşıyıcısı hücre içine eşit miktarda katyon ve anyon girişini sağlar ama potasyum iyonlarının az miktarda lümen içine kaçışı tübüler lümende yaklaşık +8 mV'luk bir pozitif yük oluşturur. Lümendeki bu pozitif yük Mg^{++} ve Ca^{++} gibi katyonların tübül lümeninden paraselüler aralık yoluyla interstisyel sıvıya geçişini zorlar.

Kalın çıkan kol hücreleri lüminal hücre membranlarında, bu segmentte sodyum geri emilimini ve hidrojen sekresyonunu sağlayan sodyum-hidrojen zıt-taşıyıcılarına da sahiptir.

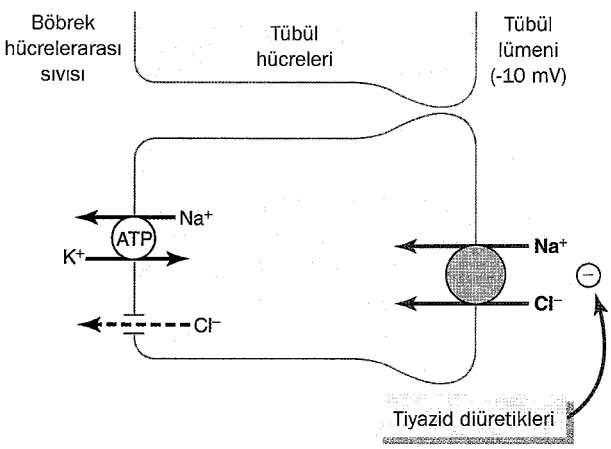
Çıkan kalın Henle kolu suya karşı gerçekte geçirgen değildir. Bu nedenle, segmente ulaşan suyun önemli kısmı fazla miktarda çözünmüş madde geriemilimine

rağmen lümende kalır. Böylece Bölüm 28'de çok daha ayrıntılı bir şekilde tartışılacağı gibi, idrarın değişik koşullar altında böbrekler tarafından seyreltilmesine veya yoğunlaştırılmasına olanak sağlamada önemli olan bu mekanizma ile çıkan kalın Henle kolundan distal tübüle doğru akan sıvı çok fazla seyreltilir.

Distal Tübül

Henle kıvrımının çıkan kalın kolu *distal tübüle* boşalır. Distal tübülün ilk kısmı, aynı nefronda GFR ve kan akımını kontrol eden geribildirim kontrolü sağlayan *juksta glomerüler kompleksi* oluşturur. Distal tübülün bundan sonraki kısmı oldukça kıvrımlıdır ve Henle kıvrımının çıkan kalın kısmı ile arasında geriemilim özellikleri yönünden oldukça fazla benzerlikler vardır, yani sodyum, potasyum ve klorür dahil iyonların önemli kısmını çabuk bir şekilde geriemerken su ve üreye karşı hiç geçirgen değildir. Tübüler sıvı burada seyreltildiği için, bu bölge, *dilüe edici (seyreltici) bölge* adını alır.

Filtre olan sodyum ve klorürün yaklaşık %5'i distal tübülün ilk kısmından geri emilir. Sodyum klorür taşıyıcısı her ikisini de hücre içine taşır. Sodyum-potasyum ATPaz sodyumu bazolateral membrandan dışarı pompalar (Şekil 27-10). Klorür, klorür kanalları ile bazolateralden membrandan hücrelerarası mesafeye difüze olur. Hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde kullanılan *tiyazid diüretikleri* sodyum ve klorürü beraber taşıyan bu taşıyıcıyı baskılar.



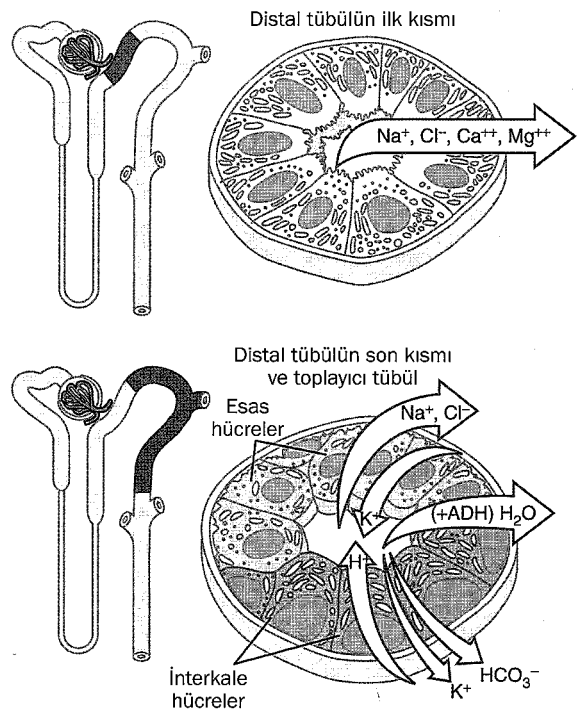
ŞEKİL 27-10

Distal tübülün ilk kısmından sodyum klorür emilim mekanizması. Sodyum ve klorür tübül lümeninden hücreye tiyazid diüretikleri ile baskılanan bir birlikte-taşıyıcı ile aktarılır. Sodyum sodyum-potasyum ATPaz ile dışarı pompalanır, klorür ise klorür kanalları ile hücrelerarası sıvıya difüze olur.

Distal Tübülün Son Kısımları ve Kortikal Toplayıcı Tübül

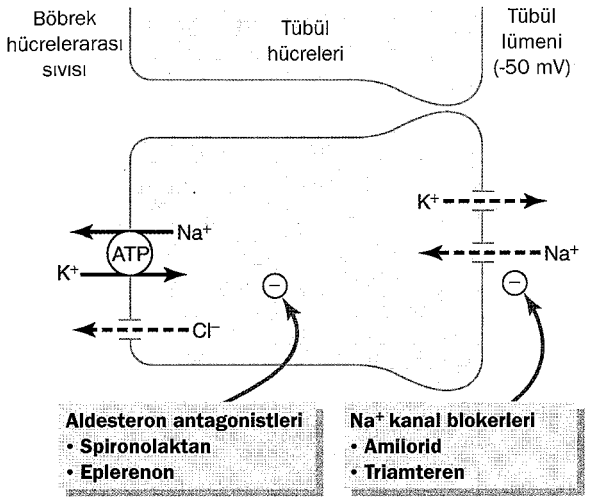
Distal tübülün ikinci yarısı ve onu izleyen toplayıcı tübül, benzer fonksiyonel özelliklere sahiptir. Anatomik olarak iki farklı tip hücreden oluşurlar, *esas hücreler* ve *interkale hücreler* (Şekil 27-11). Esas hücreler lümenden sodyum ve su geriemer, lümene potasyum salgılarlar. İnterkale hücreler potasyum iyonunu geriemer, hidrojen iyonlarını salgılar.

Esas Hücreler Sodyum Geriemer ve Potasyum Salgılarlar. Esas hücreler tarafından sodyum *geriemilimi* ve potasyum *sekresyonu* her hücrenin bazolateral tarafındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının aktivitesine bağlıdır. Bu pompa hücre içinde düşük sodyum yoğunluğunu korur ve böylece özel kanallar aracılığı ile sodyumun hücre içine girmesine olanak sağlar. Kandan tübül lü-



ŞEKİL 27-11

Toplayıcı kanallar, distal tübülün ilk ve son kısmının hücresel ince yapıları ve taşınma özellikleri. Distal tübülün ilk kısmı çıkan kalın Henle kıvrımının özelliklerinin çoğuna sahiptir ve sodyum, klorür, kalsiyum ve magnezyumu geriemer, fakat su ve üreyi hiç geçirmez. Distal tübülün son kısmı ve kortikal toplayıcı tübüller iki farklı tip hücreden oluşur: esas *hücreler* ve *interkale hücreler*. Esas hücreler lümenden sodyum geriemer ve lümene potasyum salgılar. İnterkale hücreler lümenden potasyum ve bikarbonat iyonlarını geriemer ve hidrojen iyonunu salgılarlar. Nefronun bu segmentinden su geriemilimi *antidiüretik hormonun* kontrolü altındadır.



ŞEKİL 27-12

Distal tübülün son kısımları ve toplayıcı tübüllerde sodyum klorür geriemilim ve potasyum sekresyonunun mekanizması. Sodyum hücreye özel kanallarla girer ve sodyum-potasyum ATPaz ile dışarı pompalanır. Aldosteron antagonistleri aldosteron bağlanma bölgesi için yarışarak, aldosteronun sodyum geriemilimini ve potasyum salgılatıcı etkisini baskılarlar. Sodyum kanal blokerleri sodyumun kanallarla hücreye girişini doğrudan önlerler.

menine bu hücreler aracılığı ile potasyum sekresyonu iki basamaklıdır: (1) Hücre içinde yüksek potasyum yoğunluğunu sağlayan sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile potasyum hücreye girer ve (2) hücreye girdikten sonra potasyum yoğunluk farkı yönünde hücreden lümen sıvısına difüzyonla geçer.

Esas hücreler spironolakton, amilorid ve triamteren gibi *potasyum-tutucu diüretiklerin* etki ettiği esas bölgedir. Aldosteron antagonistleri aldosteron reseptörü ile yarışarak esas hücrede aldosteronun sodyum emilimini ve potasyum sekresyonunu artırıcı etkisini baskılar. Sodyum kanal bloke edicileri lüminal membrandaki sodyumun kanallara girmesini önleyerek bazolateral membrandan sodyum-potasyum ATPaz ile pompalanacak sodyum miktarını azaltırlar. Bu da potasyumun hücre içine alınmasını ve tübül sıvısına sekresyonunu azaltır. Bu nedenle sodyum kanalını bloke edici ajanlar ve aldosteron antagonistleri idrarla atılan potasyumu azaltır ve potasyum-tutucu diüretikler olarak davranırlar.

İnterkale Hücreler Bol Biktarda Hidrojen İyonu Salgılar, Bikarbonat ve Potasyum İyonlarını Geriemerler. İnterkale hücrelerden hidrojen sekresyonuna hidrojen-ATPaz taşıma mekanizması aracılık eder. Bu hücrelerde karbonik anhidraz etkisi ile su ve karbon dioksitten oluşan karbonik asitten hidrojen ve bikarbonat iyonları ayrışır. Hidrojen iyonu tübüler lümene salgılanırken her bir hidrojen iyonuna karşılık da bazolateral membrandan geri emilecek bir bikarbonat iyonu hazır olur. Bu mekanizma daha ayrıntılı bir şekilde Bölüm 30'da sunulmuştur. İnterkale hücreler aynı zamanda potasyum iyonlarını da çok iyi anlaşılmamış bir mekanizma ile geriemerler.

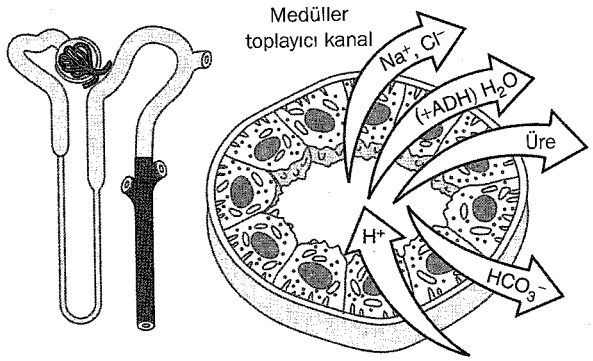
Distal tübülün son kısmının ve *kortikal toplayıcı tübüllerin* işlevsel özellikleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Distal tübülün idrarı seyrelten ilk kısımlarına benzer şekilde, bu iki kısmın tübüler membranı da üreye geçirgen değildir. Böylece bu bölümlere ulaşan tüm üre, idrarla atılmak üzere burayı terkeder. Ancak medüller toplayıcı kanallarda bir miktar üre geriemilimi gerçekleşir.
2. Hem distal tübülün son kısmı, hem kortikal toplayıcı tübül segmentleri sodyum iyonlarını geriemer ve geriemilim hızı üzere hormonlarla özellikle aldosteron ile kontrol edilir. Bu segmentler, aynı zamanda potasyum iyonunu da peritübüler kapillerden tübüler lümene sekrete ederler. Aldosteron, bu sekresyonu da kontrol eder. Vücut sıvılarındaki potasyum konsantrasyonu gibi başka bazı faktörler de potasyum sekresyonunun kontrolünde etkilidir.
3. Bu nefronların *interkale hücreleri* aktif hidrojen-ATPaz mekanizması ile bol miktarda hidrojen iyonu salgılarlar. Bu işlem oldukça küçük bir yoğunluk farkı (4-10 misli) oluşturabilen proksimal tübüldeki sekonder aktif hidrojen iyonu salgılanmasından farklıdır, çünkü hidrojen iyonunu 1/1000 gibi büyük bir yoğunluk farkına rağmen salgılama yeteneğine sahiptir. Böylece interkale hücreler vücut sıvılarının asit-baz dengesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar.
4. Distal tübülün son kısmı ve kortikal toplayıcı tübüllerin suya karşı geçirgenliği *vazopresin* de denilen *antidiüretik hormon* tarafından kontrol edilir. Yüksek ADH düzeylerinde bu tübül segmentleri suya karşı geçirgendir, fakat ADH yokluğunda suya geçirgenliği tamamen kaybederler. Bu özellik, idrarın seyreltilme veya yoğunlaştırılma derecesinin kontrolünde önemli bir mekanizmadır.

Medüller Toplayıcı Kanal

Medüller toplayıcı kanallar filtre edilen su ve sodyumun %10'dan azını geriemerler, ama idrarı işleme tabi tutan son yer olmaları nedeni ile idrarla atılacak solüt ve su miktarının belirlenmesinde çok önemli rol oynarlar.

Toplayıcı kanalların epitel hücreleri düz yüzeyli, oldukça az mitokondrili, kübik şekilli hücrelerdir. Bu tübül hücrelerinin bazı özellikleri aşağıda verilmiştir:



ŞEKİL 27-13

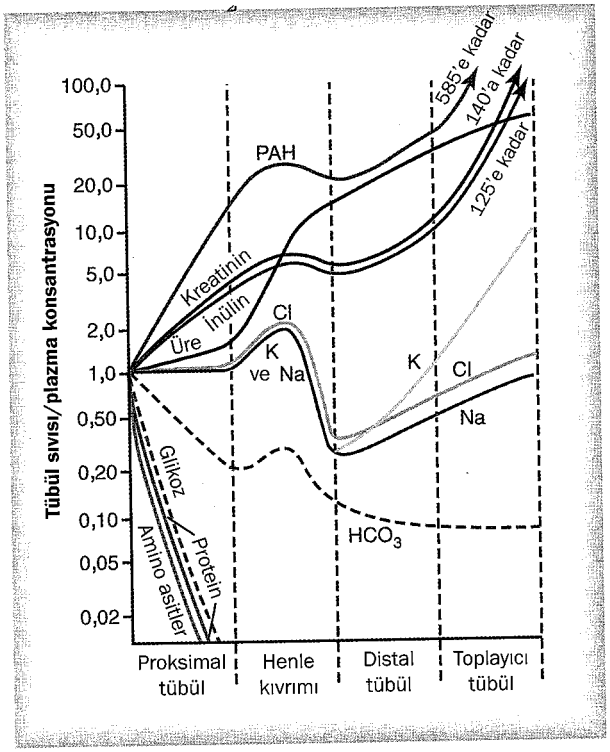
Medüller toplayıcı kanalın hücresel ince yapısı ve taşınma özellikleri. Medüller toplayıcı kanallar sodyumu aktif olarak geriemer, hidrojen iyonlarını sekrete eder ve bu tübüler segment geriemilen üreye geçirgendir. Medüller toplayıcı kanallarda su emilimi antidiüretik hormon konsantrasyonu tarafından kontrol edilir.

1. Medüller toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenlikleri ADH ile kontrol edilir. Yüksek ADH düzeylerinde suyun medüller hücrelerarası mesafeye çabucak geri emilmesi sağlanır. Böylece idrar hacmi azalırken aynı zamanda idrardaki solütlerin önemli kısmı da yoğunlaştırılır.
2. Kortekstеki toplayıcı tübüllerden farklı olarak medüller toplayıcı kanallar üreye geçirgendir. Medüller kanallardaki ürenin bir kısmı medüller hücrelerarası bölgeye geri emilerek böbreğin bu bölgesindeki ozmolaritenin yükselmesine yardım eder ve böbreklerin idrarı yoğunlaştırma yeteneğine katkıda bulunur.
3. Medüller toplayıcı kanallar kortikal toplayıcı tübüllerde görüldüğü gibi büyük yoğunluk farkına karşın hidrojen iyonlarını salgılama yeteneğine sahiptirler. Böylece medüller toplayıcı kanallar da asit-baz düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar.

Değişik Çözünmüş Maddelerin Değişik Tübül Bölgelerindeki Yoğunluklarının Özeti

Tübüler sıvı içinde, bir çözünmüş maddenin yoğunlaştırılması suyun geriemilimine göre solütün geriemilme derecesi ile belirlenir. Eğer su geriemilim yüzdesi daha fazla ise madde daha yoğun hale gelir. Eğer daha fazla oranda çözünmüş madde geriemilirse maddenin yoğunluğu daha seyreltik kalır.

Şekil 27-14 farklı tübül bölgelerinde farklı çözünmüş maddelerin yoğunlaştırılma derecelerini göstermektedir. Bu şekildeki tüm değerler o maddenin tübül sıvısındaki yoğunluğunun plazmadakine bölünmesini temsil eder. Eğer bir maddenin plazma konsantrasyonu



ŞEKİL 27-14

Tübüler sistemin değişik noktalarında, değişik maddelerin ortalama yoğunluklarının, aynı maddelerin plazma ve glomerüler filtrattaki yoğunluklarına göre değişmesi. 1,0 değeri bir maddenin plazmada bulunan yoğunluğu ile tübül sıvısındaki yoğunluğunun aynı olduğunu gösterir. 1,0'den küçük değer maddenin sudan daha çabuk emildiğini gösterir, 1,0'den büyük değer maddenin sudan daha az geriemildiğini veya tübüllere sekrete edildiğini gösterir.

sabit kabul edilirse, tübül sıvısı/plazma konsantrasyonlarının oranındaki herhangi bir değişim, tübül sıvısı konsantrasyonundaki değişikliği yansıtacaktır.

Eğer su emilimi çözünmüş maddenin emiliminden fazla olursa filtrat tübül sistemi boyunca ilerlerken konsantrasyon giderek artar ve oran 1,0 den büyük olur. Eğer konsantrasyon oranı giderek 1,0 den az oluyorsa bunun anlamı suya göre daha fazla çözünmüş maddenin geriemildiğidir.

Şekil 27-14'ün üst kısmında gösterilen kreatinin gibi maddelerin konsantrasyonu idrarda giderek artar. Genellikle bu maddelere vücudun gereksinimi yoktur, böbrekler onları az veya hiç geriemmeyecek hatta tübüllere salgılayacak şekilde adapte olmuştur. Bu nedenle bu maddeler idrarla fazla miktarda atılırlar. Diğer taraftan, şeklin alt kısmında gösterilen glikoz ve amino asitler gibi maddeler vücut bunlara gereksinim duyduğundan, tümüyle geriemilerek idrarla hemen hiç kaybedilmezler.

Tübül Sıvısı/Plazma İnülin Yoğunluk Oranı Böbrek Tübülünden Su Geriemilimini Ölçmede Kullanılabilir. Bir polisakkarit olan ve böbrek tübüllerinden geri emilmeyen ve salgılanmayan inülin GFR ölçümünde kullanılır. Böbrek tübülü boyunca değişik noktalardaki inülin konsantrasyonu tübül sıvısında su miktarındaki değişikliği temsil eder. Örneğin, tübül sıvısı/plazma inülin oranının proksimal tübülün son kısmında 3'e yükselmesi inülinin tübül sıvısında plazmaya göre 3 misli fazla olduğunu gösterir. İnülin tübülden emilmediği ve tübüle salgılanmadığı için tübül sıvısı/plazma inülin oranının 3 olması filtre olan suyun sadece üçte birinin renal tübülde kaldığını 2/3'sinin proksimal tübül boyunca geriemildiğini gösterir. Toplayıcı kanalların sonunda tübül sıvısı/plazma inülin oranının takriben 125'e yükselmesi (bkz Şekil 27-14) filtre olan suyun sadece 1/125'inin tübül lümeninde kaldığını ve %99'dan fazlasının geriemildiğini gösterir.

Tübüler Geriemilimin Düzenlenmesi

Glomerüler filtrasyon ile tübüler geriemilim arasında kesin bir dengenin korunması gerektiğinden, glomerüler filtratın kontrolünde olduğu gibi, tübüler geriemilimi de düzenleyen sayısız sinirsel, hormonal ve bölgesel mekanizma vardır. Tübüler geriemilimin önemli özelliklerinden biri, bazı maddelerin geriemiliminin, özellikle hormonal kontrol mekanizmaları aracılığıyla, bağımsız olarak düzenlenebilmesidir.

Glomerülotübüler Denge-Artan Tübüler Yüke Yanıt Olarak Tübüllerin Geriemilim Hızını Artırma Yeteneği

Tübüler geriemilim hızını kontrol eden en temel mekanizmalardan birisi, artmış tübüler yüke (artmış tübüler akıma) yanıt olarak tübüllerin geriemilim hızlarını artırma yetenekleridir. Buna *glomerülotübüler denge* denir. Örneğin, GFR 125'ten 150 ml/dak'ya yükselirse proksimal tübülün mutlak geriemilim hızı da 81 ml/dak'dan (GFR'nin %65'i) yaklaşık 97,5 ml/dak'ya yükselir. Bu durumda, glomerülotübüler denge, proksimal tübüllerde GFR'nin geriemilim oranı %65'de sabit kalsa bile, filtrasyon yükü arttıkça geriemilim hızının da arttığı anlamına gelir.

Glomerülotübüler denge, tübülün diğer bölgelerinde de, özellikle Henle kıvrımında bir ölçüde görülür. Bunu sağlayan mekanizma tam anlaşılmamıştır fakat daha sonra tartışılacağı gibi böbrek tübülü ve kısmen onu çevreleyen böbrek hücrelerarası bölgesinde ortaya çıkan fiziksel kuvvet değişikliklerine bağlı olabilir. Glomerülotübüler denge mekanizması hormonlardan bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve tam izole edilmiş böbreklerde hatta tamamen izole proksimal tübül segmentlerinde de gösterilebilir.

Glomerülotübüler dengenin önemi, GFR arttığı zaman, distal tübül segmentine aşırı yük binmesini engellemeye yardımcı oluşudur. GFR değişikliklerinin idrar itrahına etkilerini tamponlamada glomerülotübüler denge kendiliğinden, ikinci bir savunma hattı gibi davranır. (Savunmanın birinci hattı, yukarıda tartışılmış olan böbrek otoregülasyon mekanizmaları, özellikle GFR'deki değişiklikleri önlemeye yardımcı olan tübüloglomerüler geribildirimdir). Glomerülotübüler ve otoregülasyon denge mekanizmaları birlikte çalışarak, arteryel basınç değişiklikleri sırasında ya da sodyum ve hacim homeostazını ciddi olarak bozabilçecek başka bir sorun sözkonusu olduğunda, distal tübülden sıvı akışının büyük ölçüde değişmesini engeller.

Peritübüler Kapiller ve Böbrek Hücrelerarası Sıvısının Fiziksel Kuvvetleri

Hidrostatik ve kolloid ozmotik güçler, fiziksel güçlerin glomerüler kapillerlerde filtrasyon hızını kontrol ettiği gibi peritübüler kapillerlerde geriemilim hızını da denetler. Peritübüler kapiller geriemilimdeki değişiklik, böbrek hücrelerarası alanında hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçları değiştirir, bu değişiklik böbrek tübüllerinden su ve madde geriemilimini etkiler.

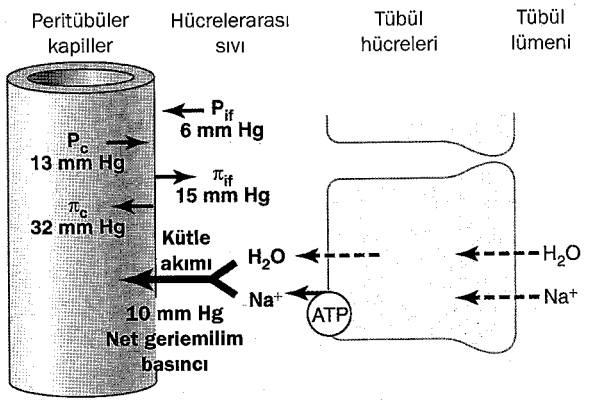
Geriemilim Hızı ve Fiziksel Kuvvetlerin Normal Değerleri. Glomerüler filtrat böbrek tübülleri boyunca geçerken normalde suyun ve katı maddelerin çoğunun %99'dan fazlası geriemilir. Sıvı ve elektrolitler, böbrek tübülünden hücrelerarası mesafeye ve buradan da peritübüler kapillerlere emilir. Peritübüler kapillerlerde geriemilimin normal hızı 124 ml/dak'dır.

Peritübüler kapillerlere geçiş hızı şu şekilde hesaplanabilir.

$$\text{Geriemilim} = K_f \times \text{Net geriemilim kuvveti}$$

Net geriemici kuvvet, peritübüler kapillerlere sıvı ve maddeleri iten ve çeken hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçların toplamıdır. Bu kuvvetler (1) peritübüler kapillerlerdeki emilimi engelleyen hidrostatik basıncı (peritübüler hidrostatik basınç (P_c), (2) emilimi destekleyen kapillerlerin dışındaki böbrek hücrelerarası mesafesinin hidrostatik basıncını (P_{if}), (3) geriemilimin lehine olan peritübüler kapillerlerdeki plazma proteinlerinin kolloid ozmotik basıncını (π_c) ve (4) geriemilime aksi yönde etki eden böbrek hücrelerarası mesafesinin içerdiği proteinlerin kolloid ozmotik basıncını (π_{if}) kapsar.

Şekil 27-15 peritübüler geriemilimi kolaylaştıran ve zorlaştıran normal kuvvetlerin yaklaşık değerlerini gös-



ŞEKİL 27-15

Peritübüler kapillerlerden sodyum ve su geriemilimini tayin eden hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetlerin özeti. Gösterilen sayısal değerler insan için hesaplanmış normal değerlerdir. Böbrek tübül hücrelerinden geriemilen sıvı ve solütlerin peritübüler kapillere geçmesini sağlayan net geriemilim basıncı normalde 10 mm Hg kadardır. P_c peritübüler kapiller hidrostatik basıncı, P_{if} hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı, π_c peritübüler kapiller ozmotik basınç, π_{if} hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncı.

termektedir. Normal peritübüler kapiller basınç yaklaşık 13 mm Hg ve böbrek hücrelerarası sıvısının hidrostatik basıncı ortalama 6 mm Hg olduğu için peritübüler kapiller ile intertisyel sıvı arasındaki 7 mm Hg'lık pozitif bir basınç farkı sıvının geriemilimine karşı koyar. Bu basınç geriemilimin lehine olan kolloid ozmotik basıncı dengelemekten uzaktır. Geriemilim lehine olan plazma kolloid ozmotik basıncı 32 mm Hg civarındadır. Geriemilimini engelleyen böbrek hücrelerarası alanındaki kolloid ozmotik basınç ise 15 mm Hg civarında olduğundan geriemilime neden olacak net kolloid ozmotik basınç 17 mm Hg'dır. Bu nedenle net hidrostatik kuvvetleri (7 mm Hg) aksi yönde etkili net kolloid ozmotik basınçtan (17 mm Hg) çıkararak yaklaşık 10 mm Hg'lık net bir geriemilim kuvveti elde edilir. Bu glomerüler kapillerde bulunana benzer fakat aksi yönde yüksek bir değerdir.

Peritübüler kapillerlerde sıvı geriemilim hızına katkıda bulunan diğer faktör, kapiller alanın genişliği ve geçirgenliğin fazlalığı nedeni ile filtrasyon sabitinin (K_f) büyüklüğüdür. Geriemilim normalde 124 ml/dak ve net geriemen basınç 10 mm Hg olduğundan net geriemilim basıncı 12,4 ml/dak/mm Hg'dır.

Peritübüler Kapillerde Fizik Kuvvetlerin Düzenlenmesi. Böbrek hemodinamiğindeki değişikliklerden doğrudan etkilenen peritübüler kapillerler geriemilimin iki değişkeni, peritübüler kapiller kolloid ozmotik basınç ve hidrostatik basınçtır. *Peritübüler kapiller hidrostatik basıncı, arteryel basınç ve aferent ve eferent arteriyollerin direncinden etkilenir.* (1) Arteryel basınç artışı peritübüler hidrostatik basınç artışına yol açar ve geriemilim hızını azaltır. Bu etki böbrek kan akımını ve böbrek kan damarlarında, hidrostatik basıncı oldukça sabit tutan otoregülasyon mekanizmaları ile bir dereceye kadar tamponlanır. (2) Aferent veya eferent arteriyoldeki direnç artışı, peritübüler kapillerde hidrostatik basınç azalmasına neden olur. Eferent arteriyol daralması, glomerüler kapiller hidrostatik basıncını artırırsa da peritübüler kapiller hidrostatik basıncını düşürür.

Peritübüler kapillerden geriemilimi etkileyen ikinci ana faktör peritübüler kapillerdeki plazmanın kolloid ozmotik basıncıdır. Kolloid ozmotik basıncın artışı, peritübüler kapiller geriemilimini artırır. Peritübüler kapillerin kolloid ozmotik basıncını tayin eden faktörler şunlardır: (1) *Sistemik plazma kolloid ozmotik basıncı;* sistemik kanın kolloid ozmotik basıncının artması peritübüler kolloid ozmotik basınçta artışa neden olarak geriemilimi artırır ve (2) *filtrasyon fraksiyonu;* filtrasyon fraksiyonu ne denli yüksekse, glomerülden filtre olan plazma miktarı o kadar fazladır. Böylece, geride kalan plazma proteinlerinin yoğunluğu da o oranda artar. Böylece filtrasyon fraksiyonunun artması, peritübüler kapillerin geri emilim hızında artışa neden olur. Filtrasyon fraksiyonu, GFR/böbrek plazma akımı olarak tanımlandığı için, artmış filtrasyon fraksiyonu GFR artışı veya böbrek plazma akımının azalması sonucu ortaya çıkabilir. Anjiyotensin II gibi bazı böbrek damar daraltıcıları, daha sonra tartışılacağı gibi, böbrek plazma akımını azaltır ve filtrasyon fraksiyonunu artırırlar. Peritübüler K_f'deki değişiklikler de geriemilim hızına etki edebilir çünkü K_f kapillerin yüzey alanının ve geçirgenliğinin ölçüsüdür. K_f'de artış geriemilimi artırır, oysa K_f azalması peritübüler kapiller geriemilimini azaltır. Fizyolojik koşulların pek çoğunda K_f kısmen sabit kalır. Tablo 27-2'de peritübüler kapiller geriemilimini etkileyen faktörler özetlenmiştir.

Böbrek Hücrelerarası Alanının Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Basınçları. Peritübüler kapillerin fiziksel kuvvetlerinde değişikler, tübülü çevreleyen hücrelerarası mesafedeki fiziksel kuvvetleri değiştirerek tübüler geriemilimi etkiler. Örneğin, peritübüler kapiller membran üzerinde etkili olan geriemilim kuvvetleri, ya peritübüler kapiller hidrostatik basıncın artması ya da peritübüler kapiller kolloid ozmotik basıncın azalması nedeniyle azaldığı zaman, hücrelerarası alandan peritübüler kapillere sıvı ve madde emilimi azalır. Bu da böbreğin hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncını artırır ve hücrelerarasında proteinlerin seyreltilmesi nedeni ile kolloid ozmotik basıncı azaltır. Böbrek hücrelerarası mesafesinin fizik kuvvetlerindeki bu değişiklikler, özellikle proksimal tübüllerde olmak üzere, böbrek tübüllerinden hücrelerarası sıvıya doğru net geriemilimi azaltır.

TABLO 27-2

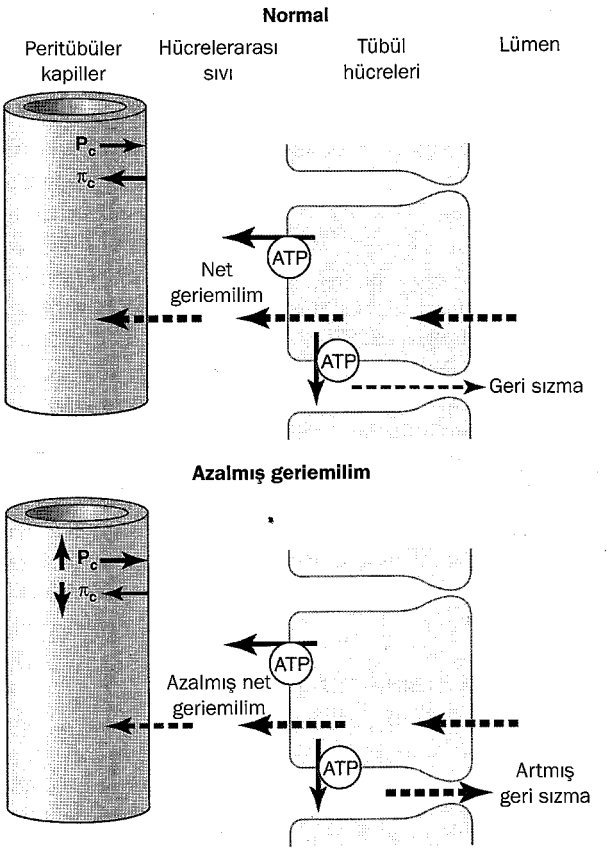
Peritübüler Kapillerde Geriemilime Etki Edebilen Faktörler

↑ P_c → ↓ Geriemilim
- ↓ R_A →↑ P_c
- ↓ R_E → ↑ P_c
- ↑ Arter Basıncı → ↑ P_c

↑ π_c → ↑ Geriemilim
- ↑ π_A → ↑ π_c
- ↑ FF →↑ π_c

↑K_f → ↑Geriemilim

P_C, tübülü çevreleyen kapiller sıvı basıncı; R_A ve R_E, sırası ile aferent ve eferent arteriyol dirençleri; π_c, peritübüler kapiller kolloid ozmotik basınç; π_A, arteriyol plazma kolloid ozmotik basıncı; FF, filtrasyon fraksiyonu; K_f, peritübüler kapiller filtrasyon kat sayısı.



ŞEKİL 27-16

Normal koşullar altında (*üstte*) ve peritübüler kapiller kolloid ozmotik basınç (πc) azalması veya peritübüler kapiller hidrostatik basınç (Pc) artışı sırasında (*altta*) proksimal tübül ve peritübüler kapillerde geriemilim. Azalmış peritübüler kapiller geriemilimi özellikle proksimal tübülde sodyum ve suyun geri emilimini azaltarak tübüler epitel hücrelerinin sıkı bağlantıları üzerinden tübüler lümene geri sızan su ve sodyum miktarını artırır.

Tübüler geriemilime etki eden kolloid ozmotik ve hidrostatik basınç değişikliklerinin mekanizmaları, solüt ve su geriemilim yolları incelenerek anlaşılabilir (Şekil 27-16) Solütler bir kez aktif veya pasif taşınma ile hücrelerarası kanallara veya böbreğin hücrelerarası mesafesine girince, su, tübül lümeninden ozmoz ile hücrelerarasına geçer. Hücrelerarası mesafeye giren su ve solütler ya kapiller tarafından süpürülüp götürülürler veya tübül epitel hücrelerinin arasındaki birleşme bölgelerinden tübüler lümene geri dönerler. Proksimal tübülün epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılı olduğu söylenen kısımlar gerçekte oldukça sızdırıcıdır ve hatırı sayılır miktarda sodyum, bu birleşme bölgeleri aracılığı ile her iki yönde difüzyona uğrayabilir. Peritübüler kapillerin normalde yüksek olan geriemilim hızı nedeni ile tübüler lümene çok az sıvı ve solüt geri sızar. Diğer yandan, peritübüler kapiller geriemiliminin azalması, hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncını artırır ve tübül lümenine daha fazla su ve madde kaçışı yönünde bir eğilim doğurur, böylece net geri emilim hızı azalır (Şekil 27-16'ya tekrar bakınız).

Peritübüler kapiller geriemilimi, normal değerin üstüne çıktığı zaman, aksi durum söz konusudur. Başlangıçta peritübüler kapiller tarafından geriemilimde bir artış hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncında azalmaya yol açar ve hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncını artırır. Bu kuvvetlerin her ikisi de, su ve solütlerin tübül lümeninden hücrelerarası mesafeye hareketini kolaylaştırır; bu nedenle tübül lümenine su ve solüt geri kaçışı azalır ve net tübüler geriemilim artar.

Böylece peritübüler kapillerden su ve madde alınma hızı, böbrek hücrelerarası alanındaki hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç değişiklikleri aracılığıyla, tübül lümeninden hücrelerarası alana su ve madde geriemilim hızıyla eşlenmiştir. Bundan dolayı *peritübüler kapiller geriemilimini artıran kuvvetler, genellikle aynı zamanda böbrek tübüllerinden geriemilimi de artırırlar. Aksine, peritübüler kapiller geriemiliminde inhibisyon yapan hemodinamik değişiklikler aynı zamanda su ve solütlerin tübülden geriemilimini de inhibe ederler.*

Arteryel Basıncın Çıkarılan İdrar Hacmine Etkisi: Basınç-Natriürezi ve Basınç-Diürezi Mekanizmaları

Arter basıncında küçük bir artış bile *basınç natriürezi* veya *basınç diürezi* denilen bir olayla, idrarla atılan su ve sodyumun artmasına neden olur. Bölüm 26'da tarif edilen otoregülasyon nedeni ile arter basıncının 75 ile 160 mm Hg sınırları arasındaki artışlarının GFR ve böbrek kan akımı üzerine çok hafif etkisi olur. GFR'de hafif artış olması kısmen artmış arteryel basıncın idrar akımına yansımasına neden olur. Böbrek hastalıklarında sıklıkla görüldüğü gibi, GFR otoregülasyonu bozulduğu zaman arteryel basınç artışları GFR'de çok daha fazla artışa yol açar.

Artmış böbrek arter basıncının ikinci etkisi, filtre olan sodyum ve suyun tübüller tarafından geriemilen yüzdesinin azalması sonucu çıkarılan idrarın artmasıdır. Bu etkiden sorumlu mekanizma, kısmen peritübüler kapillerde, özellikle böbrek medullasının vaza rektasında, hidrostatik basıncın hafif yükselmesi ve sonuçta böbrek hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncının artışıdır. Daha önce tartışıldığı gibi, böbreğin hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncının artışı, sodyumun tübül lümenine geri sızmasını artırarak sodyum ve suyun net geriemilim hızını azaltır ve böbrek arteryel basıncı arttığı zaman idrar akım hızının artmasına sebep olur.

Basınç-diürezi ve basınç-natriürezi mekanizmasına katkıda bulunan üçüncü faktör, anjiyotensin II yapımının azalmasıdır. Anjiyotensin II, bizzat tübüllerden sodyum geriemilimini artırırken, sodyum emilimini daha da artıracak olan aldosteron salgısını da stimüle eder. Böylece arteryel basınç arttığı zaman, azalmış anjiyotensin II yapımı, sodyum geriemiliminin azalmasına katkıda bulunur.

Tübüler Geriemilimin Hormonlar Tarafından Kontrolü

Vücut sıvı hacimlerinin ve solüt yoğunluklarının ince bir şekilde düzenlenmesi suyun ve farklı solütlerin böbrekler tarafından değişebilir hızlarda, bazen birbirinden bağımsız olarak atılmasını zorunlu kılar. Örneğin, potasyum alınması arttığı zaman, böbrekler, diğer elektrolitlerin ve sodyumun itrahını aynı tutarken, potasyumu fazla itrah etmelidir. Benzer şekilde sodyum alınması değiştiği zaman, böbrekler, diğer elektrolit ve su itrahında önemli değişiklik yapmaksızın idrarla sodyum itrahında uygun ayarlamayı yapmalıdırlar. Vücuttaki birkaç hormon, tübüler reabsorpsiyonun farklı elektrolitler ve su için bu özgüllüğünü sağlar. Tablo 27-3 tübüler geriemilimi düzenleyen en önemli hormonlardan bazılarını, tübüllerde başlıca etki ettikleri bölgeleri, su ve solütlerin atılmasına etkilerini özetlemektedir. Bu hormonlardan bazıları Bölüm 29 ve 30'da daha ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır, fakat burada, birkaç paragrafta bunların böbrek tübüllerine etkileri kısa bir şekilde özetlenecektir.

Aldosteron, Sodyumun Geriemilimini ve Potasyumun Sekresyonunu Artırır. Adrenal korteksin zona glomerulosa hücrelerinden salgılanan aldosteron, böbrek tübüllerinden sodyumun geriemiliminin ve potasyum sekresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. *Aldosteronun başlıca etki ettiği bölge, kortikal toplayıcı tübüllerin esas hücreleridir.* Aldosteronun sodyum geriemilimiyle birlikte potasyum sekresyonunu da artırma mekanizması, kortikal toplayıcı tübül membranının bazolateral kısımlarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarmasıdır. Aldosteron aynı zamanda membranın lüminal tarafında sodyuma karşı geçirgenliği de artırır. Aldosteronun hücresel düzeyde etki mekanizması Bölüm 77'de tartışılmıştır.

Adrenal bezin harabiyeti veya bozukluğunda görüldüğü gibi, (*Addison hastalığı*) aldosteron yokluğunda vücutta önemli sodyum kaybı ve potasyum birikimi görülür. Aksine adrenal tümörlü hastalarda görüldüğü gibi (*Conn sendromu*) aşırı aldosteron salgılanması, vücutta sodyum birikimi ve potasyum tükenmesine yol açar. Çok düşük düzeylerde aldosteron mevcut olduğu sürece sodyum dengesi günlük düzenlemeler ile sağlanırsa da aldosteron salgısındaki yetersizlik böbrek potasyum itrahını ve vücut sıvılarındaki potasyum konsantrasyonunu anlamlı şekilde bozar. Bu yüzden, aldosteron, sodyum yoğunluğundan çok, potasyum yoğunluğunun düzenlenmesinde daha önemlidir.

Anjiyotensin II, Sodyum ve Su Geriemilimini Artırır. Anjiyotensin II vücudun belki de en güçlü sodyum tutucu hormonudur. Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, anjiyotensin II yapımı, kanama veya vücut sıvılarından su ve tuz kaybı gibi, kan basıncı düşmesi ve/veya ekstraselüler sıvının azalması ile birlikte olan koşullarda artar. Artmış anjiyotensin II yapımı, üç temel etki ile böbrek tübüllerinden su ve sodyum geri emilimini artırarak, kan basıncının ve hücredışı sıvısı miktarının normale çevrilmesine yardım eder.

1. *Anjiyotensin II, aldosteron salgısını* uyarır, bu da sodyum geri emilimini artırır.
2. *Anjiyotensin II, eferent arteriyolleri* daraltarak sodyum ve su geriemilimini artıran peritübüler kapiller dinamiği etkiler. Önce, eferent arteriyol

TABLO 27-3

Tübüler Geriemilimi Düzenleyen Hormonlar

Hormon	Etki Yeri	Etkileri
Aldosteron	Toplayıcı tübül ve kanal	↑ NaCl, su geriemilimi, ↑ K^+ sekresyonu
Anjiyotensin II	Proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu/distal tübül, toplayıcı kanal	↑ NaCl ve su geriemilimi, ↑ H^+ sekresyonu
Antidiüretik hormon	Distal tübül/toplayıcı tübül ve kanal	↑ Su geriemilimi
Atriyal natriüretik peptid	Distal tübül/toplayıcı tübül ve kanal	↓ NaCl geriemilimi
Paratiroid hormon	Proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu distal tübül	↓ PO_4^{--} geriemilimi, ↑ Ca^{++} geriemilimi

daralması, özellikle proksimal tübülde net tübüler geriemilimi artıran peritübüler kapiller hidrostatik basıncı azaltır. İkinci olarak, eferent arteriyol daralması böbrek kan akımını azaltarak glomerülde filtrasyon fraksiyonunu artırır ve peritübüler kapillerde protein yoğunluğunu ve kolloid ozmotik basıncı yükseltir. Bu da peritübüler geriemici kuvveti artırarak tübüler sodyum ve su geriemilimini yükseltir.

3. *Anjiyotensin II, proksimal tübülde, Henle kıvrımı, distal ve toplayıcı tübüllerde doğrudan sodyum geriemilimini uyarır.* Doğrudan etkilerinden birisi tübüler hücrelerin bazolateral membranında sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarmaktır. İkinci etkisi, özellikle proksimal tübülün lüminal membranında sodyum-hidrojen değişimini uyarmaktır. Böylece anjiyotensin II, proksimal tübülde hem lüminal hem bazolateral membrandan sodyum geçişini uyarır.

Anjiyotensin II'nin bu birden fazla etkisi, böbreklerin, anjiyotensin II arttığında önemli miktarda sodyum tutmasına neden olur.

ADH, Su Geriemilimini Artırır. ADH'nın en önemli etkisi, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal epitellerinde suya karşı geçirgenliği artırmaktadır. Bu etki, dehidrasyon gibi durumlarda, vücutta su tutulmasına yardımcı olur. ADH eksikliğinde, distal tübüllerin, ve toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenliği azalır ve böbreklerden atılan idrar miktarı çok artar. Böylece ADH'nın etkileri idrarın seyreltilme veya yoğunlaştırılma derecesinin kontrolünde anahtar rol oynar. Bu konuyla ilgili ayrıntılar Bölüm 28 ve 75'de tartışılmıştır.

ADH distal tübülün son kısmı, toplayıcı tübül ve kanallarda özel V_2 *reseptörlerine* bağlanır ve cAMP yapımını arttırarak protein kinazları aktive eder. Bu da su kanalı *akuaporin-2 (AQP-2)* adlı hücre içi proteininin membranının luminal kısmına hareketini hızlandırır. AQP-2 molekülleri kümeler halinde eksositoz hücre membranına yerleşir ve suyun hızla hücreye difüzyonuna olanak sağlayan *su kanallarını* oluştururlar. Hücrenin bazolateral membranında AQP-3 ve AQP-4 gibi ADH ile kontrol edilmeyen başka su kanalları aracılığı ile su hızla hücreyi terkeder. Kronik ADH artışı böbrek tübül hücrelerinde gen transkripsiyonunu uyararak ile AQP-2 protein yapımında artışa neden olur. ADH miktarı azaldığında AQP-2'ler hücre sitoplazmasına geri dönerek su kanallarının dolayısıyle lüminal membranın su geçirgenliğinin azalmasına neden olurlar.

Atriyal Natriüretik Peptit Sodyum ve Su Geriemilimini Azaltır. Plazma hacminin artması sonucu kalp atriyumlarındaki özel hücrelerin gerilmesi ile *atriyal natriüretik peptit* denilen bir protein salgılanır. Bu peptit düzeylerinin artması da özellikle toplayıcı kanallardan olmak üzere böbrek tübüllerinden sodyum ve su geriemilimini inhibe eder. Sodyum ve su geriemilimindeki bu azalma, idrar miktarını artırarak kan hacminin normale çevrilmesine yardımcı olur.

Paratiroid Hormon Kalsiyum Geriemilimini Artırır. Paratiroid hormon vücutta kalsiyum düzenleyici hormonlar içinde en önemlilerinden birisidir. Böbreklere başlıca etkisi, tübüllerden, özellikle distal tübüllerden belki de çıkan kalın Henle kolundan da, kalsiyum geriemilimini artırmaktır. Bölüm 29'da anlatılacağı gibi, paratiroid hormonun proksimal tübülden fosfat geriemilimini baskılamak, Henle kıvrımından magnezyum geriemilimini artırmak gibi başka etkileri de vardır.

Sempatik Sinir Sisteminin Uyarılması Sodyum Geriemilimini Artırır

Sempatik sinir sisteminin uyarılması hem eferent hem de aferent arteriyolü daraltarak GFR'de azalmaya yol açtığı için sodyum ve su atılmasını azaltır. Sempatik uyarılma aynı zamanda proksimal tübülden ve çıkan kalın Henle kolundan hatta tübülün daha distal kısmından sodyum geriemilimini artırır. Son olarak, sempatik sinir sistemi uyarılması, böbrek tübüllerinden sodyum geriemilimini artıran ve sodyumun uzaklaştırılmasını azaltan renin salgısını ve anjiyotensin II yapımını artırır.

Böbrek Fonksiyonlarını Ölçmek İçin Klirens Yöntemlerinin Kullanılması

Farklı maddelerin plazmadan uzaklaştırılma hızları, böbreklerin değişik maddeleri itrah etmedeki etkinliklerini ölçmede faydalı bir yaklaşım sağlar (Tablo 27-4). *Birim zamanda böbrekler tarafından bir maddeden tamamen arındırılan plazma miktarı, o maddenin böbrek klirensini verir.* Bu biraz özet bir görüştür, çünkü bir maddeden *tamamen* arındırılan tek bir plazma hacmi yoktur. Ancak bu görüş böbreklerin itrah fonksiyonunu ölçmede faydalı bir yaklaşım sağlar ve aşağıda tartışıldığı gibi, böbreklere gelen kan akım hızını saptamada olduğu gibi, glomerüler filtrasyon, tübüler geriemilim ve tübüler sekresyon gibi böbreklerin temel fonksiyonlarını ölçmede de kullanılabilir.

Klirens prensibini anlayabilmek için aşağıdaki örneği dikkate alalım: Eğer böbreklere gelen plazmanın her ml'sinde bir maddeden 1 mg bulunuyorsa ve bu maddenin idrar içine itrah edilen miktarı da dakikada 1 mg ise, o zaman bir dakikada, 1 ml plazma bu maddeden "arındırılıyor" demektir. Böylece klirens, bir birim

TABLO 27-4

Böbrek İşlevini Ölçmede Klirensin Kullanılması

Terim	Eşitlik	Birim
Klirens hızı (C_S)	$C_S = \frac{U_S \times V}{P_S}$	ml/dak
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)	$GFR = \frac{U_{inülin} \times V}{P_{inülin}}$	
Klirens oranı	Klirens oranı = $\frac{C_S}{C_{inülin}}$	yok
Böbrekte etkin plazma akımı (ERPF)	$ERPF = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}}$	ml/dak
Böbrek plazma akımı (RPF)	$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times V/P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH})/P_{PAH}} = \frac{U_{PAH} \times V_{PAH}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	ml/dak
Böbrek kan akımı (RBF)	$RBF = \frac{RPF}{1 - \text{Hematokrit}}$	ml/dk
Atılma hızı	Atılma hızı = $U_S \times V$	mg/dak, mmol/dak ya da mEq/dak
Geriemilim hızı	Geriemilim hızı = Filtre olan yük - Atılma hızı = $(GFR \times P_S) - (U_S \times V)$	mg/dak, mmol/dak ya da mEq/dak
Sekresyon hızı	Sekresyon hızı = Atılma hızı - Filtre olan yük	mg/dak, mmol/dak ya da mEq/dak

S, bir madde; U, idrar konsantrasyonu; V, idrar akım hızı; P, plazma konsantrasyonu; PAH, para-aminohippürik asit; P_{PAH}, böbrek arterinde PAH konsantrasyonu; E_{PAH}, ekstraksiyon oranı; U_{PAH}, böbrek veninde PAH konsantrasyonu

zamanda idrarla itrah edilen madde miktarını sağlamak için gerekecek plazma hacmi demektir. Matematiksel olarak tanımlandığında:

$$C_s \times P_s = U_s \times V,$$

Bu formülde C_s, S maddesinin uzaklaştırılma hızı, P_s, maddenin plazmadaki yoğunluğu, V idrar akım hızı, U_s S maddesinin idrardaki yoğunluğudur. Bu eşitlik yeniden düzenlendiğinde klirens aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Böylece bir maddenin böbreklerden klirensi, o maddenin idrarla atılma hızının ($U_s \times V$), plazmadaki yoğunluğuna bölünmesi ile hesaplanabilir.

İnülin Klirensi GFR Hesaplanmasında Kullanılabilir

Eğer bir madde su kadar serbest filtre ediliyorsa ve böbrek tübüllerinde geri emilmiyor veya salgılanmıyorsa, o zaman o maddenin idrarla atılan miktarı ($U_s \times V$) böbrekler tarafından filtre edilen miktarına ($GFR \times P_s$) eşit olacaktır. Böylece,

$$GFR \times P_s = U_s \times V$$

GFR, aşağıdaki gibi, maddenin klirensinden hesaplanabilir:

$$GFR = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

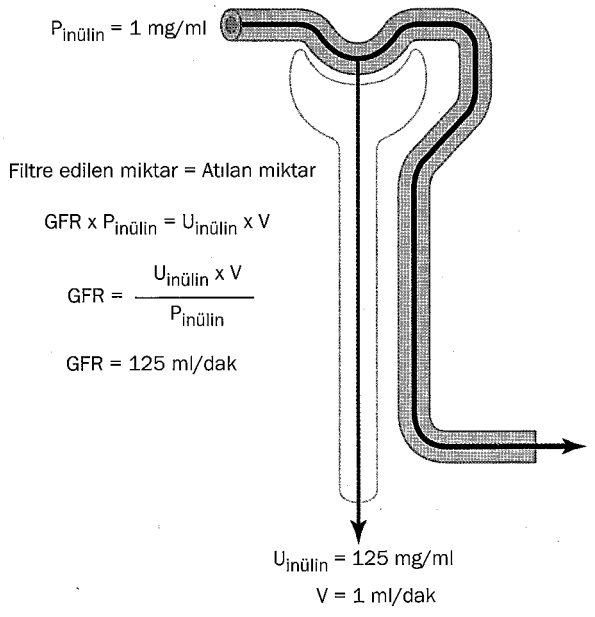
Bu özelliklere sahip bir madde, yaklaşık 5200 molekül ağırlıklı bir polisakkarit olan *inülindir*. GFR'yi ölçmek için, vücutta üretilmeyen ve bazı bitkilerin köklerinde bulunan inülin vücuda damar yolu ile verilir.

Şekil 27-17 böbreklerin inüline davranışını gösteriyor. Bu örnekte plazma konsantrasyonu 1 mg/ml, idrar konsantrasyonu 125 mg/ml ve idrar akım hızı dakikada 1 ml'dir. Böylece dakikada 125 mg inülin idrara geçer, o halde, inülinin idrarla atılma hızının, plazma inülin konsantrasyonuna bölünmesi ile (bu da 125 ml/dak değerini verir), inülin klirensi hesaplanabilir. Böylece 125 ml plazmanın, idrarda çıkan inülin miktarını sağlayacak şekilde, bir dakikada böbreklerden filtre edilmesi gerekir.

GFR tayininde kullanılan tek madde inülin değildir. *Kreatinin* ve *radyoaktif iyotalamat* gibi başka maddeler de klinikte GFR ölçümünde kullanılmaktadır.

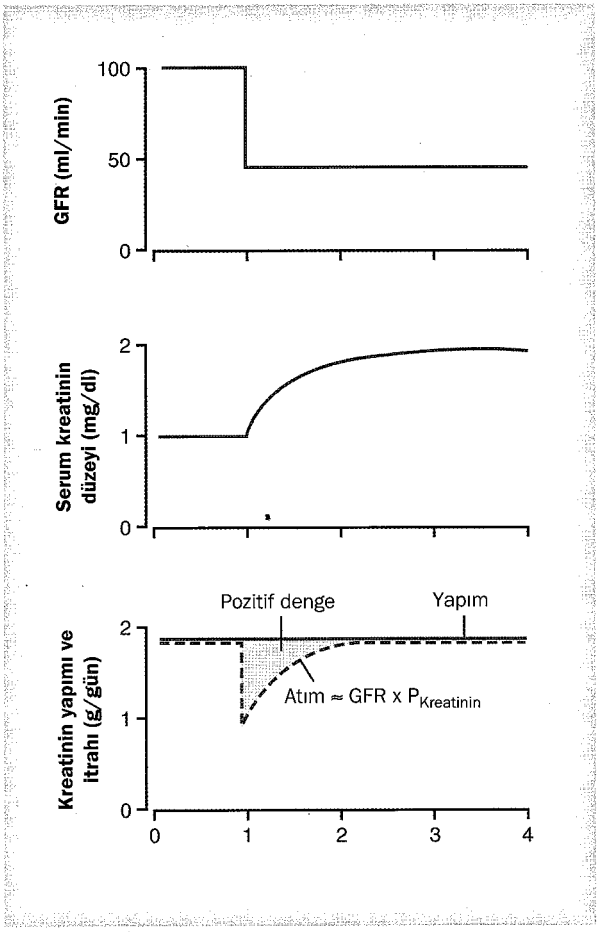
Kreatinin Klirensi ve Plazma Kreatinin Konsantrasyonu GFR Tayininde Kullanılabilir

Kreatinin iskelet kas metabolizmasının bir ara ürünüdür ve hemen tamamı glomerüler filtrasyonla vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle kreatinin klirensi GFR ölçümünde kullanılabilir. Ölçümünün kolaylığı ve hastaya damardan verilme gereği olmayışı klinikte GFR tayininde inüline nazaran kreatinin klirensinin daha yaygın kullanım nedenidir. Ancak kreatinin, GFR için mükemmel bir gösterge değildir, çünkü az miktarda kreatinin tübüller tarafından salgılanır ve idrarla atılan kreatinin miktarı filtre olan miktardan biraz fazladır. Ölçüm yöntemindeki küçük bir hata plazma kreatinin konsantrasyonunun



ŞEKİL 27-17

İnülin klirensi kullanılarak böbreklerden gomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi. İnülin glomerüler kapillerden serbestçe filtre edilir, fakat böbrek tübüllerinden geri emilmez. $P_{inülin}$ plazma inülin yoğunluğu; $U_{inülin}$ idrar inülin yoğunluğu, V idrar akım hızı.



ŞEKİL 27-18

Kreatinin yapım hızı sabit iken, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) %50'lik bir azalışın serum kreatinin düzeylerine ve atımına etkisi $P_{kreatinin}$, plazma kreatinin düzeyi.

normalden yüksek ölçülmesine neden olur. Şans eseri bu iki hata birbirini dengeler ve GFR ölçümünde kreatinin klirensi güvenilir ölçüm olarak kullanılır.

Bazı durumlarda, kreatinin klirensi C_{cr} ölçümü için idrar toplamak pratik olmayabilir. GFR ile ters orantılı olan plazma kreatinin (P_{cr}) ölçümü GFR'deki değişiklikleri yansıtabilir.

$$GFR = C_{cr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}}$$

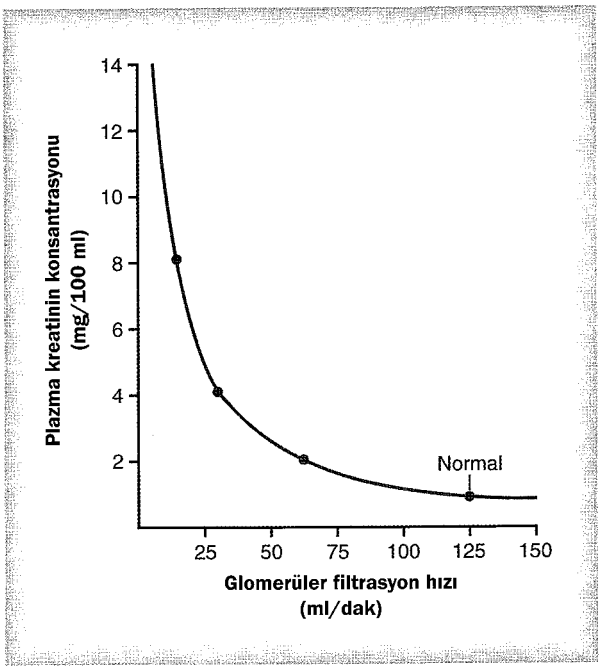
Eğer GFR aniden %50 azalırsa böbrekler geçici olarak atılması gereken kreatinin yarısını filtre edecek ve kreatinin vücutta birikeceğinden plazma düzeyi yükselecektir. Plazma kreatinin konsantrasyonu, kreatinin filtrasyon yükü (P_{cr} x GFR) ve kreatininin atılan miktarı (U_{cr} xV) normale dönünceye ve yapım ve atım arasında yeni bir denge kuruluncaya kadar artar. Şekil 27-18'de görüldüğü gibi bu denge yaklaşık plazma kreatinini 2 katına çıkınca oluşur. Eğer GFR 1/4 değerine düşerse, plazma kreatinini yaklaşık normalin 4 katı artar, GFR normalin sekizde birine düşünce plazma kreatinini 8 misline çıkar. Böylece normal koşullarda GFR azalmasına karşın kreatinin yapım hızı atım hızına eşitlenir. Bu normal atım hızı plazma kreatinin seviyelerinde yükselme pahasına gerçekleşir (Şekil 27-19).

PAH Klirensi Böbrek Plazma Akımını Ölçmede Kullanılabilir

Teorik olarak eğer bir madde tamamen plazmadan uzaklaştırılıyorsa o maddenin uzaklaştırılma hızı (klirens hızı) toplam böbrek plazma akımına eşit olmalıdır. Bir başka deyişle böbreğe kan ile gelen madde miktarı (böbrek plazma akımı x P_s) idrarla itrah edilen miktara (U_sxV) eşit olacaktır. Böylece, böbrek plazma akımı (RPF) aşağıdaki formül aracılığı ile hesaplanabilir.

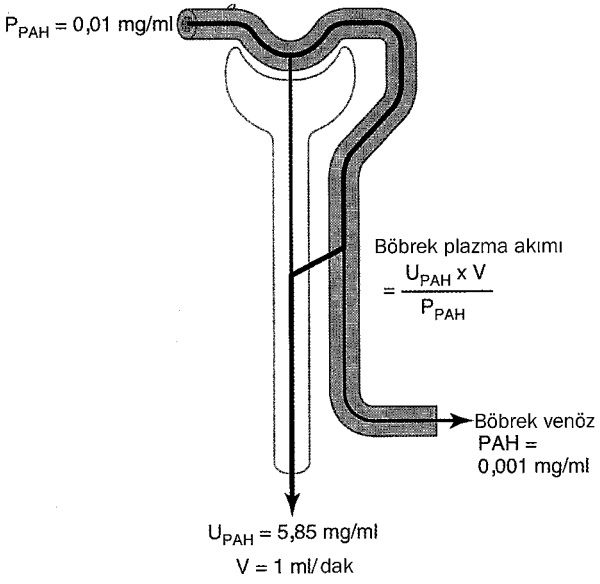
$$RPF = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

GFR, toplam plazma akımının sadece %20'si olduğundan plazmadan tamamen uzaklaştırılan bir madde glomerüler filtrasyona ilaveten tübüllerden de salgılanmalıdır (Şekil 27-20). Böbrekler tarafından tamamen uzaklaştırıldığı bilinen bir madde yoktur. Ancak PAH denilen bir maddenin takriben %90'ı böbrekler tarafından uzaklaştırılır. Bu nedenle böbrek plazma akımının yaklaşık hesaplanmasında PAH klirensi kullanılabilir. Daha doğru değer elde etmek için böbreklerle atılana ek olarak kanda kalan PAH yüzdesi de ölçülebilir. Kandan uzaklaştırılan PAH yüzdesine, PAH *ekstraksiyon oranı* denir ve normal böbreklerde ortalama %90 kadardır. Hasta böbreklerde hasarlı tübül-



ŞEKİL 27-19

Denge koşullarında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile plazma kreatinin düzeyleri arasındaki yaklaşık ilişki. Eğer vücut kreatinin yapımı sabit ise GFR'de %50 azalma plazma kreatininde 2 misli artış yapar.



ŞEKİL 27-20

Böbreklerden para-aminohippurik asit (PAH) klirensi kullanılarak böbrek plazma akımının ölçülmesi. PAH glomerüler kapillerinden serbestçe filtre olur, aynı zamanda peritübüler kapiller kandan tübül lümeni içine salgılanır. Böbrek arterinin plazmasındaki PAH miktarı, idrarla atılan PAH miktarına eşit gibidir. Bu nedenle böbrek plazma akımı PAH klirensinden (C_{PAH}) hesaplanabilir. Daha doğru olması için, böbreği terkettiği sırada kanda bulunan PAH yüzdesi kullanılarak düzeltme yapılabilir. P_{PAH} arteryel plazma PAH konsantrasyonu; U_{PAH} idrar PAH konsantrasyonu; V idrar akım hızı.

lerin tübül sıvısı içine yeterli PAH salgılayamayışları nedeni ile bu oran azalır.

Böbrek plazma akımının hesaplanması aşağıdaki örnekle gösterilebilir. Plazma PAH konsantrasyonunun 0,01 mg/ml, idrar konsantrasyonunun 5,85 mg/ml, idrar akım hızının da 1 ml/dakika olduğunu farzedelim. PAH klirensi idrarla PAH atılma hızının (5,85 x 1 ml/dakika), plazma PAH konsantrasyonuna (0,01 mg/ml) bölünmesi ile hesaplanabilir. Böylece PAH klirensi 5,85 ml/dakika olarak bulunur.

Eğer PAH ekstraksiyon oranı %90 ise gerçek böbrek plazma akımı 585 ml/dakikanın 0,9'a bölünmesi ile 650 ml/dakika olarak elde edilebilir. Böylece toplam böbrek plazma akımı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

Toplam Böbrek Plazma Akımı=
PAH Klirensi / PAH ekstraksiyon oranı

Ekstraksiyon oranı (E_{PAH}), böbrek arteryel kan (P_{PAH}) ve böbrek venöz kan (V_{PAH}) konsantrasyonlarının farkının, arteryel PAH konsantrasyonuna bölünmesi ile hesaplanır.

$$EPAH = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Böbreğe giden toplam kan akımı, hematokrit (kandaki eritrositlerin yüzdesi) ve böbrek plazma akımı yardımı ile hesaplanabilir. Eğer hematokrit 0,45 ve toplam böbrek plazma akımı 650 ml/dakika ise toplam böbrek kan akımı 650/(1-0,45)=1182 ml/dakikadır.

Filtrasyon Fraksiyonu, GFR'nin Böbrek Plazma Akımına Bölünmesi ile Hesaplanır

Glomerülden filtre olan plazma miktarını gösteren filtrasyon fraksiyonunu hesaplamak için, önce böbrek plazma akımı (PAH klirensi) ve GFR (inülin klirensi) bilinmelidir. Eğer böbrek plazma akımı 650 ml/dak ve GFR 125 ml/dak ise, filtrasyon fraksiyonu (FF) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$FF = GFR/RPF = 125/650 = 0,19$$

Böbrek Klirenslerinden Tübüler Geriemilimin veya Sekresyonun Hesaplanması

Eğer bir maddenin glomerüler filtrasyon ve böbrekle atım hızı bilinirse, böbrek tübüllerinden o maddenin net geriemilimi veya net sekresyonu olup olmadığı hesaplanabilir. Örneğin, bir maddenin atılma hızı (U_s x V) maddenin filtre olan yükünden (GFR x P_s) daha az ise, o maddenin bir kısmı böbrek tübülünden geriemiliyor demektir. Aksine eğer bir maddenin atılma hızı, filtre olan yükten daha fazla ise, o zaman idrarda görülen madde miktarı glomerülden filtre edilen ve tübüllerden salgılanan miktarın toplamını temsil ediyor demektir.

Aşağıdaki örnekler tübüler geriemilim hesaplanmasını gösteriyor. Hastadan aşağıdaki değerlerin elde edilmiş olduğunu farzedelim:

İdrar akım hızı = 1 ml/dak
İdrar sodyum konsantrasyonu (U_{Na}) = 70 mEq/L =70 μEq/ml
Plazma sodyum konsantrasyonu = 140 mEq/L =140 μEq/ml
GFR (inülin klirensi) = 100 ml/dak

Bu örnekte, filtre olan sodyum yükü, GFR x P_{Na} veya 100 ml/dak x 140 μEq/ml = 14.000 μEq/dak'dır. İdrarla atılan sodyum (U_{Na} x idrar akım hızı) 70 μEq/dak'dır. Bu nedenle tübüler sodyum geriemilimi filtre olan sodyum yükü ile idrarla atılan Na arasındaki farka eşittir veya 14.000 μEq/dak - 70 μEq/dak= 13930 μEq/dak'dır.

Farklı Çözünmüş Maddelerin Klirensleri ile İnülin Klirensinin Karşılaştırılması. GFR ölçümünü gösteren inülin klirensi ile bir başka maddenin klirensinin karşılaştırılması ile aşağıdaki genellemeler yapılabilir. (1) eğer bir maddenin klirens hızı inülininkine eşitse o madde sadece filtre edilmektedir fakat geriemilmemekte ve salgılanmamaktadır, (2) eğer bir maddenin klirensi inülin klirensinden daha az ise o madde nefron tübülünden geriemilmekte demektir ve (3) eğer bir maddenin klirens hızı inülininkinden fazla ise o madde nefron tübülünden salgılanmakta demektir. Böbrekler tarafından atılan bazı maddelerin yaklaşık klirens hızlarının listesi aşağıda verilmiştir.

Madde	Klirens Hızı (ml/dak)
Glikoz	0
Sodyum	0,9
Klorür	1,3
Potasyum	12,0
Fosfat	25,0
İnülin	125,0
Kreatinin	140,0

Kaynaklar

Aronson PS: Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule. Cell Biochem Biophys 36:147, 2002.

Benos DJ, Fuller CM, Shlyonsky VG, et al: Amiloride-sensitive Na^+ channels: insights and outlooks. News Physiol Sci 12:55, 1997.

Féraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase–dependent sodium transport in the kidney: Hormonal control. Physiol Rev 81:345, 2001.

Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis. Curr Hypertens Rep 4:152, 2002.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G(eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Humphreys MH, Valentin J-P: Natriuretic hormonal agents. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82:735, 2002.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 57:1324, 2000.

Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D: How to assess glomerular function and damage in humans. J Hypertens 17:309, 1999.

Reeves WB, Andreoli TE: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In Seldin DW, Giebisch G(eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press,2000.

Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. Physiol Rev 80:277, 2000.

Rossier BC, Praderv S, Schild L, Hummler E: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol 64:877, 2002.

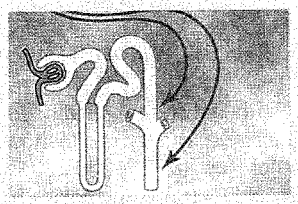
Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport. Physiol Rev 80:211, 2000.

Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 283:F221, 2002.

Weinstein AM: Mathematical models of renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty. Am J Physiol Renal Physiol 284:F871, 2003.

Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters. Am J Physiol Renal Physiol 280:F10, 2001.

Hücredışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi



Vücut hücrelerinin amaçlarına uygun olarak fonksiyon yapabilmeleri için, elektrolitlerin ve diğer erimiş maddelerin nisbeten sabit bir konsantrasyonda tutulduğu ekstraselüler sıvı içinde bulunmaları gerekir. Ekstraselüler sıvıdaki erimiş maddelerin toplam konsantrasyonu -ve dolayısıyla ozmolaritesi- erimiş madde miktarının ekstraselüler sıvı hacmine bölünmesiyle belirlenir. Böylece, ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesi büyük bir oranda ekstraselüler su miktarı tarafından düzenlenir. Vücuttaki su miktarı ise (1) susamayı belirleyen faktörler tarafından düzenlenen sıvı alımı ve (2) glomerüler filtrasyon ve tübüler geriemilimi etkileyen birçok faktör tarafından kontrol edilen renal su atımı ile belirlenir.

Bu bölümde, biz özellikle (1) fazla suyun, böbreklerden dilüe idrar halinde atılmasını sağlayan mekanizmaları; (2) böbreklerin konsantre idrar oluşturarak suyu tutmasını sağlayan mekanizmaları; (3) ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesini kontrol eden böbrek geribildirim mekanizmaları; ve (4) ekstraselüler sıvı hacmi, ozmolarite ve sodyum konsantrasyonunu da kontrol etmeye yardım eden, su ve tuz alımlarını belirleyen susama ve tuz alım isteği ile ilgili mekanizmaları tartışacağız.

Böbrek Fazla Suyu Dilüe İdrar Oluşturarak Atar

Normal böbrek çok farklı değişikliklere yanıt olarak idrardaki su ve erimiş madde oranlarını değiştirmek için çok büyük kapasiteye sahiptir. Vücutta aşırı su bulunduğu ve vücut sıvı ozmolaritesi düştüğü zaman, böbrekler 50 mOsm/L'ye kadar düşük ozmolariteli idrar atabilirler, bu normal ekstraselüler sıvı ozmolaritesinin sadece altıda biri kadar bir konsantrasyondur. Tersine, su yetersizliği ve ekstraselüler sıvı ozmolaritesi yüksek olduğu zaman, böbrekler 1200-1400 mOsm/L'ye kadar konsantre idrar oluşturabilirler. Böbrekler büyük hacimde sulandırılmış idrarı veya küçük hacimde konsantre idrarı, sodyum ve potasyum gibi erimiş maddelerin idrarla atılma hızında büyük değişiklikler yapmaksızın atabilirler. Su atılmasının erimiş madde atılmasından bağımsız düzenlenme yeteneği, özellikle sıvı alımının sınırlı olduğu durumlarda yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir.

Antidiüretik Hormon İdrar Konsantrasyonunu Kontrol Eder

Renal su atılmasını, erimiş madde atılma hızından bağımsız değiştirerek, plazma ozmolaritesini ve sodyum konsantrasyonunu düzenleyen çok güçlü bir geribildirim sistemi vardır. Bu geribildirim mekanizmanın başlıca etkili maddesi, *vazopresin* olarak da bilinen, *antidiüretik hormon (ADH)*'dur.

Vücut sıvılarının ozmolaritesi normalin üzerine çıktığı zaman (bu, vücut sıvılarında erimiş madde miktarının çok konsantre olduğunu gösterir), arka hipofiz bezi daha fazla ADH salgılar, ADH distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliğini artırır. Bu, büyük miktarda suyun reabsorbe edilmesine

ve renal erimiş madde atılma hızında önemli bir değişiklik olmaksızın idrar hacminin azalmasını sağlar.

Vücutta aşırı su bulunduğu ve ekstraselüler sıvı ozmolaritesi azaldığı zaman, arka hipofizden ADH salgılanması azalır, bu sayede distal tübülün ve toplayıcı kanalların suya geçirgenliği azalır, büyük miktarlarda sulandırılmış idrarın atılması sağlanır. Böylece, ADH hormonunun varlığı veya yokluğu, böbreklerin ya sulandırılmış ya da konsantre edilmiş idrar çıkarmasını büyük oranda belirler.

Sulandırılmış İdrar Çıkarılmasının Renal Mekanizmaları

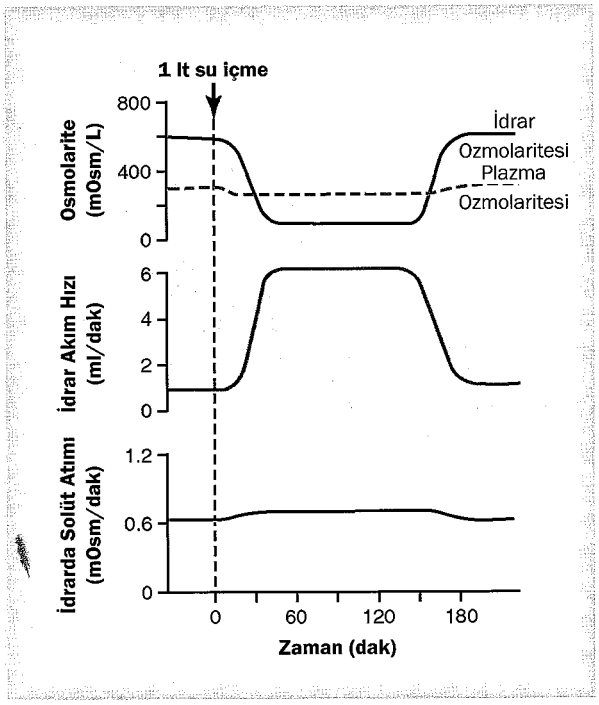
Vücutta büyük bir miktarda su fazlası bulunduğu zaman, böbrekler 20 L/gün kadar çok miktarda ve 50 mOsm/L'ye kadar düşük konsantrasyonda idrar atabilirler. Böbrekler bu zor işi erimiş madde reabsorpsiyonunu sürdürürken distal tübül sonu ve toplayıcı kanalların da dahil olduğu nefronun distal parçalarından büyük miktarlarda suyu reabsorbe etmeyerek başarırlar.

Şekil 28-1 bir insanda 1litre su alımından sonra yaklaşık renal cevapları göstermektedir. Dikkat edilirse, su alımından sonraki 45 dakika içinde idrar hacmi normalin 6 katına kadar artar. Ancak, idrarla atılan toplam erimiş madde miktarı nisbeten sabit kalır çünkü, oluşturulan idrar çok dilüedir ve idrar ozmolaritesi 600'den yaklaşık 100 mOsm/L'ye düşmüştür. Böylece, aşırı su alımından sonra, böbrekler fazla suyu vücuttan uzaklaştırır fakat idrarla aşırı miktarda erimiş madde atılmaz.

Başlangıçta glomerüler filtrat oluşturulduğu zaman, filtratın ozmolaritesi plazmayla yaklaşık aynıdır (300 mOsm/L). Fazla suyun atılması için, filtratın tübül boyunca ilerlerken dilüe edilmesi gereklidir. Şekil 28-2'de gösterildiği gibi, bu durum sudan daha çok erimiş madde reabsorpsiyonu ile sağlanır, fakat bu aşağıda anlatıldığı gibi tübüler sistemin sadece belli bölmelerinde gerçekleşir.

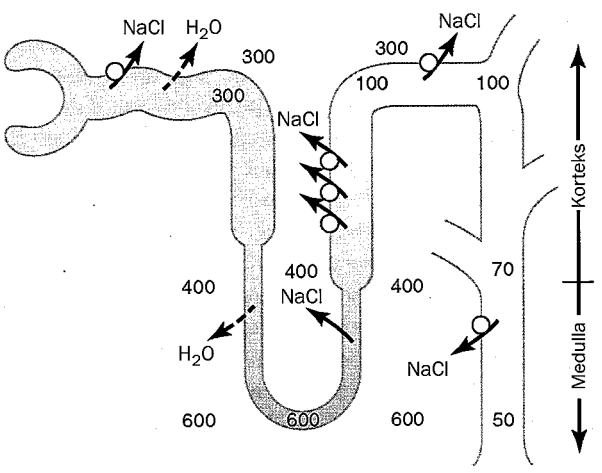
Tübüler Sıvı Proksimal Tübül İçinde İzosmotik Kalır. Filtrat sıvısı proksimal tübüle doğru akarken, erimiş maddeler ve su aynı oranlarda reabsorpe edilir, böylece çok az ozmolarite değişiklikleri meydana gelir. Bu durum, proksimal tübül sıvısının plazmaya göre izosmotik, yani 300 mOsm/L'lik bir ozmolaritede kalması demektir. Sıvı Henle kıvrımının inen kolundan aşağı doğru geçerken, su osmoz yoluyla reabsorbe edilir ve tübüler sıvı etrafını çevreleyen, oldukça hipertonik olan renal medullanın interstisyel sıvısı ile ozmotik dengeye ulaşır-başlangıçtaki glomerüler filtrat ozmolaritesinin yaklaşık 2-4 katı kadardır. Bundan dolayı, tübüler sıvı iç medullaya doğru akarken daha da konsantre olur.

Tübüler Sıvı Henle Kıvrımının Çıkan Kolunda Dilüe Olmaya Başlar. Henle kıvrımının çıkan kolunda, özellikle kalın parçasında, sodyum, potasyum ve klorür tercihli olarak reabsorbe edilir. Ancak, tübüler segmentin bu parçası,



ŞEKİL 28-1

Bir litre su içtikten sonra insandaki su diürezi. Su içimi sonrası, büyük bir hacim halinde dilüe idrar atımına sebep olan idrar hacmindeki artışa ve idrar ozmolaritesinin azalmasına; ancak, böbrekler tarafından atılan toplam erimiş madde miktarının nispeten sabit kaldığına dikkat ediniz. Böbreklerin bu yanıtı, aşırı su alımı sırasında plazma ozmolaritesindeki önemli azalmaları önler.



ŞEKİL 28-2

ADH düzeyleri çok düşük olduğu zaman dilüe idrar oluşumu. Henle kıvrımının çıkan kolunda, tübüler sıvının çok dilüe olduğuna dikkat ediniz. Tübüler sıvı distal tübüller ve toplayıcı tübüllerde, sodyum klorür reabsorpsiyonu ve ADH düzeyleri çok düşük olduğu zaman su reabsorpsiyonunun olmamasıyla daha fazla sulandırılır. Su reabsorpsiyonunun olmaması ve erimiş madde reabsorpsiyonunun devam etmesi büyük hacimler halinde sulandırılmış idrar oluşumuna yol açar (sayısal değerler litrede mOsm'dür.)

büyük miktarlarda ADH varlığında bile, suya geçirgen değildir. Bundan dolayı, tübüler sıvı Henle kıvrımının çıkan kolundan yukarı distal tübülün başlangıç kısmına doğru akarken ozmolaritesi gittikçe azalarak, distal tübülün başlangıç kısmına girdiği andan itibaren 100 mOsm/L kadar dilüe olur. Böylece, *ADH olup olmamasına bakılmaksızın, distal tübül segmentinin başlangıç kısmından ayrılan sıvı, plazma ozmolaritesinin sadece 3'de 1'i kadar bir ozmolariteyle, hipo-ozmotiktir.*

Distal ve Toplayıcı Kanallardaki Tübüler Sıvı ADH Yokluğunda Daha da Dilüe olur. Dilüe sıvı distal tübülün başlangıç kısmından distal kıvrımlı tübülün son kısmına doğru geçerken, kortikal toplayıcı kanal ve toplayıcı kanalda, ilave bir sodyum klorür reabsorpsiyonu vardır. ADH yokluğunda, tübülün bu kısmı suya da geçirgen değildir ve erimiş maddelerin ilave olarak reabsorpsiyonu tübüler sıvının daha da dilüe olmasına, sıvı ozmolaritesinin 50 mOsm/L'ye kadar azalmasına neden olur. Suyun reabsorbe edilememesi ve devam eden erimiş madde reabsorpsiyonu büyük hacimlerde dilüe idrar oluşumuna yol açar.

Özetlenirse, dilüe bir idrarı oluşturmak için mekanizma, su reabsorbe edilemezken, tübüler sistemin distal segmentlerinden erimiş madde reabsorpsiyonunun sürmesidir. Henle kıvrımının çıkan kolundan ve distal tübülün başlangıç kısmından ayrılan sıvı, ADH düzeyine bakılmaksızın, her zaman dilüedir. ADH yokluğunda, distal tübül sonu ve toplayıcı kanallarda idrar daha da dilüe edilir ve büyük hacimde dilüe idrar atılır.

Böbrekler Konsantre İdrar Oluşturarak Suyun Vücutta Tutulmasını Sağlarlar

Böbreklerin plazmadan daha konsantre bir idrar oluşturma yeteneği, aralarında insanların da bulunduğu karada yaşayan memelilerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için şarttır. Su, akciğerlerde soluk verme havasında buharlaşma ile, gastrointestinal kanalda feçes ile, deride buharlaşma ve terleme ile ve böbreklerde idrarın çıkarılmasıyla sürekli vücuttan kaybedilir. Sıvı alımı bu kaybı karşılamak için gereklidir, fakat böbreklerin küçük bir hacim içinde idrarı konsantre etme yeteneği özellikle su alımının kısıtlı olduğu durumlarda homeostazın korunması için gerekli sıvı alımını en aza indiren önemli bir fonksiyondur.

Vücutta bir su yetersizliği olduğu zaman, böbrekler, su geriemilimini artırıp idrar hacmini azaltırken, erimiş madde atımını sürdürerek konsantre bir idrar oluştururlar. İnsan böbreği plazma ozmolaritesinin 4-5 katı, 1200-1400 mOsm/L'ye kadar maksimal bir idrar konsantrasyonu oluşturabilir. Bazı çöl hayvanları, örneğin Avusturalya zıplayan faresi (bir cins kanguru), idrarı 10,000 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilir. Bu yetenek hayvanın su içmeksizin çölde yaşamasına izin verir; yeterli su, alınan yiyeceklerden ve yiyeceklerin metabolizması sırasında vücutta üretilen sudan elde edilebilir. Sulu çevrelere adapte olan hayvanların, örneğin kunduzun, idrarı konsantre etme yeteneği çok azdır; kunduzlar idrarı sadece 500 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilirler.

Zorunlu İdrar Hacmi

Böbreklerin idrarı en üst düzeyde konsantre edebilme yeteneği vücuda alınan iyonların ve metabolizma artığı ürünlerin vücuttan atılması için hergün oluşturulması gereken idrar hacminin ne kadar olacağını belirler. 70 kg ağırlığında normal bir insan her gün 600 mOsm kadar erimiş maddeyi dışarı atmak zorundadır. Eğer idrar konsantrasyon yeteneği en fazla 1200 mOsm/L ise, *zorunlu idrar hacmi* olarak adlandırılan, atılması gereken *en az* idrar hacmi, aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$\frac{600 \text{ mOsm/gün}}{1200 \text{ mOsm/L}} = 0{,}5 \text{ L/gün}$$

İdrarla bu en az oranda hacim kaybı, içme suyunun bulunmadığı zamanlarda, deriden, solunum yolundan ve gastrointestinal kanaldan olan su kayıplarına bağlı dehidratasyona katkıda bulunur.

İnsan böbreğinin idrarı ancak en çok 1200 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilme yeteneği ile sınırlı olması, bir kişi deniz suyu içmek isterse ileri derecede dehidratasyon gelişmesinin nedenini açıklar. Okyanuslarda ozmolaritesi 1000-1200 mOsm/L arasında olan, ortalama yüzde 3-3,5 sodyum klorür bulunur. Konsantrasyonu 2400 mOsm/L olan bir deniz suyundan 1 litre içmek vücuda toplam olarak 1200 miliosmol sodyum klorür sağlayacaktır. Eğer idrarı konsantre edebilme derecesi en çok 1200 mOsm/L ise, 1200 mOsm'lik bir idrarı dışarı atmak için gereken idrar hacmi 1200 mOsm'ün 1200 mOsm/L'ye bölümü kadar yani, 1 litre olurdu. Öyleyse deniz suyu içilmesi neden dehidratasyona yol açar? Cevap şöyledir; böbrekler idrar maksimum olarak konsantre edildiği zaman, yaklaşık 600 mOsm/L kadar katkıda bulunabilen özellikle üre gibi diğer çözünmüş maddeleri de atmalıdır. Bundan dolayı, böbrekler tarafından atılabilen sodyum klorür konsantrasyonu en çok yaklaşık 600 mOsm/L'dir. Böylece, içilen her bir litre deniz suyu için, üre gibi diğer solutlerin yanında, alının 1200 miliozmol sodyum klorürün vücuttan atılması için idrar hacminin 2,0 litre olması gerekirdi. Bunun sonucunda içilen her 1 litre deniz suyu için, 1 litre net sıvı kaybı olacaktır. Deniz suyu içen gemi kazası kurbanlarının hızlı dehidratasyonunu bu olay açıklamaktadır. Ancak, kurbanın beslediği zıplayan fare (Avustralya'da yaşayan) istediği kadar deniz suyu içse hiçbir şey olmayacaktır.

Konsantre İdrar Atılması İçin Gerekenler- Yüksek ADH Düzeyleri ve Hiperozmotik Renal Medulla

Konsantre bir idrar oluşturmak için gerekli faktörler şunlardır: (1) distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliklerini artıran, bu sayede bu tübüler segmentlerin suyu yeğleyerek reabsorbe etmesini sağlayan, *yüksek bir ADH seviyesi* ve (2) yüksek ADH seviyeleri varlığında su reabsorbsiyonunun olması için gerekli ozmotik gradyanı sağlayan, *yüksek bir renal medulla intersitisyel sıvı ozmolaritesi.*

Normal olarak toplayıcı kanalların etrafını çevreleyen renal medulla interstisyumu çok hiperozmotiktir, böylece ADH seviyeleri yüksek olduğu zaman, su, tübül membranından renal interstisyumun içine doğru ozmoz yoluyla hareket eder; buradan da vaza rekta ile tekrar kana taşınıp uzaklaştırılır. Böylece, idrarı konsantre edebilme gücü ADH seviyesi ve renal medullanın hiperozmolarite derecesiyle sınırlıdır. ADH salgılanmasını kontrol eden faktörleri daha sonra tartışacağız, fakat şimdi renal medulla interstisyel sıvısını hiperozmotik yapan işlemlerin neler olduğunu tartışacağız. Bu işlem *zıt akım mekanizması* olarak bilinen olayları içerir.

Zıt akım mekanizması Henle kıvrımının özel anatomik düzenlenmesine ve renal medullanın özelleşmiş peritübüler kapillerleri olan vaza rekta sistemine dayalı bir mekanizmadır. İnsanlarda, nefronların yaklaşık %25'i Henle kıvrımı ve vaza rektaları, kortekse dönmeden önce medullanın derinlerine kadar inen *jukstamedüller glomerüler nefronlardır.* Henle kıvrımlarının bazıları medulladan renal pelvise doğru uzanan renal papilla uçlarına kadar inerler. Henle'nin uzun kıvrımlarına paralel olarak, vaza rekta da renal kortekse dönmeden önce medullanın içlerine kadar uzanır. Son olarak, atılmadan önce hiperozmotik renal medullaya doğru idrarı taşıyan toplayıcı kanallar da zıt akım mekanizması içinde kritik bir rol oynarlar.

Zıt Akım Mekanizması Hiperozmotik Bir Renal Medulla İnterstisyumu Oluşturur

Vücudun hemen hemen tüm kısımlarında interstisyel sıvının ozmolaritesi plazma ozmolaritesine benzer olarak, 300 mOsm/L kadardır (Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, moleküller arası çekim ve itme gücü gözönüne alınarak *düzeltilmiş ozmolar aktivite* 282 mOsm/L civarındadır. Böbrek medullasındaki interstisyel sıvının ozmolaritesi çok daha yüksektir, gittikçe artarak medullanın pelvik ucunda 1200-1400 mOsm/L'ye kadar ulaşır. Bu durum renal medulla interstisyumunda erimiş maddelerin sudan çok daha fazla biriktiğini ifade eder. Medullada yüksek erimiş madde konsantrasyonuna bir kez ulaşıldıktan sonra, bu durum medullada su ve erimiş maddelerin içeri ve dışarı akışları dengelenerek korunur.

Renal medulla içinde yüksek erimiş madde konsantrasyonunun oluşturulmasına katkıda bulunan başlıca faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1. Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmından, sodyumun aktif taşınmayla, potasyum, klor ve diğer iyonların birlikte taşınmayla medulla interstisyumuna taşınması
2. Toplayıcı kanallardan medulla interstisyumu içine iyonların aktif taşınması
3. İçteki medulla toplayıcı kanallarından medulla interstisyumu içine büyük miktarlarda ürenin kolaylaştırılmış difüzyonu
4. Medüller tübüllerden medülla interstisyumuna, geriemilen solütlere oranla çok daha az miktarda su difüzyonu olması.

TABLO 28-1

Tübül Niteliklerinin Özeti-İdrar Konsantrasyonu

	Aktif NaCl Transportu	Geçirgenlik		
		H_2O	NaCl	Üre
Proksimal tübül	++	++	+	+
İnce inen kol	0	++	+	+
İnce çıkan kol	0	0	+	+
Kalın çıkan kol	++	0	0	0
Distal tübül	+	+ ADH	0	0
Kortikal toplayıcı tübül	+	+ ADH	0	0
İç medulla toplayıcı kanalı	+	+ ADH	0	++ ADH

0, minimal düzeyde aktif transport ya da geçirgenlik; + orta derecede aktif transport ya da geçirgenlik; ++ yüksek düzeyde aktif transport ya da geçirgenlik; +ADH, su veya üre geçirgenliği ADH ile artar.

Renal Medullada Erimiş Maddelerin Tutulmasını Sağlayan Henle Kıvrımının Özel Nitelikleri. Henle kıvrımının taşıma özellikleri proksimal tübüller, distal tübüller, kortikal toplayıcı tübüller ve iç medulla kanallarının nitelikleriyle birlikte Tablo 28-1'de özetlenmiştir.

Yüksek medulla ozmolaritesinin en önemli nedeni Henle kıvrımının kalın çıkan kolundan sodyumun aktif olarak; potasyum, klorür ve diğer iyonların birlikte taşınım yoluyla interstisyum içine taşınmasıdır. Bu pompa interstisyel sıvı ve tübül lümeni arasında 200 mOsm kadar bir konsantrasyon gradyanı oluşturabilir. Çünkü kalın çıkan kol suyu hemen hemen hiç geçirmediği için, erimiş maddelerin interstisyum içine pompalanmasına ozmotik su akışı eşlik etmez. Böylece, çıkan kalın koldan dışarı sodyum ve diğer iyonların aktif taşınması, sudan çok daha fazla erimiş maddenin renal medulla interstisyumuna ilave olmasına neden olur. Henle kıvrımının, suya da geçirgen olmayan, çıkan ince kolunda renal medulla interstisyumu erimiş madde konsantrasyonunu daha da yükselten pasif sodyum klorür reabsorpsiyonu vardır.

Çıkan kolunun tersine, Henle kıvrımının inen kolu suya çok geçirgendir ve tübüler sıvı ozmolaritesi renal medulla ozmolaritesiyle hızlı bir şekilde eşitlenir. Bundan dolayı, Henle'nin inen kolundan interstisyum içine su difüzyonla dışarı itilir ve tübüler sıvı ozmolaritesi Henle kıvrımının ucuna doğru aktıkça kademeli olarak yükselir.

Hiperozmotik Renal Medulla İnterstisyumu Oluşumuna Yol Açan Basamaklar. Henle kıvrımının bu özelliklerini akılda tutarak, şimdi renal medullanın nasıl hiperozmotik olduğunu tartışalım. İlk olarak, Henle kıvrımını dolduran sıvının proksimal tübülden ayrılan 300 mOsm/L konsantrasyonlu sıvının aynısı olduğunu kabul edelim (Şekil 28-3. Basamak 1). Bundan sonra Henle kıvrımının *çıkan kalın kolu* üzerindeki aktif pompa çalıştırıl-

büyük miktarlarda ADH varlığında bile, suya geçirg değildir. Bundan dolayı, tübüler sıvı Henle kıvrımı çıkan kolundan yukarı distal tübülün başlangıç kısmı doğru akarken ozmolaritesi gittikçe azalarak, distal bülün başlangıç kısmına girdiği andan itibaren 1 mOsm/L kadar dilüe olur. Böylece, *ADH olup olmar sına bakılmaksızın, distal tübül segmentinin başlan kısmından ayrılan sıvı, plazma ozmolaritesinin sade 3'de 1'i kadar bir ozmolariteyle, hipo-ozmotiktir.*

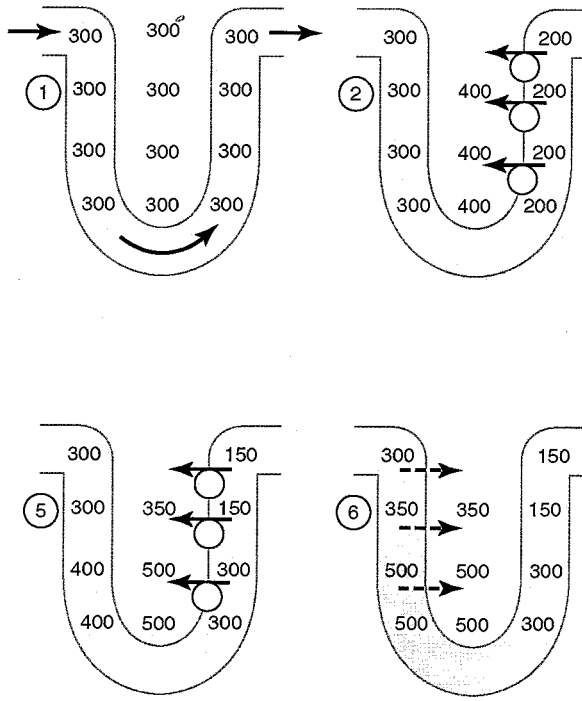
Distal ve Toplayıcı Kanallardaki Tübüler Sıvı ADH Yokluğu Daha da Dilüe olur. Dilüe sıvı distal tübülün başlangıç k mından distal kıvrımlı tübülün son kısmına doğru geç ken, kortikal toplayıcı kanal ve toplayıcı kanalda, ilave sodyum klorür reabsorpsiyonu vardır. ADH yokluğun tübülün bu kısmı suya da geçirgen değildir ve erir maddelerin ilave olarak reabsorpsiyonu tübüler sıvı daha da dilüe olmasına, sıvı ozmolaritesinin mOsm/L'ye kadar azalmasına neden olur. Suyun reabs be edilememesi ve devam eden erimiş madde reabsorp yonu büyük hacimlerde dilüe idrar oluşumuna yol açа

Özetlenirse, dilüe bir idrarı oluşturmak için mel nizma, su reabsorbe edilemezken, tübüler sistemin d tal segmentlerinden erimiş madde reabsorpsiyonur sürmesidir. Henle kıvrımının çıkan kolundan ve dis tübülün başlangıç kısmından ayrılan sıvı, ADH düze ne bakılmaksızın, her zaman dilüedir. ADH yokluğı da, distal tübül sonu ve toplayıcı kanallarda idrar d da dilüe edilir ve büyük hacimde dilüe idrar atılır.

Böbrekler Konsantre İdrar Oluşturara Suyun Vücutta Tutulmasını Sağlarlar

Böbreklerin plazmadan daha konsantre bir idrar oluşt ma yeteneği, aralarında insanların da bulunduğu kar yaşayan memelilerin yaşamlarını sürdürebilmeleri i şarttır. Su, akciğerlerde soluk verme havasında buh laşma ile, gastrointestinal kanalda feçes ile, der buharlaşma ve terleme ile ve böbreklerde idrarın çıka masıyla sürekli vücuttan kaybedilir. Sıvı alımı bu ka karşılamak için gereklidir, fakat böbreklerin küçük hacim içinde idrarı konsantre etme yeteneği özellikle alımının kısıtlı olduğu durumlarda homeostazın korması için gerekli sıvı alımını en aza indiren önemli fonksiyondur.

Vücutta bir su yetersizliği olduğu zaman, böbrek su geriemilimini artırıp idrar hacmini azaltırken, eri madde atımını sürdürerek konsantre bir idrar oluştu lar. İnsan böbreği plazma ozmolaritesinin 4-5 k 1200-1400 mOsm/L'ye kadar maksimal bir idrar k santrasyonu oluşturabilir. Bazı çöl hayvanları, örne Avusturalya zıplayan faresi (bir cins kanguru), id 10,000 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilir. Bu yete hayvanın su içmeksizin çölde yaşamasına izin verir; terli su, alınan yiyeceklerden ve yiyeceklerin metaboması sırasında vücutta üretilen sudan elde edilebilir. lu çevrelere adapte olan hayvanların, örneğin kundu



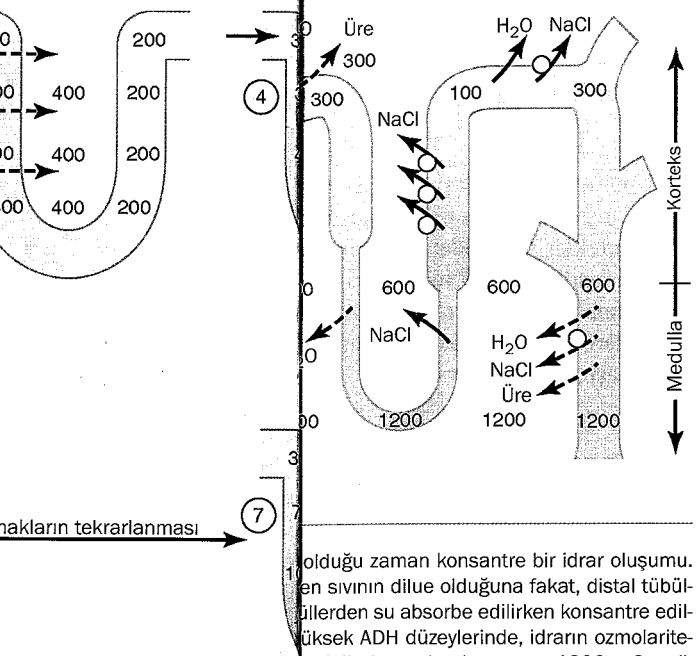
ŞEKİL 28-3

Hiperozmotik renal medulla oluşumunda Henle kıvrımındaki zıt a

dığında, tübül içindeki konsantrasyon azalır ve interstis yel konsantrasyon yükselir; bu pompa tübüler sıvı ve in terstisyel sıvı arasında 200 mOsm/L konsantrasyo gradyanı oluşturur (Basamak 2). Gradyan limiti 20 mOsm/L kadardır çünkü 200 mOsm/L konsantrasyo gradyanına ulaşıldığı zaman, iyonların paraselüler yoll tübül içine geri difüzyonu, lümen dışına yönelik iyonla rın birbirine zıt difüzyonu ile dengelenir.

Üçüncü adımda, *Henle kıvrımının inen kolundak tübüler sıvı* ve interstisyel sıvı hızla ozmotik eşitliğ ulaşırlar, çünkü su inen koldan dışarıya ozmoz ile çıkar İyonların, Henle kıvrımı kalın çıkan kolundan dışarı ta şınmasının devam etmesi nedeniyle ozmolarite 40 mOsm/L'de muhafaza edilir. Böylece, kalın çıkan kol dan sodyumun aktif transportla dışarı taşınması, zı akımla başarılabilenden çok daha az bir değer olan, 20 mOsm/L'lik bir konsantrasyon gradyanı oluşturabilir.

Dördüncü basamak, sıvının proksimal tübülde Henle kıvrımı içine akmasıdır, bu daha önce aşağı ine kolda oluşturulan hiperozmotik sıvının çıkan kol içine alınmasına neden olur. Bu sıvı çıkan kol içine girer gir mez, eklenen iyonlar geride suyu bırakarak, interstisye sıvı ozmolaritesi 500 mOsm/L'ye yükselinceye ve 20 mOsm/L'lik bir gradyan oluşuncaya kadar interstisyu ma pompalanır (Basamak 5). Daha sonra bir kez daha aşağı inen koldaki sıvı, hiperozmotik medullanın, in terstisyel sıvısıyla eşitliğe ulaşır (Basamak 6) ve hipe rosmotik tübüler sıvı, Henle kıvrımının aşağı inen ko



nakların tekrarlanması

olduğu zaman konsantre bir idrar oluşumu. en sıvının dilue olduğuna fakat, distal tübül- üllerden su absorbe edilirken konsantre edil- üksek ADH düzeylerinde, idrarın ozmolarite- hedulla interstisyel sıvısının 1200 mOsm/L tesi ile aynıdır (Sayısal değerler litrede

stem (Sayısal değerlerin birimi litr

ıkan kol içine akarken, erir bül dışına pompalanmaya ve nde biriktirilmeye devam ed asamaklar defalarca tekrarla k daha fazla erimiş katı mad geçişidir, yeterli zaman dilin *basamak erimiş maddeleri* vrımının kalın çıkan kolund mpalanması ile oluşturule nı çoğaltarak sonuçta, inter *Basamak 7'de gösterildiğ* 'ye yükseltir.

ece, Henle kıvrımının çıkan um klorürün tekrar tekrar vrımı içine proksimal tübü sürekli içeriye akışı *ters ak* lır. Henle kıvrımının çıkan absorpsiyonu sürekli yeni ge sürdürülür, böylece medull klorür konsantrasyonu "çoğa

tre İdrar Çıkarılmasında r ve Distal Tübülün Ro

sıvı Henle kıvrımından ayrıl kıvrımlı tübül içine aktığı s 100 mOsm/L kadar dilüedir n başlangıç kısmı, tübüler sı

segmentte de Henle kıvrımının çıkan bi, sodyum klorür tübül dışına aktif t su geçirgenliği fazla değildir.

playıcı tübül içine akarken, reabsorbe zellikle ADH'nın plazma konsantras- ADH yokluğunda, bu segment suya geçirgen değildir ve suyu reabsorbe iş madde reabsorpsiyonu sürer ve id- ede sulandırılır. ADH konsantrasyo- zaman, kortikal toplayıcı tübül suya ır, öyle ki, büyük miktarlarda su tü- erstisyumu içine reabsorbe edilir, bu- tübüler kapillerler tarafından uzaklaş- *iktarlarda suyun renal medulla yeri- milmesi, yüksek medulla interstisyel n korunmasına yardım eder.*

edulladaki toplayıcı kanallar boyunca vıdan interstisyum içine su reabsorp- at toplam su miktarı korteks interstis- le karşılaştırıldığında daha azdır. Ge- kta tarafından hızla venöz kana taşı- . ADH yüksek seviyelerde olduğu za- allar suya geçirgenlik kazanırlar, öyle arın sonundaki sıvı renal medullanın e aynı ozmolariteye -1200 mOsm/L 28-3) çıkar. Böylece, mümkün oldu- absorbe edilerek, böbrekler konsantre bu sayede su ekstraselüler sıvıya geri cut su eksikliğini kompanse ederken de atılması da normal miktarlarda tu-

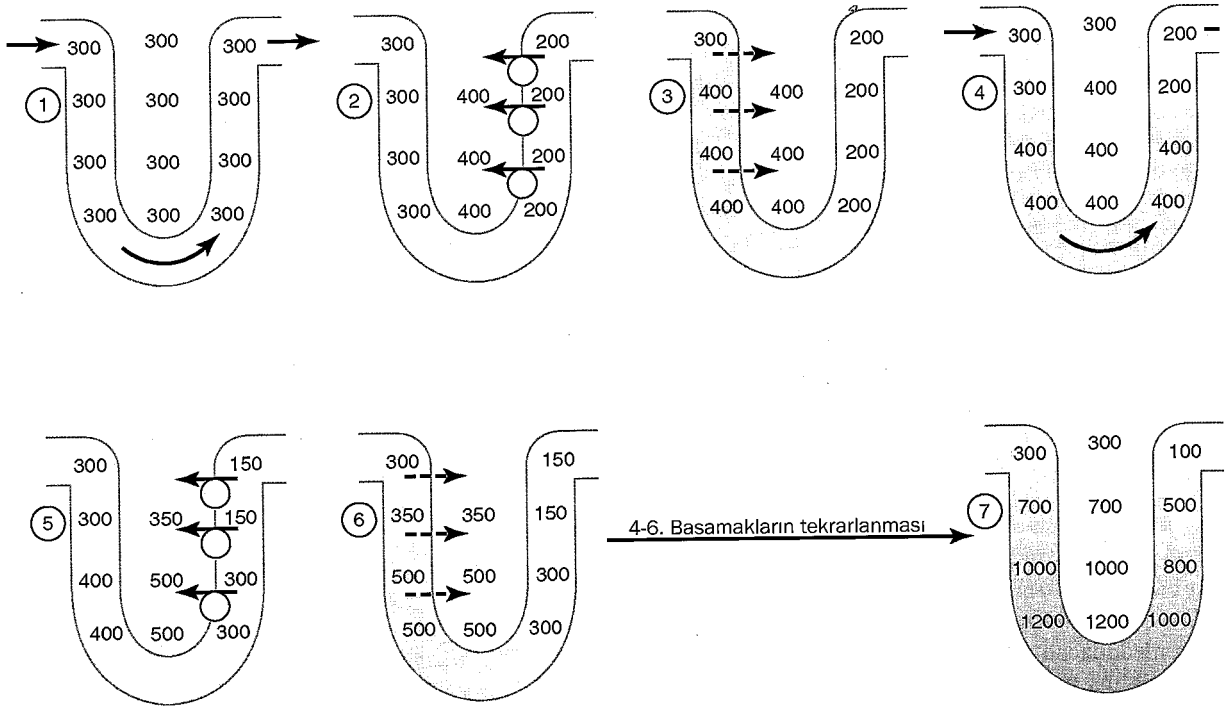
Ürenin Renal Medulla İnterstisyumunun Hiperozmotik Olmasına ve Konsantre İdrar Oluşumuna Katkısı

Şimdiye kadar, sadece sodyum klorürün hiperozmotik renal medulla intersitisyumuna katkısını düşündük. Ancak, böbrek çok konsantre bir idrar oluşturduğu zaman üre renal medulla interstisyum ozmolaritesine %40-50 oranında (500 mOsm/L) katkıda bulunur. Sodyum klorürden farklı olarak, üre tübülden pasif olarak geri emilir. Su eksikliğinde ve ADH'nın kan konsantrasyonları yüksek olduğu zaman, büyük miktarlarda üre iç medulla toplayıcı kanallarından interstisyum içine pasif olarak geri emilir.

Ürenin renal medullaya reabsorpsiyon mekanizması aşağıdaki gibidir: Su, Henle'nin çıkan kolundan yukarı distal tübül içine ve kortikal toplayıcı tübüllere geçerken çok az üre geri emilir çünkü bu segmentler üreye geçirgen değildir (Bkz. Tablo 28-1). Yüksek ADH konsantrasyonlarında, su kortikal toplayıcı tübülden hızla geri emilir ve üre konsantrasyonu hızla artar çünkü tübülün bu parçası üreye çok geçirgen değildir. Daha sonra, tübül sıvısı iç medulla toplayıcı kanalları içine akarken, su reabsorpsiyonu devam eder, bu durum sıvıda daha da yüksek konsantrasyonda üre birikimine sebep olur. İç medulla toplayıcı kanalının tübül sıvısında ürenin bu yüksek konsantrasyonu büyük miktarlarda ürenin tübül dışına, renal interstisyuma doğru difüzyonuna neden olur. Bu difüzyon özgül *üre taşıyıcıları* tarafından oldukça kolaylaştırılır. Bu üre taşıyıcılarından biri UT-AI, ADH tarafından aktive edilir ve ADH seviyeleri yükseldikçe iç medulla toplayıcı kanalları dışına üre taşınmasını daha da artırır. Üre ve suyun aynı anda iç medulla toplayıcı kanallarının dışına hareketi, üre geriemilimine karşın, tübüler sıvıda ve sonuçta idrarda yüksek bir üre konsantrasyonunun korunmasını sağlar.

Ürenin, idrarın yoğunlaşmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu, ürenin nitrojenli artık ürün olarak bol miktarda oluştuğu fazla proteinli diyetle beslenen kişilerde, idrar konsantrasyonunun daha iyi yapılabildiğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Malnütrisyon, medulla interstisyumunda düşük bir üre konsantrasyonuna ve idrarı konsantre edebilme yeteneğinde önemli düzeyde yetersizliğe yol açar.

Ürenin Toplayıcı Kanaldan Henle Kıvrımına Yeniden Dolaşımı Hiperozmotik Renal Medulla Oluşumuna Katkıda Bulunur. Normal bir şahıs, filtre edilen üre yükünün %20 ile 50 kadarını idrarla dışarı atar. Genelde, üre atım hızı başlıca iki faktör tarafından belirlenir. (1) Plazmadaki üre konsantrasyonu ve (2) glomerüler filtrasyon hızı (GFR). GFR'de büyük azalma görülen böbrek hastalarında, plazma üre konsantrasyonu önemli düzeyde artar, GFR'deki düşmeye rağmen, filtre edilen üre yükü ve idrarla üre atılma hızı normal seviyesine (üre üretim hızına eşittir) döner.



ŞEKİL 28-3

Hiperozmotik renal medulla oluşumunda Henle kıvrımındaki zıt akım çoğaltıcı sistem (Sayısal değerlerin birimi litrede mOsm'dür).

dığında, tübül içindeki konsantrasyon azalır ve interstisyel konsantrasyon yükselir; bu pompa tübüler sıvı ve interstisyel sıvı arasında 200 mOsm/L konsantrasyon gradyanı oluşturur (Basamak 2). Gradyan limiti 200 mOsm/L kadardır çünkü 200 mOsm/L konsantrasyon gradyanına ulaşıldığı zaman, iyonların paraselüler yolla tübül içine geri difüzyonu, lümen dışına yönelik iyonların birbirine zıt difüzyonu ile dengelenir.

Üçüncü adımda, *Henle kıvrımının inen kolundaki tübüler sıvı* ve interstisyel sıvı hızla ozmotik eşitliğe ulaşırlar, çünkü su inen koldan dışarıya ozmoz ile çıkar. İyonların, Henle kıvrımı kalın çıkan kolundan dışarı taşınmasının devam etmesi nedeniyle ozmolarite 400 mOsm/L'de muhafaza edilir. Böylece, kalın çıkan koldan sodyumun aktif transportla dışarı taşınması, zıt akımla başarılabilenden çok daha az bir değer olan, 200 mOsm/L'lik bir konsantrasyon gradyanı oluşturabilir.

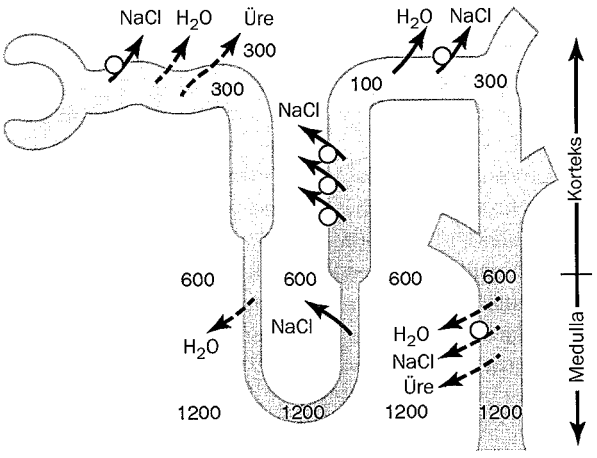
Dördüncü basamak, sıvının proksimal tübülden Henle kıvrımı içine akmasıdır, bu daha önce aşağı inen kolda oluşturulan hiperozmotik sıvının çıkan kol içine alınmasına neden olur. Bu sıvı çıkan kol içine girer girmez, eklenen iyonlar geride suyu bırakarak, interstisyel sıvı ozmolaritesi 500 mOsm/L'ye yükselinceye ve 200 mOsm/L'lik bir gradyan oluşuncaya kadar interstisyuma pompalanır (Basamak 5). Daha sonra bir kez daha, aşağı inen koldaki sıvı, hiperozmotik medullanın, interstisyel sıvısıyla eşitliğe ulaşır (Basamak 6) ve hiperosmotik tübüler sıvı, Henle kıvrımının aşağı inen kolundan çıkan kol içine akarken, erimiş madde sürekli olarak tübül dışına pompalanmaya ve medulla interstisyumu içinde biriktirilmeye devam eder.

Bu basamaklar defalarca tekrarlandığında, net etki, sudan çok daha fazla erimiş katı maddenin artarak medullaya geçişidir, yeterli zaman dilimi içinde, *bu işlem basamak basamak erimiş maddeleri medullada tutar ve Henle kıvrımının kalın çıkan kolundan dışarı iyonların aktif pompalanması ile oluşturulan konsantrasyon gradyanını çoğaltarak sonuçta, interstisyel sıvı ozmolaritesini, Basamak 7'de gösterildiği gibi, 1200-1400 mOsm/L'ye yükseltir.*

Böylece, Henle kıvrımının çıkan kalın kolu tarafından sodyum klorürün tekrar tekrar reabsorpsiyonu ve Henle kıvrımı içine proksimal tübülden yeni sodyum klorürün sürekli içeriye akışı *ters akım çoğaltıcı* olarak adlandırılır. Henle kıvrımının çıkan kolundan sodyum klorür reabsorpsiyonu sürekli yeni gelen sodyum klorür ilavesiyle sürdürülür, böylece medulla interstisyumunda sodyum klorür konsantrasyonu "çoğaltılır".

Konsantre İdrar Çıkarılmasında Toplayıcı Kanallar ve Distal Tübülün Rolü

Tübüler sıvı Henle kıvrımından ayrılıp renal korteksteki distal kıvrımlı tübül içine aktığı sırada, ozmolaritesi yaklaşık 100 mOsm/L kadar dilüedir (Şekil 28-4). Distal tübülün başlangıç kısmı, tübüler sıvıyı daha fazla su-



ŞEKİL 28-4

ADH düzeyleri yüksek olduğu zaman konsantre bir idrar oluşumu. Henle kıvrımını terkeden sıvının dilue olduğuna fakat, distal tübüllerden ve toplayıcı tübüllerden su absorbe edilirken konsantre edildiğine dikkat ediniz. Yüksek ADH düzeylerinde, idrarın ozmolaritesi, papilladaki renal medulla interstisyel sıvısının 1200 mOsm/L kadar olan ozmolaritesi ile aynıdır (Sayısal değerler litrede mOsm'dür.)

landırır çünkü bu segmentte de Henle kıvrımının çıkan kolunda olduğu gibi, sodyum klorür tübül dışına aktif olarak taşınır, fakat su geçirgenliği fazla değildir.

Sıvı kortikal toplayıcı tübül içine akarken, reabsorbe edilen su miktarı özellikle ADH'nın plazma konsantrasyonuna bağlıdır. ADH yokluğunda, bu segment suya hemen hemen hiç geçirgen değildir ve suyu reabsorbe edemez, fakat erimiş madde reabsorpsiyonu sürer ve idrar daha ileri derecede sulandırılır. ADH konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, kortikal toplayıcı tübül suya oldukça geçirgendir, öyle ki, büyük miktarlarda su tübülden korteks interstisyumu içine reabsorbe edilir, buradan su hızla peritübüler kapillerler tarafından uzaklaştırılır. *Bu büyük miktarlarda suyun renal medulla yerine kortekse geri emilmesi, yüksek medulla interstisyel sıvı ozmolaritesinin korunmasına yardım eder.*

Tübüler sıvı, medulladaki toplayıcı kanallar boyunca akarken, tübüler sıvıdan interstisyum içine su reabsorpsiyonu görülür, fakat toplam su miktarı korteks interstisyumuna geçen su ile karşılaştırıldığında daha azdır. Geriemilen su vaza rekta tarafından hızla venöz kana taşınarak uzaklaştırılır. ADH yüksek seviyelerde olduğu zaman, toplayıcı kanallar suya geçirgenlik kazanırlar, öyle ki toplayıcı kanalların sonundaki sıvı renal medullanın interstisyel sıvısıyle aynı ozmolariteye -1200 mOsm/L kadar- (Bkz. Şekil 28-3) çıkar. Böylece, mümkün olduğu kadar çok su reabsorbe edilerek, böbrekler konsantre idrar oluştururlar, bu sayede su ekstraselüler sıvıya geri kazandırılır ve vücut su eksikliğini kompanse ederken idrarda erimiş madde atılması da normal miktarlarda tutulur.

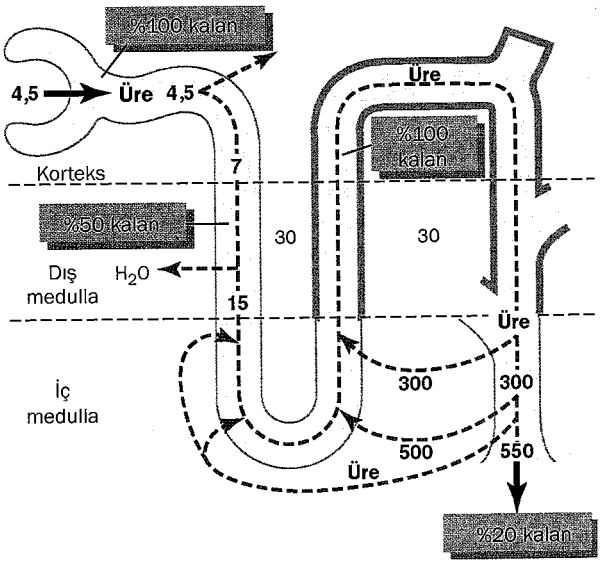
Ürenin Renal Medulla İnterstisyumunun Hiperozmotik Olmasına ve Konsantre İdrar Oluşumuna Katkısı

Şimdiye kadar, sadece sodyum klorürün hiperozmotik renal medulla intersitisyumuna katkısını düşündük. Ancak, böbrek çok konsantre bir idrar oluşturduğu zaman üre renal medulla interstisyum ozmolaritesine %40-50 oranında (500 mOsm/L) katkıda bulunur. Sodyum klorürden farklı olarak, üre tübülden pasif olarak geri emilir. Su eksikliğinde ve ADH'nın kan konsantrasyonları yüksek olduğu zaman, büyük miktarlarda üre iç medulla toplayıcı kanallarından interstisyum içine pasif olarak geri emilir.

Ürenin renal medullaya reabsorpsiyon mekanizması aşağıdaki gibidir: Su, Henle'nin çıkan kolundan yukarı distal tübül içine ve kortikal toplayıcı tübüllere geçerken çok az üre geri emilir çünkü bu segmentler üreye geçirgen değildir (Bkz. Tablo 28-1). Yüksek ADH konsantrasyonlarında, su kortikal toplayıcı tübülden hızla geri emilir ve üre konsantrasyonu hızla artar çünkü tübülün bu parçası üreye çok geçirgen değildir. Daha sonra, tübül sıvısı iç medulla toplayıcı kanalları içine akarken, su reabsorpsiyonu devam eder, bu durum sıvıda daha da yüksek konsantrasyonda üre birikimine sebep olur. İç medulla toplayıcı kanalının tübül sıvısında ürenin bu yüksek konsantrasyonu büyük miktarlarda ürenin tübül dışına, renal interstisyuma doğru difüzyonuna neden olur. Bu difüzyon özgül *üre taşıyıcıları* tarafından oldukça kolaylaştırılır. Bu üre taşıyıcılarından biri UT-AI, ADH tarafından aktive edilir ve ADH seviyeleri yükseldikçe iç medulla toplayıcı kanalları dışına üre taşınmasını daha da artırır. Üre ve suyun aynı anda iç medulla toplayıcı kanallarının dışına hareketi, üre geriemilimine karşın, tübüler sıvıda ve sonuçta idrarda yüksek bir üre konsantrasyonunun korunmasını sağlar.

Ürenin, idrarın yoğunlaşmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu, ürenin nitrojenli artık ürün olarak bol miktarda oluştuğu fazla proteinli diyetle beslenen kişilerde, idrar konsantrasyonunun daha iyi yapılabildiğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Malnütrisyon, medulla interstisyumunda düşük bir üre konsantrasyonuna ve idrarı konsantre edebilme yeteneğinde önemli düzeyde yetersizliğe yol açar.

Ürenin Toplayıcı Kanaldan Henle Kıvrımına Yeniden Dolaşımı Hiperozmotik Renal Medulla Oluşumuna Katkıda Bulunur. Normal bir şahıs, filtre edilen üre yükünün %20 ile 50 kadarını idrarla dışarı atar. Genelde, üre atım hızı başlıca iki faktör tarafından belirlenir. (1) Plazmadaki üre konsantrasyonu ve (2) glomerüler filtrasyon hızı (GFR). GFR'de büyük azalma görülen böbrek hastalarında, plazma üre konsantrasyonu önemli düzeyde artar, GFR'deki düşmeye rağmen, filtre edilen üre yükü ve idrarla üre atılma hızı normal seviyesine (üre üretim hızına eşittir) döner.



ŞEKİL 28-5

Toplayıcı kanaldan interstisyel sıvıya absorbe edilen ürenin tekrar dolaşımı. Bu üre daha sonra Henle kıvrımına, oradan distal tübüle ve sonunda tekrar toplayıcı kanala geçer. Ürenin tekrar dolaşımı renal medullada ürenin tutulmasına yardım eder ve renal medullanın hiperozmolaritesine katkıda bulunur. Henle kıvrımı çıkan kalın kolundan medulla toplayıcı kanallarına giden kalın koyu çizgiler, bu segmentlerin üreye çok geçirgen olmadıklarını işaret etmektedir. (Sayısal değerler büyük miktarlarda ADH bulunduğu zaman, antidiürez sırasında mOsm/L cinsinden üre değerleridir. Filtrasyon sonrası tübüllerde kalan üre yüzdeleri kutularda gösterilmiştir.)

Proksimal tübülde filtre edilen ürenin %30- 40'ı geri emilir ancak tübüler sıvının üre konsantrasyonu yine de artar çünkü üre su kadar kolay geçemez. Tübüler sıvı Henle kıvrımının ince segmentleri içine akarken üre konsantrasyonu artmaya devam eder. Bu hem Henle kıvrımının inen kolundan medulla interstisyumuna su reabsorpsiyonu nedeniyle ve hem de medulla interstisyumundan Henle kıvrımının ince kolu içine bir miktar üre difüzyonu sonucu ortaya çıkar (Şekil 28-5).

Henle kıvrımının kalın kolu, distal tübül ve kortikal toplayıcı tübülün hepsi üreye geçirgen değildir ve bu tübüler segmentlerde çok az üre reabsorpsiyonu gerçekleşir. Böbrek konsantre bir idrar oluşturduğu ve yüksek düzeylerde ADH bulunduğu zaman, kortikal toplayıcı tübül ve distal tübülden su geriemilimi, ürenin tübüler sıvı konsantrasyonunu daha da yükseltir. Bu üre iç medulla toplayıcı kanallarına akarken, tübüler sıvı üre konsantrasyonunun yüksek olması ve özgün üre taşıyıcıları ürenin medulla interstisyumu içine difüze olmasına neden olur. Medulla interstisyumu içine geçen ürenin az bir kısmı, sonunda Henle kıvrımının ince koluna difüze olur, öyle ki üre, Henle kıvrımının çıkan kolundan yukarı distal tübüle, kortikal toplayıcı tübülden tekrar aşağı medulla toplayıcı kanalı içine geri döner. Bu yolla, üre idrarla dışarı atılmadan önce tubuler sistemin bu terminal parçalarında birkaç kez dolaştırılır. Üre döngüsünün her seferinde, üre daha yüksek bir konsantrasyona ulaştırılır.

Ürenin tekrar dolaşımı hiperozmotik bir renal medulla oluşturmak için ek bir mekanizma sağlar. Çünkü üre böbrekler tarafından atılması gereken en bol atık ürünlerdendir, ürenin idrarla atılmadan önce konsantrasyonuna katılan bu mekanizma suyun kısıtlı olduğu durumlarda vücut sıvısının korunması açısından büyük önem taşır.

Vaza Rektadaki Ters Akım Değişimi Renal Medullanın Hiperozmolaritesini Korur

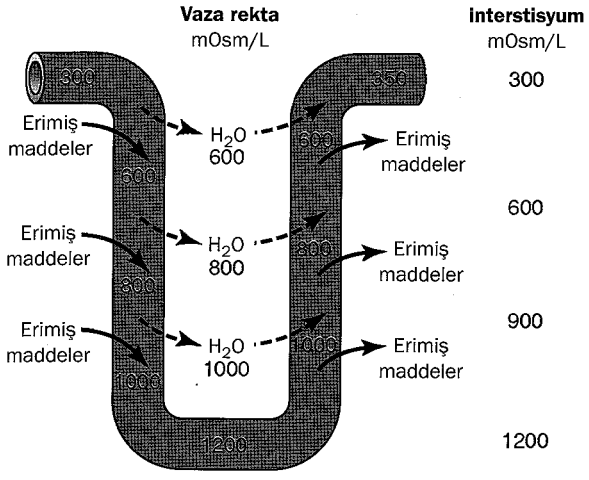
Renal medullaya kan akımı böbreğin bu parçasındaki hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için sağlanmak zorundadır. Özel bir medulla kan akım sistemi olmasaydı, ters akım çoğaltıcı sistem tarafından renal medulla içine pompalanan erimiş katı maddeler hızla ortamdan uzaklaştırılır ve medulla hiperozmolaritesi bozulurdu.

Renal medulla kan akımının yüksek erimiş madde konsantrasyonlarının korunmasına katkıda bulunan iki önemli özelliği vardır:

1. Medulla kan akımı azdır, toplam böbrek kan akımının sadece %5'inden azını oluşturur. Bu yavaş kan akımı dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterlidir, fakat medulla interstisyumundan erimiş madde kaybını en aza indirmeye de yardım eder.
2. Vaza rekta, ters akım değişim sistemi olarak çalışır, medulla intersitisyumundan erimiş maddelerin uzaklaştırılması bu sayede en aza indirilir.

Ters akım değişim mekanizması aşağıdaki gibi çalışır (Şekil 28-6): Kan vaza rekta yoluyla renal medulla ve korteks bağlantı sınırında medullaya girer ve çıkar. Vaza rekta, diğer kapillerler gibi, plazma proteinleri hariç, kandaki erimiş maddelere çok geçirgendir. Kan medulla içinden papillaya doğru inerken, kısmen interstisyumdan erimiş madde girişi yoluyla ve kısmen de interstisyum içine su kaybı yoluyla gittikçe artan derecede konsantre edilir. Kan vaza rektanın uçlarına ulaştığı zaman, tıpkı medulla interstisyumunda olduğu gibi yaklaşık 1200 mOsm/L'lik bir konsantrasyona sahiptir. Kan kortekse doğru geri çıkarken, gerek solütlerin medulla intersitisyumu içine geri difüzyonu ve gerekse suyun vaza rekta içine hareketi ile gittikçe dilüe olur.

Böylece vaza rekta boyunca büyük miktarlarda sıvı ve erimiş madde değişimi olmasına rağmen, ters akım değiştirici olarak hareket eden vaza rekta kapillerlerinin "U" şekli nedeniyle, renal medullanın her seviyesinde



ŞEKİL 28-6

Vaza rektada zıt akım değişimi. Vaza rektanın aşağı inen kolundan aşağı akan plazma, suyun kandan dışarı difüzyonu ve erimiş maddelerin renal interstisyel sıvıdan kana doğru difüzyonu nedeniyle daha hiperozmotik olur. Vaza rektanın çıkan kolunda, erimiş maddeler interstisyel sıvı içine, su da vaza rekta içine geri difüzyona uğrar. Şeklin sağ tarafında gösterildiği gibi, büyük miktarlarda erimiş madde vaza rektanın U şeklinde kapillerleri olmasaydı renal medulladan kaybedilebilirdi (sayısal değerler litrede mOsm'dür).

interstisyel sıvı konsantrasyonu çok az dilüe edilir. *Böylece vaza rekta medulla hiperozmolaritesini yaratmaz fakat medulla hiperozmolaritesinin bozulmasını önler.*

Vaza rekta damarlarının "U" şekilli yapısı interstisyumdan erimiş madde kaybını en aza indirir, fakat bu kapillerlerde reabsorpsiyona yardım eden kolloid ozmotik ve hidrostatik basınçların bilinen etkisiyle kan içine sıvı ve erimiş maddelerin toplu halde akışını önlemez. Böylece, normal koşullar altında, vaza rekta, sadece medulla tübüllerinden absorbe edildiği kadar su ve erimiş maddeleri taşıyarak uzaklaştırır ve ters akım mekanizması tarafından oluşturulan yüksek erimiş madde konsantrasyonu korunur.

Medullada Kan Akımı Artışı İdrarın Konsantre Edilme Yeteneğini Azaltabilir. Bazı vazodilatörler renal medulla kan akımını oldukça artırabilirler, bu sayede renal medulladan erimiş maddelerin bir kısmı "yıkanarak uzaklaştırılır" ve maksimum idrar konsantrasyon kapasitesini düşürürler. Kan basıncındaki büyük artışlar renal medulla kan akımını böbreğin diğer bölgelerinden çok daha fazla oranlarda artırırlar ve hiperozmotik interstisyumun bozulmasına yol açarak idrar konsantrasyon derecesini düşürürler. Yukarıda tartışıldığı gibi, böbreğin maksimum idrar konsantre edebilme yeteneği sadece ADH düzeyi tarafından değil, renal medulla interstisyel sıvı ozmolaritesi tarafından da belirlenir. Hatta ADH'nin en üst düzeylerinde bile, eğer medulla kan akımı renal medulladaki hiperozmolariteyi azaltacak derece artmışsa, idrarı konsantre etme kapasitesi düşer.

İdrarı Konsantre Etme Mekanizması ve Tübüllerin Farklı Segmentlerinde Ozmolarite Değişikliklerinin Özeti

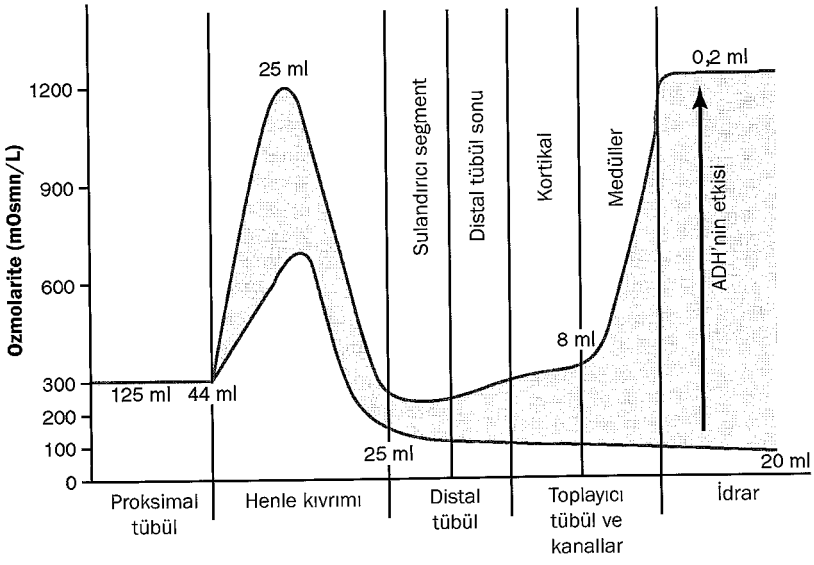
Nefronun farklı bölümlerinden geçerken tübüler sıvı hacmindeki ve ozmolaritesindeki değişiklikler Şekil 28-7'de gösterilmiştir.

Proksimal Tübül. Filtre edilen elektrolitlerin %65 kadarı proksimal tübülde reabsorbe edilir. Ancak, tübüler membranlar suya oldukça geçirgendir, öyle ki her ne zaman erimiş maddeler reabsorbe edilse, su da osmoz yoluyla tübüler membrandan içeri difüze olur. Bu nedenle, sıvı ozmolaritesi aynen glomerüler filtratta olduğu gibi, 300 mOsm/L civarında kalır.

Henle Kıvrımının İnen Kolu. Sıvı Henle kıvrımının inen kolundan aşağı akarken, su medulla içine absorbe edilir. Aşağı inen kol suya oldukça geçirgen fakat sodyum klorür ve üreye çok az geçirgendir. Böylece inen kıvrım içindeki sıvının ozmolaritesi, kan ADH konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, giderek artarak interstisyel sıvının ozmolaritesi olan 1200 mOsm'e kadar çıkacaktır. Düşük ADH konsantrasyonlarında, sulu bir idrar oluşturulurken, medulla interstisyel ozmolaritesi 1200 mOsm/L'den daha azdır; sonuç olarak, inen kol tübül sıvı ozmolaritesi de daha az konsantre edilir. Bu durum ADH seviyeleri düşük iken ve böbrek büyük hacimde dilüe idrar oluştururken toplayıcı kanallardan medulla interstisyumuna ürenin kısmen daha az absorbe edilmesinden kaynaklanır.

Henle'nin Çıkan İnce Kolu. Henle'nin çıkan ince kolu aslında suya geçirgen değildir fakat bir miktar sodyum klorür reabsorpsiyonu olur. Henle'nin inen kolunda suyun emilmesine bağlı olarak, tübüler sıvıda sodyum klorür konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle, ince çıkan koldan medulla interstisyumuna bir miktar sodyum klorür pasif difüzyonu görülür. Böylece, sodyum klorürün tübül dışına difüzyonu ve suyun tübül içinde kalması tübüler sıvıyı gittikçe sulandırır. Toplayıcı kanallardan medulla interstisyumuna absorbe edilen bir kısım üre de çıkan kola difüze olur, böylece tübüler sisteme geri döner ve renal medulladan ürenin uzaklaştırılmasını önlemeye yardım eder. Bu *üre geridönüşümü* hiperozmotik renal medulla oluşumuna katkıda bulunan ilave bir mekanizmadır.

Henle'nin Çıkan Kalın Kolu. Henle'nin çıkan kolunun kalın parçası suyu hemen hiç geçirmez, fakat büyük miktarlarda sodyum, klorür, potasyum ve diğer iyonlar tübülden medulla interstisyumuna aktif olarak taşınır. Bu nedenle, Henle kıvrımının çıkan kalın kolundaki sıvı çok suludur ve konsantrasyonu 100 mOsm/L'ye kadar düşer.



ŞEKİL 28-7

Yüksek ADH düzeyleri varlığında ve ADH yokluğunda, tübüler sıvı farklı tübüler segmentlerde ilerlerken tübüler sıvı ozmolaritesinde olan değişiklikler. (Sayısal değerler dakikada mililitre cinsinden yaklaşık hacimleri veya farklı tübüler segmentler boyunca akan sıvının mOsm/L cinsinden ozmolarite değerlerini göstermektedir.)

Distal Tübül Başlangıcı. Distal tübül başlangıcı Henle'nin çıkan kalın kolununkine benzer özellikler taşır, öyle ki su tübül içinde kalırken erimiş maddeler geriemilerek tübüler sıvı daha da sulanır.

Distal Tübül Sonu ve Kortikal Toplayıcı Kanallar. Distal tübülün son kısımlarında ve kortikal toplayıcı kanallarda, sıvının ozmolaritesi, ADH seviyelerine bağlıdır. ADH'nın yüksek düzeylerinde, bu kanallar suya oldukça geçirgendir, böylece büyük miktarlarda suyun reabsorbe olması sağlanır. Ancak, nefronun bu parçasında üre geçirgenliği çok olmadığından suyun emilmesi, üre konsantrasyonunun artışı ile sonuçlanır. Bu durum distal tübül ve toplayıcı kanala iletilen ürenin çoğunun iç medulla toplayıcı kanallarına geçmesine izin verir ve buradan üre sonuçta ya geriemilir ya da idrarla dışarı atılır. ADH yokluğunda, distal tübül son kısımlarında ve kortikal toplayıcı tübülde çok az su geri emilir. Bu nedenle, bu segmentlerde iyonların sürekli aktif reabsorpsiyonu sonucu ozmolarite daha da azalır.

İç Medulla Toplayıcı Kanalları. İç medulla toplayıcı kanallarındaki sıvının konsantrasyonu da (1) ADH ve (2) ters akım mekanizması tarafından oluşturulan medulla interstisyumunun ozmolaritesine bağımlıdır. Büyük miktarlarda ADH varlığında, bu kanallar suya oldukça geçirgendir ve su, tübülden interstisyuma tübüler sıvının ozmotik basıncı, medulla interstisyumunun ozmotik basıncına eşitleninceye kadar (1200-1400 mOsm/L) difüze olur. Böylece, ADH düzeyleri yüksek olduğu zaman, çok konsantre, fakat küçük hacimli bir idrar üretilir. Su reabsorbsiyonun tübüler sıvıda üre konsantrasyonunu artırması ve iç medulla toplayıcı kanallarının üreye oldukça geçirgen olması, kanallardaki oldukça yüksek konsantrasyondaki ürenin çoğunun tübüler lümen dışına, medulla interstisyumuna difüzyonuna neden olur. Ürenin renal medullada görülen fakat kortekste görülmeyen bu absorpsiyonu, medulla interstisyumunun yüksek ozmolaritesine ve böbreğin yüksek derecede konsantre edebilme yeteneğine katkıda bulunur.

Bu tartışmadan açıkça anlaşılamayan düşündürücü birkaç önemli nokta vardır. İlk önce, sodyum klorür, medulla interstisyumunun hiperozmolaritesine katkıda bulunan başlıca erimiş maddelerden biri olmasına rağmen, *böbrek, ihtiyaç duyulduğu zaman, çok az sodyum klorür içeren oldukça konsantre idrar çıkartabilir.* Bu şartlar altında idrarın hiperozmolaritesi diğer erimiş katı madde konsantrasyonlarının, özellikle üre ve kreatinin gibi atık ürünlerin yüksek olmasına bağlıdır. Düşük sodyum alımıyla birlikte olan dehidratasyon buna bir örnektir. Bölüm 29'da tartışıldığı gibi, düşük sodyum alımı anjiyotensin II ve aldosteron hormonlarının yapımını artırır. Bu iki hormon birlikte tübüllerden sadece sodyum reabsorpsiyonuna neden olurken, üre ve diğer erimiş maddeleri tübülde bırakarak oldukça yüksek konsantrasyonlu idrar olumuşunu sağlar.

İkinci olarak, *sodyum atılmasında artış olmaksızın çok miktarda dilüe idrar çıkarılabilir.* Bu, ADH sekresyonu azaltılarak başarılabilir, böylece daha ileri distal tübül segmentlerinde sodyum reabsorpsiyonunda önemli bir değişiklik olmaksızın su reabsorpsiyonu azaltılır.

Son olarak, şu akıldan çıkarılmamalıdır: böbreğin maksimum konsantre etme gücünün ve atılması gereken erimiş madde miktarının belirlediği, *zorunlu bir idrar hacmi* vardır. Bu nedenle, eğer büyük miktarlarda erimiş madde atılması gerekli ise, bu maddelerin atılması, en düşük miktardaki suyla birlikte olmak zorundadır. Örneğin, eğer 1200 mOsm/L'lik erimiş maddenin her gün için atı-

mı şartsa ve eğer en yüksek idrar konsantre etme gücü 1200 mOsm/L ise *en azından* 1 litre idrar gereklidir.

Böbreklerde İdrarın Yoğunlaştırılması ve Sulandırılmasının Hesaplanması: "Serbest Su" ve Ozmolar Klirensler

İdrarın yoğunlaştırılması veya sulandırılması işlemi böbreklerin su ve erimiş maddeleri bir dereceye kadar birbirinden bağımsız atmasını gerektirir. İdrar sulandırıldığı zaman, erimiş maddelerden daha fazla su atılır. Tersine, idrar yoğunlaştırıldığı zaman sıvıda erimiş maddeler sudan daha fazla atılırlar.

Kandan erimiş maddelerin toplam klirensi *ozmolar klirens* (C_{osm}) olarak ifade edilebilir; bu bir dakikada erimiş maddelerden temizlenen plazma hacminin ölçüsüdür. Bir maddenin klirensi aynı yolla hesaplanabilir.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

U_{osm}, idrar ozmolaritesi; V, idrar akım hızı ve P_{osm} plazma ozmolaritesidir. Örneğin, eğer plazma ozmolaritesi, 300 mOsm/L; idrar ozmolaritesi, 600 mOsm/L ve idrar akım hızı, 1ml/dak (0,001 L/dak) ise ozmolar idrar atım hızı 0,6 mOsm/dak. (600 mOsm/L x 0,001 L/dak) ve ozmolar klirens 0,6 mOsm/dak bölü 300 mOsm/litre ya da 0,002 L/dak (2,0 ml/dak)'dır. Bu her bir dakikada 2 ml plazmanın sıvıda erimiş maddelerden temizlenmesi demektir.

"Serbest-Su Klirensi" Kavramı Kullanılarak İdrarla Atılan Su ve Erimiş Maddelerin Nisbi Hızları Tayin Edilebilir. *Serbest-su klirensi* (C_{H_2O}) su atım hızı (idrar akım hızı) ve ozmolar klirens arasındaki fark olarak hesaplanabilir:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times V)}{(P_{osm})}$$

Böylece, serbest-su klirens hızı, böbrekler tarafından erimiş maddeden-yoksun suyun atılma hızını temsil eder. Serbest-su klirensi pozitif olduğu zaman, aşırı su böbrekler tarafından idrarla atılmaktadır; serbest-su klirensi negatif olduğu zaman, erimiş madde fazlası böbrekler tarafından idrara verilerek kandan uzaklaştırılmakta ve su korunmaktadır.

Yukarıda tartışılan örneği kullanırsak, eğer idrar akım hızı 1 ml/dak ve ozmolar klirens 2 ml/dak ise serbest su klirensi - 1 ml/dak. bulunurdu. Bu, böbreklerden suyun erimiş maddelerden daha fazla atılması yerine, böbrekler, gerçekte su yetersizliği durumlarında olduğu gibi, suyu tekrar sistemik dolaşıma geri kazandırıyor demektir. *Böylece, her ne zaman idrar ozmolaritesi plazma ozmolaritesinden daha yüksek olursa, serbest-su klirensi suyun korunduğunu işaret etmek üzere negatif olacaktır.*

Böbrekler sulandırılmış bir idrar oluşturdukları zaman (bu idrar ozmolaritesinin plazma ozmolaritesinden daha az olması halidir), serbest-su klirensi böbreklerde erimiş maddeden daha fazla suyun plazmadan uzaklaştırıldığını gösteren pozitif bir değer olacaktır. Böylece, "serbest-su" olarak adlandırılan erimiş maddeden yoksun su vücuttan kaybedilir ve serbest-su klirensi pozitif olduğu zaman, plazma konsantre edilir.

İdrarın Yoğunlaştırılması ile İlgili Bozukluklar

Böbreklerin idrarı uygun şekilde yoğunlaştırma ve sulandırma yeteneğindeki bir bozukluk aşağıdaki anormalliklerin en az birinde ortaya çıkabilir.

1. *Uygunsuz ADH sekresyonu.* Ya çok fazla ya da çok az ADH salgısı böbrekler tarafından sıvı kontrolünde anormalliklerle sonuçlanır.
2. *Ters-akım mekanizmasındaki bozukluk.* Hiperozmotik bir medulla interstisyumu idrarı en yüksek derecede yoğunlaştırmak için şarttır. ADH düzeyinden bağımsız olarak maksimum idrar yoğunlaştırılması medulla interstisyumunun hiperozmolarite derecesiyle sınırlıdır.
3. *Distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanalların ADH'ya cevap verememeleri.*

ADH Yapımının Yokluğu: "Merkezi" Diabetes İnsipidus. Arka hipofizden ADH serbestlenmesinin veya üretiminin olmaması, kafa yaralanmaları veya enfeksiyonlar sonucu ya da doğuştan olabilir. Çünkü distal tübüler segmentler ADH yokluğunda su reabsorbe edemezler. Bu durum *"merkezi" diabetes insipidus* olarak adlandırılır, büyük bir hacimde sulandırılmış idrar oluşumuyla sonuçlanır ve idrar hacimleri 15 L/gün değerini aşabilir. Bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılan susama mekanizmaları, vücuttan aşırı su kaybedildiği zaman aktive edilir; bu nedenle, kişi yeteri kadar su içtiği sürece, vücut sıvısında büyük azalmalar oluşmaz. Bu durumda klinik olarak insanlarda başlıca gözlenen anormallik, büyük hacimlerde dilüe idrardır. Ancak, sıvı alımının kısıtlandığı bir hastane ortamında veya hastanın bilincini kaybettiği (örneğin kafa yaralanması nedeniyle) durumda, ileri derecede dehidratasyon hızla ortaya çıkabilir. Merkezi diabetes insipidusun tedavisinde V_2 reseptörler üzerinden geç distal ve toplayıcı tübüllerdeki su geçirgenliğini artırarak etkisini gösteren ADH sentetik analogu *desmopresin* kullanılmaktadır. Desmopresin injeksiyon yoluyla, nazal sprey şeklinde ya da oral yolla uygulanabilir ve fazla idrar çıkışını hızla normale döndürür.

Böbreklerin ADH'ya Cevap Verme Bozukluğu: "Nefrojenik" Diabetes İnsipidus. Normal ya da yükselmiş ADH düzeylerinin bulunduğu fakat renal tübüler segmentlerin ADH'ya uygun cevap veremediği durumlar vardır. Bu durum *"nefrojenik" diabetes insipidus* olarak bilinir çünkü anormallik böbreklerdedir. Bu anormallik, hiperozmotik renal medulla interstisyumunu oluşturan zıt akım mekanizmanın yetersizliğinden ya da distal ve toplayıcı tübüllerle toplayıcı kanalların ADH'ya yanıt vermeyişinden kaynaklanır. Her iki durumda da büyük hacimlerde dilüe idrar oluşturulur. Eğer sıvı alımı, artan idrar hacmi miktarı kadar artırılamazsa, bu durum dehidratasyona yol açar.

Özellikle, renal medulla hasarı yapanlar başta olmak üzere renal hastalıkların birçok tipleri konsantrasyon mekanizmasını bozar. Henle kıvrımı fonksiyonundaki bozukluklar da bu segmente elektrolit reabsorpsiyonunu inhibe eden diüretiklerde olduğu gibi, idrarı konsantre etme yeteneğini bozabilirler. Bazı ilaçlar, örneğin lityum (manik-depresif bozuklukları tedavi etmek

için kulanılır) ve tetrasiklinler (antibiyotik olarak kullanılır), distal nefron segmentlerinin ADH'ya cevap verme özelliğini bozabilirler.

Nefrojenik diabetes insipidus merkezi diabetes insipidus'tan ADH sentetik analogu olan desmopresin verilerek ayırt edilebilir. Atılan idrar hacminde belirgin azalma olmaması ve desmopresin injeksiyonu sonrası 2 saat içinde idrar ozmolaritesindeki bir artış kuvvetle nefrojenik diabetes insipidusu düşündürür. Nefrojenik diabetes insipidusun tedavisindeki amaç, eğer mümkünse, renal bozukluğun altında yatan sebebi düzeltmektir. Düşük sodyumlu bir diyet ve renal sodyum atımını artıran diüretik verilerek, örneğin tiazid diüretiği, hipernatremi de azaltılabilir.

Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolü

Ekstraselüler sıvı ozmolaritesinin ve sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesi birbiriyle çok yakından bağlıdır, çünkü sodyum ekstraselüler ortamda en çok bulunan iyondur. Plazma sodyum konsantrasyonu normal olarak 140 -145 mEq/L'nin dar aralıkları içinde düzenlenir, ortalama konsantrasyonu 142 mEq/L kadardır. Ozmolarite ortalama 300 mOsm/L kadardır (iyonlar arası çekim açısından düzeltildiğinde yaklaşık 282 mOsm/L) ve % ± 2-3'den fazla değişimler çok nadirdir. Daha önce Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, bu değişkenler hassasiyetle kontrol edilmelidir, çünkü bunlar sıvının intraselüler ve ekstraselüler bölümleri arasında dağılımını belirler.

Plazma Sodyum Konsantrasyonundan Plazma Ozmolaritesinin Tayini

Çoğu klinik laboratuvarlarında, plazma ozmolaritesi rutin ölçümlerden değildir. Ancak, sodyum ve onunla bağlantılı anyonlar, ekstraselüler bölümün erimiş maddelerinin yaklaşık %94'ünden sorumludur, plazma ozmolaritesi (P_{osm}) yaklaşık olarak aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$P_{osm} = 2,1 \times \text{Plazma sodyum konsantrasyonu}$$

Örneğin, 142 mEq/L olan bir plazma sodyum konsantrasyonunda, plazma ozmolaritesi yukarıdaki formülden 298,2 mOsm/L olarak hesaplanabilir. Daha kesin hesap için, özellikle renal hastalıklarla bağlantılı durumlarda, diğer iki erimiş madde, glikoz ve üre, hesaba dahil edilmelidir. Plazma ozmolaritesinin bu şekilde yaklaşık hesaplanması, doğrudan ölçümlerde bulunan değerlerle, yüzde birkaç sayılık hata ile, genellikle aynı bulunur.

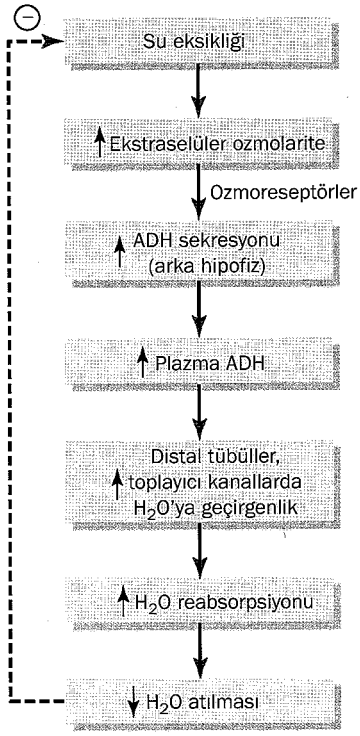
Normal olarak, sodyum iyonları ve bağlantılı anyonlar (başlıca bikarbonat ve klorür) ekstraselüler osmolaritenin yaklaşık %94 kadarını temsil eder, üre ve glikoz da toplam ozmolariteye yüzde 3-5 civarında katkıda bulunur. Ancak, üre çoğu membrandan kolayca geçtiğinden, normal şartlar altında *etkin* ozmotik basınç üzerine çok az etkilidir. Bundan dolayı, ekstraselüler sıvıda sodyum iyonları ve sodyum bağlantılı anyonlar hücre membranı boyunca sıvı hareketinin esas belirleyicileridir. Sonuç olarak, ozmolaritenin kontrolünü ve sodyum iyon konsantrasyonunun kontrolünü aynı zamanda tartışabiliriz.

Böbreklerde su ve sodyum atım miktarını birçok mekanizmanın kontrol etmesine rağmen, iki esas sistem özellikle ekstraselüler sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesine katılırlar: (1) ozmoreseptör-ADH sistemi ve (2) susama mekanizması.

Ozmoreseptör-ADH Geribildirim Sistemi

Şekil 28-8 ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritenin kontrolünde ozmoreseptör-ADH geribildirim sisteminin temel elemanlarını göstermektedir. Örneğin, ozmolarite (plazma sodyum konsantrasyonu) su yetersizliği sebebiyle normalin üzerine çıktığı zaman bu geribildirim sistemi aşağıdaki gibi çalışır:

1. Ekstraselüler sıvı ozmolaritesinde bir artış (pratik terminolojide plazma sodyum konsantrasyonunda bir artış demektir) *ozmoreseptör hücreler* olarak adlandırılan *anteriyor hipotalamusta* supraoptik nukleusların yakınında yerleşmiş özel sinir hücrelerinin büzüşmesine sebep olur.
2. Ozmoreseptör hücrelerin büzüşmesi bu hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşturur; supraoptik nükleuslardaki diğer sinir hücrelerine sinir uyarıları



ŞEKİL 28-8

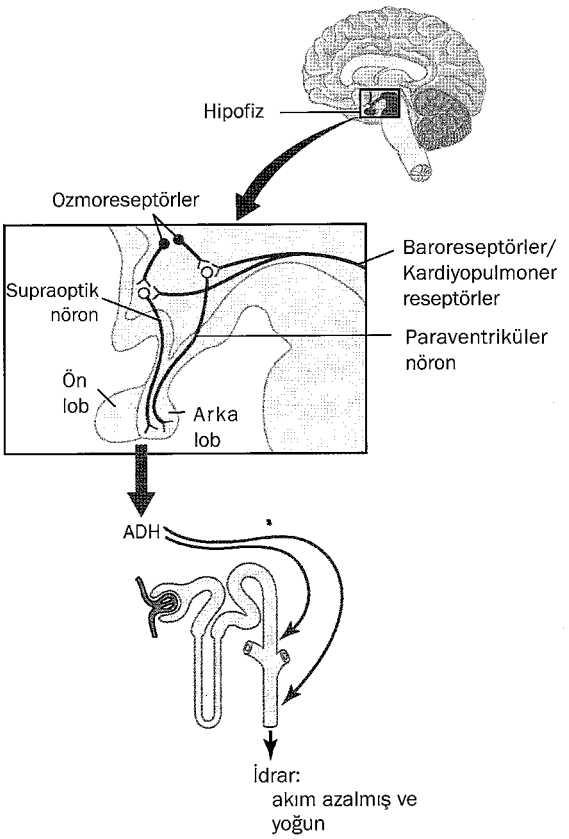
Su eksikliğine cevap olarak ekstraselüler sıvı ozmolaritesinin düzenlenmesinde ozmoreseptör-antidiüretik hormon (ADH) geribildirim mekanizması.

gönderilir, daha sonra bu sinyaller hipofiz bezi sapından aşağı arka hipofize iletilir.
3. Posteriyor hipofize iletilen aksiyon potansiyelleri sinir sonlarında sekresyon granülleri (ya da vezikülleri) olarak depolanan ADH'nın serbestlenmesini uyarır.
4. ADH kan dolaşımına girer ve böbreklere taşınır, böbreklerde iç medullada toplayıcı kanallar, kortikal toplayıcı tübüller ve distal tübüllerin son kısmında su geçirgenliğini artırır.
5. Distal nefron segmentlerinde su geçirgenliğinin artması su reabsorpsiyonunun artmasına, hacmi az, yoğunluğu fazla idrar atılmasına sebep olur.

Böylece, sodyum ve diğer erimiş maddeler idrarla atılırken, vücutta su tutulur. Bu ekstraselüler sıvıda erimiş maddelerin sulandırılmasına yol açar, bu yolla ekstraselüler sıvıdaki aşırı yoğunlaşma düzeltilmiş olur.

Ekstraselüler sıvı çok fazla dilüe olduğunda (hipoozmotik) yukarıda sıralanan olayların tam tersi olur. Örneğin, aşırı su içildiğinde ve ekstraselüler sıvı ozmolaritesinde bir azalma ile daha az ADH oluşur, renal tübüllerin su geçirgenlikleri azalır, daha az su reabsorbe edilir ve büyük hacimlerde sulandırılmış idrar oluşur. Bu da vücut sıvılarını konsantre eder ve plazma ozmolaritesi normale döner.

Hipotalamusun Supraoptik ve Paraventriküler Çekirdeklerinde ADH Sentezi ve Arka Hipofizden ADH Serbestlenmesi



ŞEKİL 28-9

ADH'nin sentezlendiği hipotalamusun ve ADH'nin serbestlendiği arka hipofiz bezinin nöroanatomisi.

Şekil 28-9 ADH'nın sentezlendiği ve salgılandığı hipotalamus ve hipofiz bezinin nöroanatomisini göstermektedir. *Hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda ADH sentezleyen iki tip magnosellüler (büyük) nöron bulunur.* Bunların yaklaşık 6'da 5'i supraoptik nükleusta ve yaklaşık 6'da 1'i paraventriküler nükleusta bulunur. Bu nukleusların her ikisi arka hipofize uzanan aksonal uzantılara sahiptir. ADH sentezlenir sentezlenmez, nöronların aksonlarından aşağı posteriyor hipofiz bezinde sonlanan nöron uçlarına taşınır. Supraoptik ve paraventriküler nükleuslar ozmolarite ve diğer faktörlerdeki değişikliklerle uyarıldıkları zaman, sinir uyarıları aşağı doğru ilerleyerek bu sinirlerin sonlandıkları yere gelir, membran geçirgenlikleri değişir ve kalsiyum girişi artar. Sinir sonlanmalarının salgı granüllerinde (veziküller olarak da adlandırılır) depolanan ADH, kalsiyum girişi artışına cevap olarak serbestler. Serbestleyen ADH daha sonra arka hipofizin kapiller dolaşımıyla sistemik dolaşıma taşınır.

Ozmotik bir uyarıya cevap olarak ADH salgılanması çok hızlıdır, öyle ki plazma ADH düzeyleri dakikalar içinde birkaç kat artabilir, bu sayede renal su atılmasını değiştirmek için hızlı bir görev yapılmış olur.

Ozmolarite ve ADH salgılanmasının kontrolünde önemli ikinci nöronal alan, *AV3V bölgesi olarak adlandırılan 3. ventrikülün anteroventral bölgesi boyunca uzanan* geniş bir sahadır. Bu bölgenin üst parçasında *subfornikal organ* olarak adlandırılan bir yapı ve alt tarafta *lamina terminalisin organum vaskulozumu* olarak adlandırılan başka bir yapı vardır. Bu iki organ arasında, onlarla olduğu kadar, beynin medullasındaki kan basıncı kontrol merkezleri ve supraoptik nükleuslarla da çok yönlü sinir bağlantıları olan medyan preoptik nükleus uzanır. AV3V bölgesinin lezyonları ADH salgısında, susamada, sodyum iştahının kontrolünde ve kan basıncı kontrolünde çok yönlü bozukluklara yol açar. Bu bölgenin elektriksel olarak veya anjiyotensin II tarafından uyarılması ADH salgısını, susamayı ve sodyum iştahını değiştirebilir.

AV3V bölgesinin ve supraoptik nükleusların yakın alanlarında, ekstraselüler sıvı ozmolaritesindeki küçük artışlarla uyarılan nöronal hücreler vardır; dolayısıyla, *ozmoreseptörler* terimi bu nöronları tarif etmek için de kullanılmaktadır. Bu hücreler supraoptik nukleusa onların uyarı ateşlemelerini kontrol etmek ve ADH salgılatmak için sinir sinyalleri gönderirler. Bu nöronlar büyük bir olasılıkla ekstraselüler sıvı ozmolaritesindeki artmaya cevap olarak susamayı da uyarırlar.

Subfornikal organ ve lamina terminalisin organum vaskulozumunda damarlar, beyin dokusuna kandan pek çok iyonun difüzyonunu önleyen ve beynin diğer

her tarafında bulunan tipik kan-beyin bariyerinden yoksundur. Bu durum, bu bölgede lokal interstisyel sıvı ve kan arasında iyonların ve diğer erimiş maddelerin geçişini mümkün kılar. Sonuç olarak, ozmoreseptörler ekstraselüler sıvının ozmolarite değişikliklerine hızla cevap vererek, ileride tartışıldığı gibi, ADH sekresyonu ve susama üzerinde çok güçlü bir kontrol uygularlar.

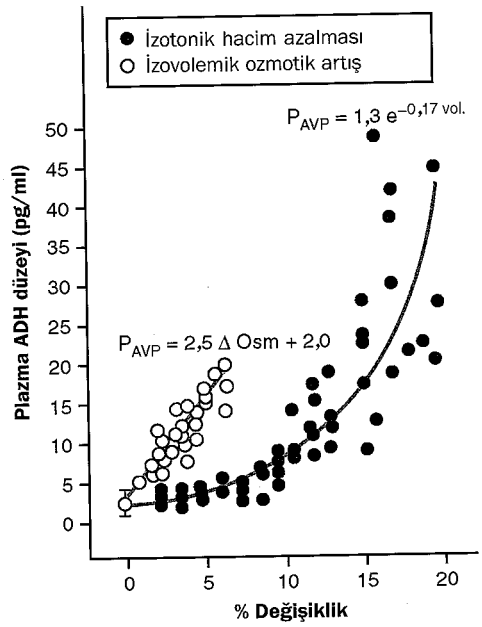
Azalmış Arteryel Basınç ve/veya Azalmış Kan Hacmi Tarafından ADH Serbestlenmesinin Kardiyovasküler Refleks ile Uyarımı

ADH serbestlenmesi, kan basıncında ve/veya kan hacminde azalmalara cevap olarak kardiyovasküler refleksler tarafından da kontrol edilir. Bu refleksler (1) *arteryel baro-reseptör refleksleri* ve (2) *kardiyopulmoner refleksleri* kapsar, her ikisi de Bölüm 18'de tartışılmıştır. Bu refleks yollar aort yayı ve karotis sinüsteki gibi dolaşımın yüksek basınç bölgelerinden ve özellikle kalbin atriyumundaki düşük basınç bölgelerinden kaynaklanırlar. Aferent uyarılar traktus solitaryusun nukleuslarında sinaps yapan glossofaringeus ve vagus sinirleri tarafından taşınır. Bu nükleuslardan ayrılan sinir yolları, sinyalleri ADH'nın sentezini ve sekresyonunu kontrol eden hipotalamik nükleuslara iletir.

Böylece artmış ozmolariteye ek olarak iki diğer uyarı, ADH sekresyonunu artırır: (1) arteryel basınç azalması ve (2) kan hacmi azalması. Hemorajide görüldüğü gibi kan basıncı ve kan hacminin azaldığı her durumda ADH böbrekler tarafından sıvı geriemiliminde artışa neden olur ve kan hacmi ile kan basıncının normale dönmesine yardım eder.

ADH Sekresyonunu Uyarmada Kardiyovasküler Reflekslerin ve Ozmolaritenin Nicel Önemi

Şekil 28-10'da gösterildiği gibi, ya etkin kan hacminde bir azalma veya ekstraselüler sıvı ozmolaritesinde bir artma ADH salgısını uyarır. Ancak ADH, ozmolaritedeki küçük değişikliklere, benzer seviyedeki kan hacmi değişikliklerinden daha fazla duyarlıdır. Örneğin, plazma ozmolaritesindeki sadece %1'lik bir değişim ADH düzeylerini artırmaya yeterlidir. Tam aksine, kan kaybı sonrası, plazma ADH düzeyleri kan hacmi %10 azalıncaya kadar pek değişmez. Kan hacmindeki daha büyük azalmalar, ADH düzeylerini hızla artırır. Böylece, kan hacmindeki ciddi azalmalarda, kardiyovasküler refleksler ADH salgısını uyarmada büyük bir rol oynar. Ancak, basit dehidratasyon sırasında ADH salgısının günlük düzenlenmesi başlıca plazma ozmolaritesindeki değişimlerden etkilenir. Ancak, azalmış kan hacmi artmış ozmolariteye ADH cevabını daha çok artırır.



ŞEKİL 28-10

Artmış plazma ozmolaritesi veya azalmış kan hacminin arjinin vazopresin (AVP) olarak da adlandırılan plazma (P) ADH seviyeleri üzerine etkisi. (Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL; et al: J. Clin. Invest., 52:3212, 1973'den yeniden çizilerek The American Society of Clinical Investigation'ın izniyle.)

TABLO 28-2

ADH Sekresyonun Düzenlenmesi

ADH artışı	ADH azalması
↑Plazma ozmolaritesi	↓ Plazma ozmolaritesi
↓ Kan hacmi	↑ Kan hacmi
↓ Kan basıncı	↑ Kan basıncı
Mide bulantısı	
Hipoksi	
İlaçlar:	İlaçlar:
Morfin	Alkol
Nikotin	Klonidin (antihipertansif ilaç)
Siklofosfamid	Haloperidol (dopamin blokeri)

ADH Salgılanması İçin Diğer Uyaranlar

ADH salgısı, Tablo 28-2'de gösterildiği gibi, hormonlar ve çeşitli ilaçlar kadar merkezi sinir sistemine yapılan diğer uyarılar tarafından da azaltılabilir ya da çoğaltıla-

bilir. Örneğin, mide bulantısı ADH salgısı için güçlü bir uyarıcıdır, ADH kusma sonrası normalin 100 katına kadar artabilir. Ayrıca, *nikotin* ve *morfin* gibi ilaçlar ADH salgısını uyarırken bazı ilaçlar, örneğin *alkol*, ADH salgılanmasını inhibe eder. Alkol alımı sonrası ortaya çıkan önemli derecede diürez kısmen ADH salgılanmasının inhibisyonu sonucudur.

Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Susamanın Rolü

Böbrekler, su yokluğu sırasında ozmoreseptör-ADH geribildirim sistemi yoluyla sıvı kaybını en aza indirirler. Buna ek olarak, gastrointestinal kanal, solunum ve terleme yoluyla olan sıvı kaybını dengelemek açısından sıvı alımı gereklidir. Sıvı alımı, susama mekanizması tarafından düzenlenir. Bu mekanizma ozmoreseptör-ADH mekanizması ile birlikte ekstraselüler sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun hassas kontrolünü sürdürür.

ADH sekresyonunun kontrol edilmesine katılan uyarıların birçoğu, su alımı için bilinçli istek olarak tanımlanan susamayı da artırır.

Merkezi Sinir Sistemi Susama Merkezleri

Şekil 28-9'da belirtildiği gibi, ADH salgısını artıran 3. ventrikülün anteroventral duvarı boyunca uzanan alan susamayı da uyarır. Preoptik nükleusta anterolateral olarak yerleşmiş, başka bir küçük alan elektriksel olarak uyarıldığı zaman, uyarıldığı sürece su içmenin sürmesine sebep olur. Bütün bu alanlar hep birlikte *susama merkezi* olarak adlandırılır.

Susama merkezi nöronları, hipertonik tuz çözeltilerinin enjeksiyonlarına içme davranışını uyararak cevap verir. Bu hücreler, susama mekanizmasını uyarmak için, hemen tamamen ADH sekresyonunu uyaran ozmoreseptörlerle aynı yolu kullanarak, ozmoreseptör gibi işlev görürler.

Üçüncü ventriküldeki serebrospinal sıvıda ozmolarite artması içmeyi uyarmada benzer bir etkiye sahiptir. AV3V bölgesinin alt ucunda, hemen ventriküler yüzeyin altında uzanan *lamina terminalasin organum vaskulosumu* olasılıkla bu cevabı iletmeye, çok yakından katılır.

Susama İçin Uyaranlar

Tablo 28-3, susama için bilinen bazı uyaranları özetlemektedir. En önemlilerinden biri *susama merkezlerinde intraselüler dehidratasyona yol açan, artmış ekstraselüler sıvı ozmolaritesidir*, bu yolla susama hissi uyarılır. Bu cevabın değeri açıktır: susama ekstraselüler sıvıların sulandırılmasına ve ozmolaritenin normale dönmesine yardım eder.

Ekstraselüler sıvı hacminde ve arteryel basınçtaki azalmalar artmış plazma ozmolaritesi tarafından uyarılandan bağımsız bir yolla susamayı da uyarır. Böylece, kanama ile oluşan kan hacmi kaybı, plazma ozmolaritesinde bir değişim olmamasına rağmen susamayı uyarır. Bu durum muhtemelen dolaşımdaki sistemik arteryel ve kardiyopulmoner baroreseptörler yoluyla gelen nöral uyarılar nedeniyle ortaya çıkar.

TABLO 28-3

Susamanın Kontrolü

Susamada Artma	Susamada Azalma
↑ Ozmolarite	↓ Ozmolarite
↓ Kan hacmi	↑ Kan hacmi
↓ Kan basıncı	↑ Kan basıncı
↑ Anjiyotensin II	↓ Anjiyotensin II
Ağız kuruluğu	Midenin gerilmesi

Susama için bir üçüncü önemli uyarı anjiyotensin II'dir. Hayvanlardaki çalışmalar anjiyotensin II'nin subfornikal organ ve lamina terminalisin organum vaskulozumu üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Bu alanlar kan-beyin bariyeri dışında olduğundan anjiyotensin II gibi peptitlerin bu beyin alanlarından dokular içine difüzyonuna izin vermektedirler. Anjiyotensin II aynı zamanda hipovolemi ve düşük kan basıncıyla bağlantılı faktörlerce de uyarıldığı için, anjiyotensin II'nin susama üzerine etkisi, böbrekler üzerinde sıvı atılmasını azaltıcı diğer etkileri ile birlikte, kan basıncı ve kan hacminin normale doğru dönmesine yardım eder.

Daha başka faktörler de su alımını etkileyebilir: *Ağız ve özofagus müköz membranlarının kuruluğu susama hissini* ortaya çıkarabilir. Sonuç olarak, su gastrointestinal kanaldan henüz emilmemesine ve ekstraselüler sıvı ozmolaritesine henüz bir etkisi olmamasına rağmen, susamış bir kişi su içimi sonrası hemen susama hissinden kurtulup rahatlayabilir.

Gastroinestinal ve faringeal uyarılar susamayı etkiler. Örneğin özofagusun dış ortama bağlandığı hayvanlarda su asla kana absorbe edilmediği halde su içme sonrası, geçici olmasına rağmen, susamada kısmi bir azalma olur. Gastrointestinal gerilme de susamayı kısmen azaltabilir; örneğin, midedeki bir balonun basitçe şişirilmesi sıklıkla susama hissini bastırabilir. Ancak, gastrointestinal ve faringeal mekanizmalar yoluyla susama hislerinin rahatlaması kısa sürelidir; su içme isteği sadece plazma ozmolaritesi ve/veya kan hacmi normale döndüğü zaman tamamiyle bastırılabilir.

Hayvanların ve insanların sıvı alımını "ölçme" yeteneği önemlidir çünkü bu ölçüm fazla hidrasyonu önler. Kişi su içtikten sonra, suyun reabsorbe edilmesi ve bütün vücuda dağıtılması için 30-60 dakika gerekebilir. Eğer susama hissi su içtikten sonra geçici olarak bastırılmazsa, şahıs daha fazla su içmeye devam eder, sonuç olarak aşırı su birikimine ve vücut sıvılarının aşırı sulandırılmasına yol açar. Deneysel çalışmalar susamış hayvanların asla dehidratasyon durumunu düzeltmek

için gerekenden fazla su içmediklerini göstermiştir. Hayvanların plazma ozmolaritesini ve hacmini neredeyse tamamen normale döndürmeye yetecek miktarda su içmeleri son derece dikkat çekicidir.

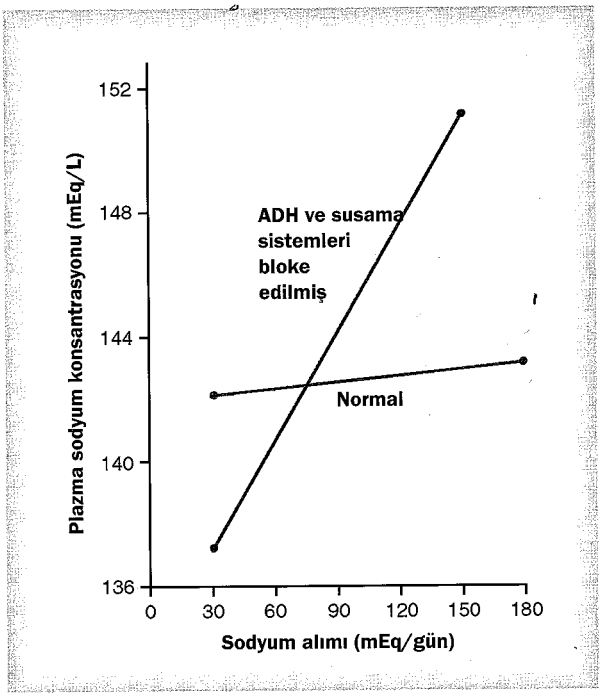
Su İçmenin Ozmolar Uyarımı İçin Eşik Değer

Metabolizma sonucu üretilen ya da dışarıdan alınan erimiş maddeleri atmak için, kişi dehidratasyonda olsa bile, böbrekler en azından bir kısım sıvıyı sürekli atmak zorundadır. Su buharlaşmayla akciğerlerden, gastrointestinal kanaldan, terleme ve buharlaşma yoluyla deriden de kaybedilir. Bundan dolayı, artmış ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesi ile sonuçlanan dehidratasyona her zaman bir eğilim vardır. Sodyum konsantrasyonu sadece 2 mEq/L kadar normal değerin üzerine çıktığı zaman, su içme isteğine sebep olan susama mekanizması aktive edilir. Bu, *su içmek için eşik değer* olarak adlandırılır. Böylece, plazma ozmolaritesindeki küçük artışlar bile normalde su içilmesine yol açar, ekstraselüler sıvı ozmolaritesi ve hacmi normale döner. Bu yolla, ekstraselüler sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonu hassas olarak kontrol edilir.

Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Ozmoreseptör-ADH ve Susama Mekanizmalarının Birlikte Yanıtları

Sağlıklı kişilerde, ozmoreseptör-ADH ve susama mekanizmaları, dehidratasyonun sürekli etkilerine rağmen ekstraselüler sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunu tam olarak düzenlemek için birbiriyle uyum içinde çalışırlar. Örneğin, yüksek tuz alımı gibi ilave etkilerde bile bu geribildirim sistemleri plazma ozmolaritesini oldukça sabit tutmaya yeterlidir. Şekil 28-11, normalin 6 katı kadar yüksek sodyum alımında bile, ADH ve susama mekanizmalarının her ikisi de normal fonksiyonlarını yaptıkları sürece, plazma sodyum konsantrasyonunun hemen hemen hiç değişmediğini göstermektedir.

Ya ADH ya da susama mekanizmasından biri çalışmadığı zaman, diğeri, günlük zorunlu idrar hacmi ve solunum, terleme ve gastrointestinal su kaybını dengelemeye yeterli su alındığı sürece ekstraselüler ozmolarite ve sodyum konsantrasyonunu oldukça etkili bir şekilde kontrol edebilir. Ancak, eğer ADH ve susama mekanizmalarının her ikisi de aynı anda çalışmazlarsa, ne sodyum konsantrasyonu ne de ozmolarite uygun bir şekilde kontrol edilebilir; böylece, ADH-susama sistemini tümüyle bloke ettikten sonra sodyum alımı artırıldığı zaman, plazma sodyum konsantrasyonunda oldukça büyük değişiklikler meydana gelir. ADH-susama mekanizmalarının yokluğunda, sodyum alımındaki değişiklikler sırasında su alımını artıracak ya da böbrekler tarafından suyun tutulmasını sağlayacak başka hiçbir geribildirim mekanizması yoktur.



ŞEKİL 28-11

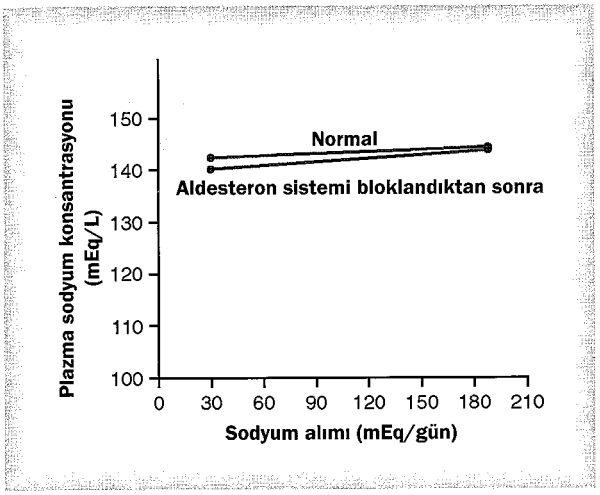
Normal koşullar altında (kırmızı çizgi) ve ADH ve susama geribildirim sistemleri bloklandıktan sonra (mavi çizgi) köpeklerde ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonu üzerine sodyum alımındaki büyük değişikliklerin etkisi. Ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonunun kontrolünün bu geribildirim sistemlerinin yokluğunda yetersiz olduğuna dikkat ediniz. (Dr. David B. Young'in izniyle).

Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Anjiyotensin II ve Aldosteronun Rolü

Bölüm 27'de tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteronun her ikisi de renal tübüllerden sodyum reabsorpsiyonunu düzenlemede önemli bir rol oynarlar. Sodyum alımı az olduğu zaman bu hormonların artmış düzeyleri böbreklerden sodyum reabsorpsiyonunu uyarır ve böylece sodyum alımı normalin %10'na kadar düşürülse bile büyük sodyum kayıpları önlenir. Tersine, yüksek sodyum alımında, bu hormonların yapımlarının azalması böbreklerden büyük miktarlarda sodyum atımına izin verir.

Böbreklerde sodyum atımını düzenlemede aldosteron ve anjiyotensin II'nin önemi nedeniyle, bu hormonların ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadıklarını düşünmek hatalıdır. Ekstraselüler sıvıdaki sodyum *miktarını* artırmalarına rağmen, anjiyotensin II ve aldosteron sodyum ile birlikte suyun reabsorpsiyonunu artırarak ekstraselüler sıvı hacmini de artırırlar. Bu nedenle, *anjiyotensin II ve aldosteron, olağandışı koşullar dışında, sodyum* ***konsantrasyonu*** *üzerine çok az etkiye sahiptir.*

Ekstraselüler sıvının sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde aldosteronun bu nisbeten önemsizliği Şekil 28-12'deki deneylerde gösterilmiştir. Bu şekil, al-



ŞEKİL 28-12

Normal koşullar altında (kırmızı çizgi) ve aldosteron geribildirim sistemi bloklandıktan sonra (mavi çizgi) köpeklerde ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonu üzerine sodyum alımındaki büyük değişikliklerin etkisi. Sodyum konsantrasyonun aldosteron geribildirim kontrolü olsun ya da olmasın, sodyum alımlarındaki bu geniş aralığa rağmen nispeten sabit olarak tutulduğuna dikkat ediniz.

tı kattan fazla sodyum alımı değişikliğinin plazma sodyum konsantrasyonu üzerine etkilerini iki koşulda göstermektedir: (1) Normal koşullar altında ve (2) aldosteron geribildirim sistemi, adrenal bezler çıkartılarak ve plazma seviyelerini aşağı ve yukarı değiştirmeyecek sabit bir hızla hayvanlara aldosteron infüze ederek bloklandıktan sonra. Dikkat edilirse sodyum alımı altı kat arttığı zaman, plazma konsantrasyonu her iki durumda da sadece %1-2 kadar değişmiştir. Bu fonksiyonel bir aldosteron geribildirim sistemi olmasa bile plazma sodyum konsantrasyonunun oldukça iyi düzenlenebildiğine işaret eder. Deneyin aynısı anjiyotensin II oluşumu bloklandıktan sonra tekrarlandığında aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Anjiyotensin II ve aldosterondaki değişikliklerin plazma sodyum konsantrasyonu üzerine çok fazla etkisinin olmamasının başlıca iki sebebi vardır. Birincisi, yukarıda tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteron, renal tübüllerde sodyum ve su reabsorpsiyonunun her ikisini de artırır, fakat sodyum *konsantrasyonunda* çok az değişiklikle, ekstraselüler sıvı hacminde ve sodyum *miktarında* artışlara yol açar. İkincisi, ADH-susama mekanizması fonksiyonel olduğu sürece, artmış plazma sodyum konsantrasyonuna doğru herhangi bir eğilim, plazma ADH sekresyonunda artma ya da su alımında artmayla kompanse edilir; bu da, ekstraselüler sıvıyı normale doğru sulandırmaya yöneltir. ADH-susama sistemi, normal koşullar altında sodyum konsantrasyonunu düzenlemede anjiyotensin II ve aldosteron sistemlerinden çok daha ağır basar. Aldosteronun aşırı yüksek düzeylerde olduğu *primer aldosteronizmli* hastalarda bile, plazma sodyum konsantrasyonu sadece normalin 3-5 mEq/L kadar üzerine çıkar.

Aldosteron sekresyonunun, adrenalektomi ya da Addison hastalığı (aldosteron salgısı çok azalmış ya da hiç yoktur) nedeniyle hiç görülmediği koşullarda böbreklerden sodyum kaybı büyük ölçüde artar ve plazma sodyum konsantrasyonu bu nedenle düşer. Bunun nedenlerinden biri sodyumun büyük kayıplarıdır, sonuçta kardiyovasküler refleksler yoluyla susama mekanizmasını aktive eden ciddi hacim kayıpları ve kan basıncı azalmaları gelişecektir. Bu koşullar altında su alımındaki artış vücut sıvı hacimlerindeki azalmayı en aza indirmeye yardım etse bile, plazma sodyum konsantrasyonu daha da azalacaktır.

Böylece, ADH-susama mekanizması sağlam olsa bile plazma sodyum konsantrasyonunu önemli oranda değiştirebilecek olağan dışı durumlar vardır. Yine de, ADH-susama mekanizması ekstraselüler sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun kontrolünde vücuttaki en güçlü geribildirim sistemidir.

Ekstraselüler Sıvı Sodyum Konsantrasyonunun ve Hacminin Kontrolünde Tuz-İştahı Mekanizması

Normal ekstraselüler sıvı hacminin ve sodyum konsantrasyonunun korunması, sodyum atılması ve sodyum alımı arasında bir dengeyi gerektirir. Modern toplumlarda, sodyum alımı hemen her zaman homeostaz için gerekenden daha fazladır. Gerçekte, insanlar normal olarak 10-20 mEq/gün sodyum alarak fonksiyon ve canlılıklarını sürdürebilmelerine rağmen, hazır gıdalarla beslenen sanayileşmiş kültürlerde insanların ortalama sodyum alımı genel olarak 100-200 mEq/gün arasında değişir. Böylece, çoğu insan homeostaz için gerekenden çok daha fazla miktarlarda sodyum almaktadırlar. Genellikle normalin üzerinde aldığımız sodyumun, hipertansiyon gibi, belli bazı kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunabileceğine ilişkin kanıtlar vardır.

Tuz iştahı, kısmen, insanların ve hayvanların tuza ihtiyacı olup olmadıklarına bakmaksızın, tuzu sevmeleri ve yemeleri gerçeğine dayanır. Vücutta sodyum azlığı varsa davranışsal olarak tuz elde etmeye yönelik tuz gereksinimini düzenleyen bir mekanizma da vardır. Bu, doğal olarak düşük-sodyumlu yiyeceklerle beslenen otçul hayvanlar için özellikle önemlidir, fakat şiddetli tuz iştahı, örneğin Addison hastalığında olduğu gibi, aşırı sodyum yetersizliği bulunan insanlarda da önemli olabilir. Bu örnekte, idrarla aşırı sodyum kaybına sebep olan aldesteron sekresyonunda bozukluk vardır ve bu da ekstraselüler sıvı hacminde azalmaya ve sodyum konsantrasyonunda azalmaya yol açar; bu değişikliklerin her ikisi de tuz alma arzusunu ortaya çıkarır.

Genel olarak, tuz alma arzusunu uyandırdığına inanılan iki temel uyarı şunlardır: (1) ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonunda azalma, (2) kan hacmi veya kan basıncı azalması ile bağlantılı kan dolaşımı yetersizliği. Bunlar, susamayı oluşturan temel uyaranların aynısıdır.

Tuz alma arzusunun nöronal mekanizması susama mekanizmasındakine benzer. Beyin AV3V bölgesindeki aynı nöronal merkezlerin bazıları hem susamaya ve hem de tuz alma arzusuna katılırlar, çünkü hayvanlarda bu bölgenin lezyonları sıklıkla susama ve tuz alma arzusunun her ikisini birden aynı anda etkiler. Düşük kan

basıncı veya azalmış kan hacmiyle ortaya çıkan dolaşım refleksleri de hem susamayı hem de tuz alma arzusunu aynı anda etkiler.

Kaynaklar

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Dwyer TM, Schmidt-Nielsen B: The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla. News Physiol Sci 18:1, 2003.

Edwards A, Delong MJ, Pallone TL: Interstitial water and solute recovery by inner medullary vasa recta. Am J Physiol Renal Physiol 278:F257, 2000.

Fitzsimons JT: Angiotensin, thirst, and sodium appetite. Physiol Rev 78:583, 1998.

Knepper MA, Saidel GM, Hascall VC, Dwyer T: Concentration of solutes in the renal inner medulla: interstitial hyaluronan as a mechano-osmotic transducer. Am J Physiol Renal Physiol 284:F433, 2003.

Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P: Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. J Clin Invest 109:1395, 2002.

McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 19:1, 2004.

Morello JP, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Annu Rev Physiol 63:607, 2001.

Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL: Countercurrent exchange in the renal medulla. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1153, 2003.

Robertson GL: Vasopressin. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

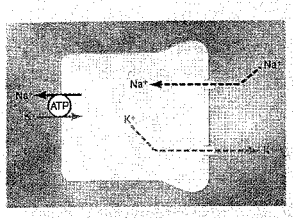
Sands JM,Layton HE: Urine concentrating mechanism and its regulation. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Sands JM:Molecular mechanisms of urea transport.J Membrane Biol 191:149, 2003.

Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals. Physiol Behav 77:731, 2002.

Verbalis JG: Diabetes insipidus. Rev Endocr Metab Disord 4:177, 2003.

Potasyum, Kalsiyum, Fosfat ve Magnezyumun Böbrek Tarafından Düzenlenmesi; Hücredışı Sıvı Hacmi ve Kan Hacminin Kontrolünde Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması



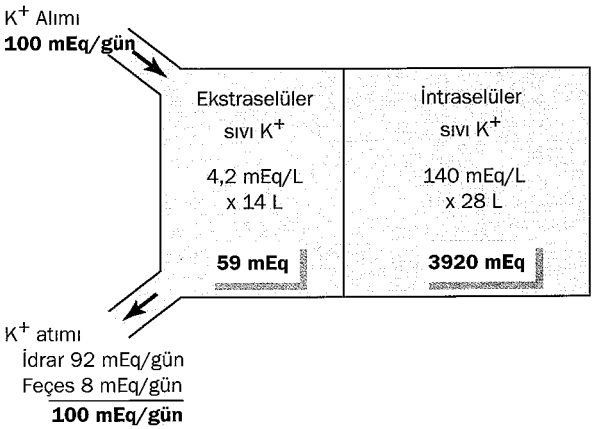
Potasyum Atımı ve Hücredışı Sıvıda Potasyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi

Ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonu normal olarak 4,2 mEq/L civarında, nadiren ±0,3 mEq/L'den daha fazla yükselerek ya da düşerek, hassas bir şekilde düzenlenir. Bu hassas kontrol, hücre fonksiyonlarının çoğunun ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonundaki değişikliklere duyarlı olması nedeniyle gereklidir. Örneğin, plazma potasyum konsantrasyonunda sadece 4 mEq/L'lik bir artış kalp aritmilerine sebep olabilir ve daha yüksek potasyum konsantrasyonları kalbin fibrilasyonuna ya da durmasına yol açabilir.

Ekstraselüler potasyum konsantrasyonunu düzenlemede özel bir güçlük, toplam vücut potasyumunun %95'inin hücrelerin içinde ve sadece %2'sinin ekstraselüler sıvıda bulunmasıdır (Şekil 29-1). Yaklaşık 28 litre ekstraselüler sıvıya (vücut ağırlığının %40'ı) ve 14 litre ekstraselüler sıvıya (vücut ağırlığının %20'si) sahip 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde, 3920 mEq kadar potasyum hücreler içinde ve sadece 59 mEq kadar potasyum ekstraselüler sıvıda bulunur. Potasyum içeren bir öğün yemek genellikle 50 mEq kadar ve günlük alım ekseriya 50-200 mEq/gün arasında potasyum içerir; bundan dolayı, alınan potasyumun ekstraselüler sıvıdan hızla atılma yetersizliği, yaşamı tehdit eden *hiperkalemi*'ye (plazma potasyum konsantrasyonunda artma) yol açabilir. Bunun gibi, çabuk ve uygun kompanse edici cevapların yokluğunda, ekstraselüler sıvıdan küçük bir potasyum kaybı, şiddetli *hipokalemi*'ye (düşük plazma potasyum konsantrasyonuna) yol açabilir.

Potasyum dengesi temel olarak, böbrek yoluyla atıma bağlıdır, çünkü feçes ile atılan miktar, potasyum alımının sadece yaklaşık %5-10 kadarıdır. Böylece, normal potasyum dengesinin korunması, diğer elektrolitlerin çoğu için de geçerli olduğu gibi, alımdaki geniş çeşitliliklere yanıt olarak böbreklerin potasyum atımlarını hızla ve hassas bir şekilde ayarlamalarını gerektirir.

Ekstraselüler ve intraselüler bölmeler arasında potasyum dağılımının kontrolü de potasyum homeostazında önemli rol oynar. Toplam vücut potasyumunun yüzde 98'inden fazlası hücre içinde bulunduğuna göre, hücreler hiperkalemide ekstraselüler fazla potasyum için taşma bölgesi ve hipokalemide potasyum kaynağı olarak görev görürler. Dolayısıyla, potasyumun hücreiçi ve hücredışı sıvı bölmeleri arasında yeniden dağılımı, ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonundaki değişikliklere karşı ilk savunma hattını oluşturur.



ŞEKİL 29-1

Normal potasyum alımı, vücut sıvılarında potasyum dağılımı ve vücuttan potasyumun atılması.

TABLO 29-1

Hücreiçi ve hücredışı arasında potasyum dağılımını değiştirebilen faktörler

K^+'u hücreiçine kaydıran faktörler (Ekstraselüler $[K^+]$'u azaltan)	K^+'u hücredışına kaydıran faktörler (Ekstraselüler $[K^+]$'u artıran)
• İnsülin	• İnsülin yetersizliği (diabetes mellitus)
• Aldosteron	• Aldosteron yetersizliği (Addison hastalığı)
• β-adrenerjik uyarı	• β-adrenerjik blokaj
• Alkaloz	• Asidoz
	• Hücre lizisi
	• Şiddetli egzersiz
	• Artmış ekstraselüler sıvı ozmolaritesi

Potasyumun Vücutta Dağılımının Düzenlenmesi

Normal gıda alımını takiben, alınan potasyum hücre içine hızla hareket etmese idi ekstraselüler potasyum konsantrasyonu ölümcül bir düzeye yükselirdi. Örneğin, 40 miliekivalan potasyumun (sebze ve meyveden zengin bir öğünde bulunan miktarda) 14 litrelik ekstraselüler sıvı hacmine absorbe olması, eğer tüm potasyum ekstraselüler kompartmanda kalsaydı, plazma potasyum konsantrasyonunu 2,9 mEq/L kadar artırırdı. Neyse ki besinle alınan potasyumun çoğu böbreklerin fazlasını uzaklaştırmasına kadar hızla hücreiçine hareket eder. Tablo 29-1 potasyumun hücreiçi ve hücredışı kompartmanlar arasındaki dağılımını etkileyen faktörlerin bir kısmını özetlemektedir.

İnsülin Hücre İçine Potasyum Alımını Uyarır. Yemek sonrası potasyumun hücreye alımını uyaran en önemli faktörlerden biri insülindir. Diabetes mellitusa bağlı insülin yetmezliği olan kişilerde besin alımını takiben plazma potasyum düzeyinde görülen artış normale göre daha yüksektir. İnsülin enjeksiyonu ise hiperkalemiyi düzeltmeye yardım edebilir.

Aldosteron Hücre İçine Potasyum Alımını Artırır. Artmış potasyum alımı aldosteron sekresyonunu da uyarır, aldosteron da hücrenin potasyum alımını artırır. Aşırı aldosteron serbestlenmesi (Conn sendromu) kısmen ekstraselüler potasyumun hücre içine girmesine bağlı olarak neredeyse değişmez bir şekilde hipokalemi ile birliktedir. Aksine, aldosteron yapımında eksiklik olan hastalarda (Addison hastalığı), potasyumun ekstraselüler boşlukta birikimine ve potasyumun renal retansiyonuna bağlı, sıklıkla klinik olarak belirgin hiperkalemi vardır.

β-Adrenerjik Uyarı Potasyumun Hücresel Alımını Artırır. Katekolaminlerin, özellikle epinefrinin artmış sekresyonu daha çok β_2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla potasyumun ekstraselüler sıvıdan intraselüler sıvıya hareketine yol açabilir. Hipertansiyonun β_2-adrenerjik reseptör blokerleri ile, örneğin propranolol ile tedavisi potasyumun hücre dışına hareketine yol açar ve hiperkalemiye doğru bir yatkınlık yaratır.

Asit-Baz Bozuklukları Potasyum Dağılımında Değişikliklere Yol Açabilir. Metabolik asidoz kısmen hücrelerden potasyum kaybına yol açarak ekstraselüler potasyum konsantrasyonunu artırır, buna karşılık metabolik alkaloz ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunu düşürür. Potasyumun iç dağılımına hidrojen iyon konsantrasyonunun etkisinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamadığı halde, artmış hidrojen iyonu konsantrasyonunun bir etkisi sodyum-potasyum trifosfataz (ATPaz) pompasının aktivitesini azaltmaktır. Bu da, hücresel potasyum alımını azaltarak ekstraselüler potasyum konsantrasyonunu yükseltir.

Hücre Lizisi Ekstraselüler Potasyum Konsantrasyonunun Artmasına Yol Açar. Hücreler haraplandıkça, hücre içindeki yüksek miktarlardaki potasyum ekstraselüler bölmeye serbestlenir. Bu durum, şiddetli kas hasarında ya da eritrosit lizisinde olduğu gibi yüksek oranlarda doku haraplandığında anlamlı hiperkalemiye yol açabilir.

Ağır Egzersiz İskelet Kasından Potasyum Serbestlenmesine Yol Açarak Hiperkalemiye Neden Olabilir. Uzun süreli egzersizde iskelet kasından ekstraselüler sıvıya potasyum serbestlenir. Genellikle hiperkalemi hafiftir, fakat β-adrenerjik reseptörlerle tedavi edilen hastalarda veya insülin eksikliği olanlarda ağır egzersizden sonra hiperkalemi klinik olarak belirgin hale gelebilir. Nadir durumlarda, egzersiz sonrası hiperkalemi kardiyak aritmiye ve ani ölüme yol açabilecek kadar şiddetli olabilir.

Artmış Ekstraselüler Sıvı Ozmolaritesi Potasyumun Hücrelerden Ekstraselüler Sıvıya Geçişine Yol Açar. Artmış ekstraselüler sıvı ozmolaritesi suyun hücre dışına ozmotik akımına yol açar. Hücresel dehidratasyon hücre içi potasyum düzeyini artırarak bu yolla hücre dışına potasyum difüzyonuna ve ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunda artışa neden olur. Azalmış ekstraselüler sıvı ozmolaritesi zıt etkiye sahiptir. Diabetes mellitusta, plazma glikoz düzeyindeki büyük artışlar ekstraselüler ozmolariteyi

artırarak hücre dehidratasyonuna ve potasyumun hücrelerden ekstraselüler sıvıya hareketine yol açar.

Böbrekten Potasyum Atımına Genel Bir Bakış

Potasyum itrahı 3 renal işlemin toplamı tarafından belirlenir: (1) potasyum filtrasyon hızı (glomerüler filtrasyon hızı, GFR, plazma potasyum konsantrasyonuyla çarpılır) (2) tübüllerde potasyum reabsorpsiyon hızı ve (3) tübüllerde potasyum sekresyon hızı. Potasyum filtrasyonunun normal hızı yaklaşık 756 mEq/gün'dür (GFR, 180 litre gün, plazma potasyumu, 4,2 mEq/L ile çarpılır); bu filtrasyon hızı daha önceden tartışıldığı gibi GFR otoregülasyon mekanizmaları nedeniyle, nispeten sabittir ve plazma potasyum konsantrasyonu hassas olarak düzenlenir. Belli bazı böbrek hastalıklarında olduğu gibi GFR'de ileri derecede azalmalar, ciddi potasyum birikimine ve hiperkalemiye neden olabilir.

Şekil 29-2 normal şartlar altında potasyumun tübüler işlenmesini özetlemektedir. Filtre edilen potasyumun yaklaşık %65'i proksimal tübülde reabsorbe edilir. Filtre edilen potasyumun %25-30'u, sodyum ve klorür ile aktif olarak birlikte taşındığı (kotransport) Henle kıvrımının özellikle kalın çıkan kolundan reabsorbe edilir. Proksimal tübül ve Henle kıvrımında, filtre edilen potasyum yükünün nispeten sabit bir fraksiyonu reabsorbe edilir. Bu segmentlerde potasyum reabsorpsiyonundaki değişiklikler, potasyum atılmasını etkileyebilir, fakat potasyum atımındaki günlük değişiklikler, proksimal tübül ya da Henle kıvrımındaki reabsorpsiyon değişikliklerine bağlı değildir.

Potasyum Atımında Günlük Değişimin Çoğu Distal ve Toplayıcı Tübüllerde Potasyum Sekresyonundaki Değişikliklere Bağlıdır. Potasyum atımını düzenlemede en önemli yerler, distal tübüller ve kortikal toplayıcı kanallardır. Bu tübüler segmentlerde, vücut ihtiyaçlarına bağlı olarak potasyum bazen reabsorbe edilir, bazen sekresyona uğrar. 100 mEq/gün olan normal potasyum alımında, böbrekler yaklaşık 92 mEq/gün potasyum atmak zorundadır (kalan 8 mEq feçesle kaybedilir). Potasyumun bu miktarının üçte bir kadarı (31 mEq/gün) distal tübül ve toplayıcı kanallar içine salgılanır.

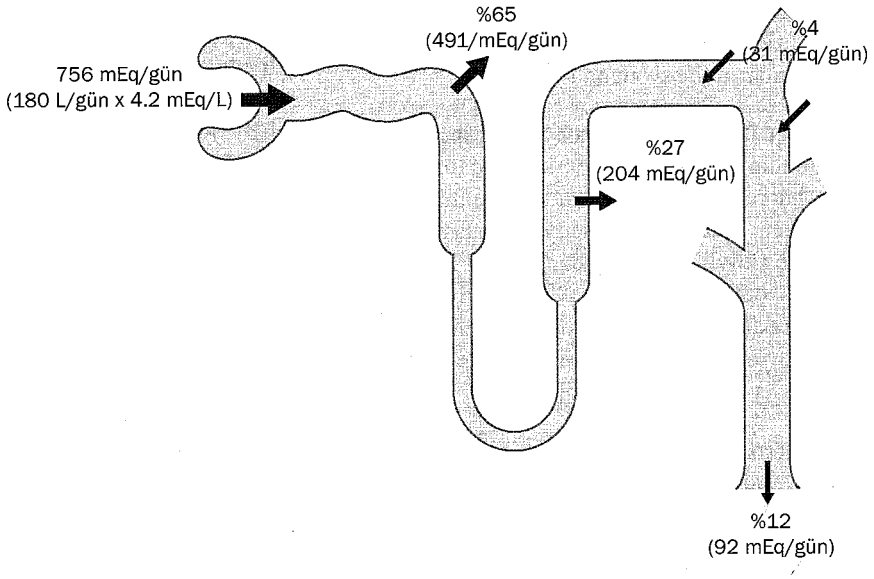
Yüksek potasyum alımlarında, gerekli ilave potasyum atımı hemen hemen tamamen, toplayıcı tübüller ve distal tübüller içine potasyum sekresyonunu artırarak başarılır. Gerçekte, oldukça yüksek potasyumlu diyetlerde, potasyum atım hızı glomerüler filtrattaki potasyum miktarını aşabilir. Bu durum, nefronun distal segmentlerinde potasyum sekresyonu için güçlü bir mekanizmanın varlığını gösterir.

Potasyum alımı normalin altına düştüğü zaman, distal tübül ve toplayıcı kanallardaki potasyum sekresyon hızı azalır ve idrar potasyum sekresyonunda azalma görülür. Potasyum alımında olağan dışı azalmalarda, nefronun distal segmentlerinde potasyumun net reabsorpsiyonu vardır ve potasyum atımı glomerüler filtrattaki potasyumun %1'ine kadar düşer (10 mEq/gün'den daha az). Bu seviyelerin altındaki potasyum alımlarında, ileri derecede hipokalemi gelişebilir.

Böylece, potasyum itrahının günlük düzenlenmesi vücudun ihtiyaçlarına bağlı olarak, potasyumun ya reabsorbe edildiği ya da salgılandığı yer olan kortikal toplayıcı kanallar ve distal tübül sonunda gerçekleştirilir. Bundan sonraki bölümde, potasyum sekresyonunun temel mekanizmalarını ve bu işlemi düzenleyen faktörleri inceleyeceğiz.

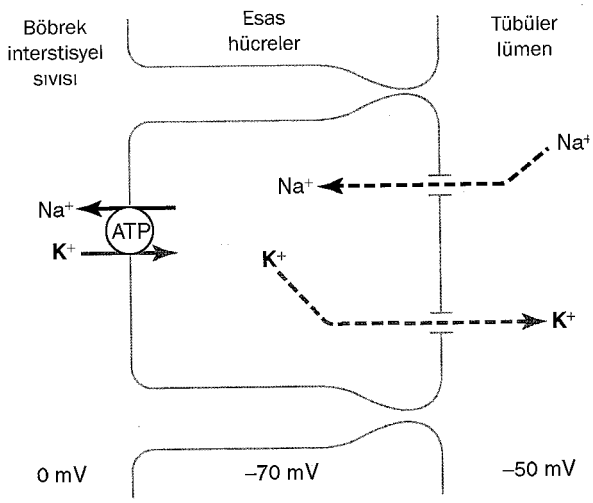
Distal Tübüllerin İleri Bölümleri ve Kortikal Toplayıcı Kanallardaki Esas Hücrelerde Potasyum Sekresyonu

Distal tübüllerin ileri bölümleri ve kortikal toplayıcı kanallardaki potasyum salgılayan hücreler esas hücreler



ŞEKİL 29-2

Renal tübüllerde potasyum reabsorpsiyon ve sekresyon bölgeleri. Potasyum proksimal tübülde ve Henle kıvrımının çıkan kolunda reabsorbe edilir, öyle ki filtre edilen yükün sadece %8 kadarı distal tübüle ulaşır, distal tübül ve toplayıcı kanallara salgılanan potasyum bu miktara eklenir, böylece günlük atım glomerüler kapillerden filtre edilen potasyumun %12'si kadardır. Yüzde oranlar filtre edilen yükün ne kadarının farklı tübüler segmentlerde reabsorbe edildiğini ya da salgılandığını göstermektedir.



ŞEKİL 29-3

Distal tübül son kısmı ve toplayıcı kanalların esas hücrelerinde potasyum sekresyonu ve sodyum reabsorpsiyonunun mekanizması.

olarak adlandırılır ve bu bölgelerdeki epitel hücrelerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Şekil 29-3 esas hücreler tarafından potasyum sekresyonunun temel hücresel mekanizmalarını göstermektedir.

Kandan tübüler lümen içine potasyum sekresyonu iki aşamalı bir işlemdir, hücrenin bazolateral membranındaki sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (ATPaz) pompasının interstisyumdan hücre içine potasyumu almasıyla başlar. Bu pompa, sodyumu hücre dışına, interstisyum içine gönderirken, aynı zamanda potasyumu hücre içine alır. İşlemin ikinci basamağı, potasyumun hücre içinden tübül sıvısı içine pasif difüzyonudur. Sodyum-potasyum ATPaz pompası, yüksek bir hücre içi potasyum konsantrasyonu yaratarak potasyumun hücreden tübüler lümen içine pasif difüzyonu için itici bir güç sağlar. Esas hücrelerin lümen tarafındaki membranı potasyuma oldukça geçirgendir. Bu yüksek geçirgenliğin bir nedeni de, özellikle potasyum iyonlarına geçirgen özel kanalların varlığıdır, böylece membrandan bu iyonların difüzyonuna izin verilir.

Esas Hücreler Tarafından Potasyum Sekresyonunun Kontrolü. Distal tübülün ileri bölümleri ve kortikal toplayıcı kanalın esas hücrelerince potasyum salgılanmasını kontrol eden başlıca faktörler (1) sodyum-potasyum ATPaz pompasının aktivitesi, (2) kandan tübüler lümene potasyum sekresyonunun elektrokimyasal gradyanı ve (3) lümen tarafındaki zarın potasyuma geçirgenliğidir. Potasyum sekresyonunun bu üç belirleyicisi de aşağıda tartışılan faktörler tarafından düzenlenir.

İnterkale Hücreler Potasyum Eksikliğinde Potasyum Reabsorbe Edebilirler. Ciddi potasyum eksikliği olduğu durumlarda, distal tübülün ileri bölümlerinde ve toplayıcı kanallarda potasyum sekresyonu durur ve gerçekte net potasyum reabsorpsiyonu görülür. Bu reabsorpsiyon *interkale hücreler* yoluyla gerekleşir. Bu reabsorpsiyon işlemi tamamiyle anlaşılmamıştır ama lümen tarafındaki zarda bulunan bir *hidrojen-potasyum ATPaz* transport mekanizmasının katkısı olduğuna inanılmaktadır. Bu taşıyıcı, tübüler lümen içine salgılanan hidrojene karşılık potasyumu reabsorbe eder ve daha sonra potasyum, hücrenin bazolateral zarından geçerek kana difüze olur, fakat normal koşullar altında, bu yol potasyum atılımının kontrolünde küçük bir rol oynar.

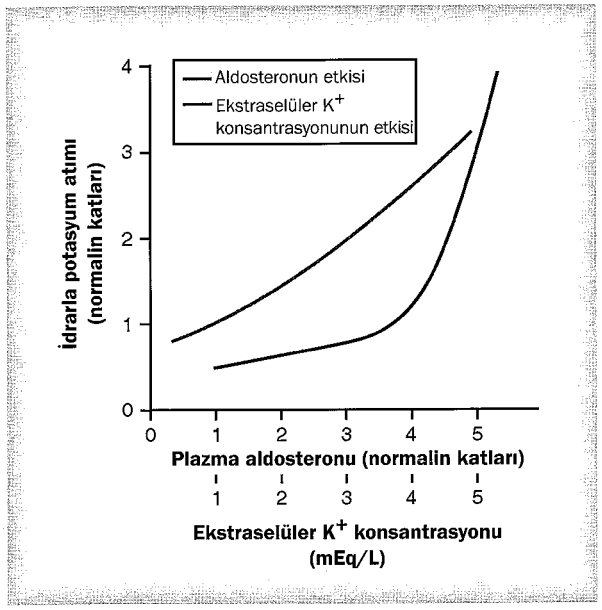
Potasyum Sekresyonunu Düzenleyen Faktörlerin Özeti: Plazma Potasyum Konsantrasyonu, Aldosteron, Tübüler Akım Hızı ve Hidrojen İyon Konsantrasyonu

Potasyum atımının normal düzenlenmesi, toplayıcı kanallar ve distal tübülün esas hücreleri tarafından salgılanan potasyum değişikliklerine bağlı olduğu için, bu hücrelerden sekresyonu etkileyen başlıca faktörleri tartışacağız. Esas hücrelerden potasyum sekresyonunu uyaran en önemli faktörler şunlardır: (1) ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunda artma, (2) aldosteron artışı ve (3) tübüler akım hızında artma.

Potasyum sekresyonunu *azaltan* bir faktör de, artmış hidrojen iyon konsantrasyonudur (asidoz).

Artmış Ekstraselüler Sıvı Potasyum Konsantrasyonu Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Kortikal toplayıcı kanallar ve distal tübül son bölümlerinde potasyum sekresyon hızı, artmış ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonu tarafından doğrudan uyarılır ve Şekil 29-4'da gösterildiği gibi potasyum atımında bir artışa yol açar. Bu etki özellikle ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonu yaklaşık 4,1 mEq/L üzerine yükseldiği zaman, daha belirgindir. Bu nedenle, bu etki potasyum sekresyonunu artırmak ve ekstraselüler sıvı potasyum iyon konsantrasyonunu düzenlemek için en önemli mekanizmalardan biri olarak hizmet eder.

Ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunda artışın potasyum sekresyonunu artırmasına neden olan üç mekanizma vardır: (1) ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunda artış, sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarır, böylece bazolateral membrandan potasyum alımı artar. Bu da potasyumun lümen tarafındaki zardan tübül içine difüzyonuna neden olan intraselüler potasyum iyon konsantrasyonunu artırır. (2) Artmış ekstraselüler potasyum konsantrasyonu renal interstisyel sıvıdan epitel hücresi içine potasyum gradyanını artırır; bu potasyum hücre iyonlarının hücre içinden bazolateral zara doğru geriye sızmasını azaltır. (3) Artmış potasyum konsantrasyonu adrenal korteksten aldosteron serbestlenmesini uyararak, bundan sonraki bölümde tartışıldığı gibi, potasyum sekresyonunu daha fazla uyarır.



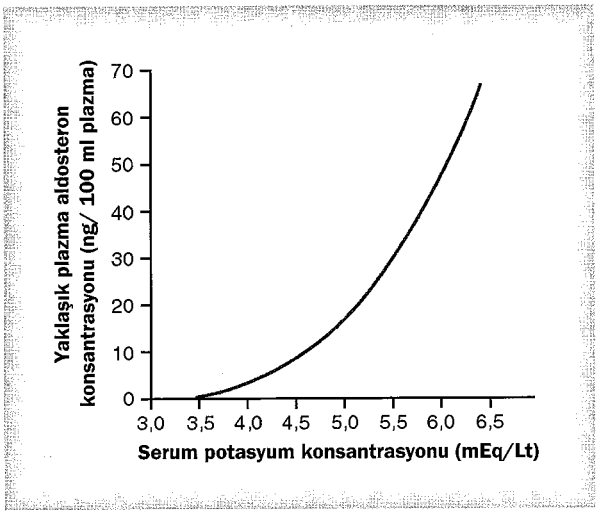
ŞEKİL 29-4

Plazma aldosteron konsantranyonu (kırmızı çizgi) ve ekstraselüler potasyum iyon konsantrasyonunun (siyah çizgi) idrarla potasyum atımı üzerine etkisi. Bu faktörler kortikal toplayıcı tübüllerin esas hücreleri tarafından potasyum sekresyonunu uyarırlar. (Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am j Physiol 244:F28, 1983'daki verilerden elde edilmiştir.)

Aldosteron Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Bölüm 27'de aldosteronun, ileri distal tübül bölümleri ve toplayıcı kanallardaki esas hücreler tarafından sodyum iyonlarının aktif reabsorpsiyonunu uyardığını tartışmıştık. Bu etkide sodyumu hücrenin bazolateral membranından dışarıya ve kana, aynı zamanda potasyumu hücre içine pompalayan sodyum potasyum ATPaz pompası aracılık yapmaktadır. Böylece, aldosteron da esas hücrelerin potasyum sekresyon hızını kontrolde güçlü bir etkiye sahiptir.

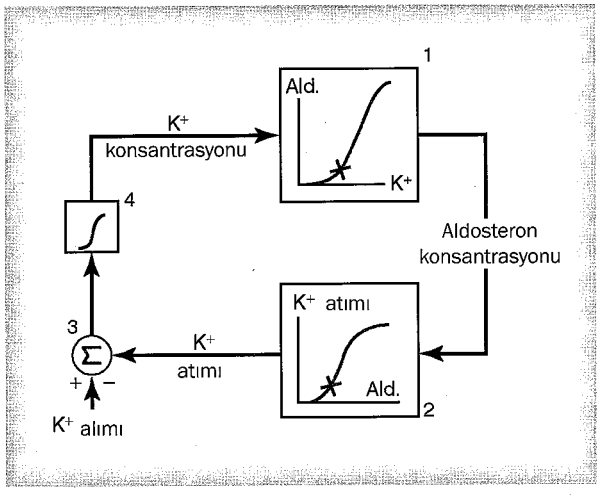
Aldosteronun ikinci bir etkisi, lümen tarafındaki membranın potasyuma olan geçirgenliğini artırmak, bu yolla aldosteronun potasyum sekresyonunu artıran etkisini güçlendirmektir. Bu nedenle, Şekil 29-4'da gösterildiği gibi, aldosteron, potasyum sekresyonunu artıran güçlü bir etkiye sahiptir.

Artmış Ekstraselüler Potasyum İyon Konsantrasyonu Aldosteron Sekresyonunu Uyarır. Negatif geribildirim kontrol sistemlerinde, kontrol edilen faktör genellikle kontrolü yapan üzerine bir geribildirim etkisine sahiptir. Aldosteron-potasyum kontrol sistemi gözönüne alındığında, adrenal bezden aldosteron sekresyon hızı, ekstraselüler sıvı potasyum iyon konsantrasyonu ile güçlü bir şekilde kontrol edilir. Şekil 29-5 plazma potasyum konsantrasyonunda 3 mEq/L kadar bir artışın plazma aldosteron konsantrasyonunu yaklaşık 0'dan 60 ng/100 ml'ye kadar artırabildiğini göstermektedir, bu hemen hemen normalin 10 katıdır.



ŞEKİL 29-5

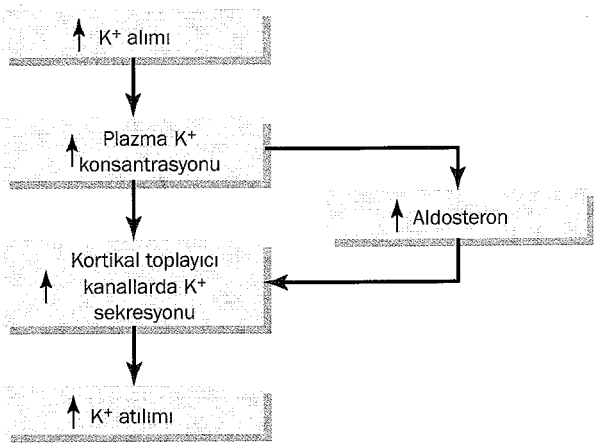
Ekstraselüler sıvı potasyum iyon konsantrasyonunun plazma aldosteron konsantrasyonu üzerine etkisi. Potasyum konsantrasyonundaki küçük değişikliklerin aldesteron konsantrasyonunda büyük değişikliklere neden olduğuna dikkat ediniz.



ŞEKİL 29-6

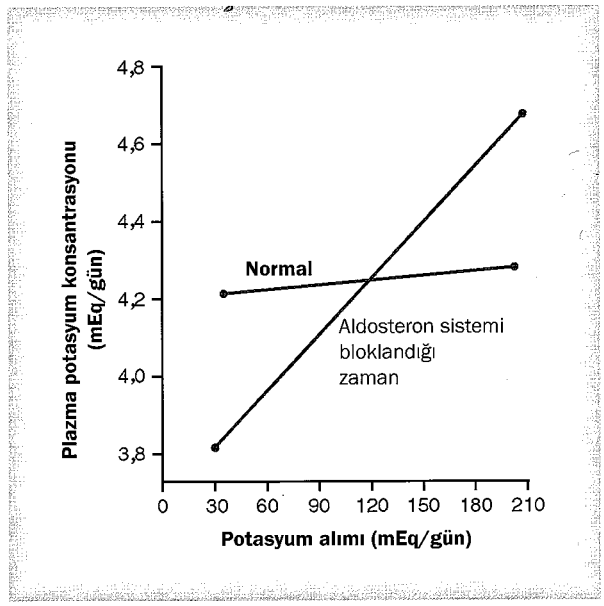
Ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunun aldesteron (Ald) tarafından kontrolünde temel geribildirim mekanizması.

Aldosteron sekresyonunu uyaran potasyum iyon konsantrasyonunun etkisi Şekil 29-6'da gösterildiği gibi, potasyum atımını düzenleyen güçlü bir geribildirim sisteminin parçasıdır. Bu geribildirim sisteminde, plazma potasyum konsantrasyonundaki bir artış aldosteron sekresyonunu uyarır ve kan aldosteron seviyesi artar (Blok 1). Kan aldosteron seviyesindeki artış, böbreklerde potasyum atımında önemli bir artışa neden olur (Blok 2). Artmış potasyum atımı ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunu tekrar normale doğru düşürür (Blok 3 ve 4). Böylece, potasyum alımı arttığı zaman,



ŞEKİL 29-7

Yüksek potasyum alımının potasyum atılmasını artırdığı başlıca mekanizmalar. Plazma potasyum konsantrasyonunun artmasının doğrudan kortikal toplayıcı kanallarda potasyum sekresyonunu yükselttiğine ve dolaylı olarak plazma aldosteron konsantrasyonunu yükselterek potasyum sekresyonunu artırdığına dikkat ediniz.



ŞEKİL 29-8

Ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonu üzerine potasyum alımındaki büyük değişikliklerin etkisi normal koşullar altında (kırmızı çizgi) ve aldosteron geribildirim bloklandıktan sonra (mavi çizgi). Aldosteron sistemi bloklandıktan sonra, potasyum konsantrasyonu düzenlenmesinin büyük ölçüde bozulduğuna dikkat ediniz. (Dr. David B. Young'ın izniyle.)

bu geribildirim mekanizması, artmış ekstraselüler potasyum konsantrasyonunun doğrudan etkisiyle sinerjistik olarak potasyum atımını yükseltir (Şekil 29-7).

Aldosteron Geribildirim Sisteminin Engellenmesi Potasyum Konsantrasyonunun Kontrolünü Büyük Ölçüde Bozar. Addison hastalığı olan hastalarda olduğu gibi, aldosteron sekresyonunun yokluğunda, potasyumun renal sekresyonu bozulur, böylece ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonu tehlikeli derecede yüksek seviyelere çıkar. Tersine, aşırı aldosteron sekresyonunda (primer aldosteronizm), potasyum sekresyonu büyük ölçüde artar, böbreklerden potasyum kaybına neden olur ve böylece hipokalemiye yol açar.

Potasyum konsantrasyonunu kontrol eden aldosteron geribildirim sisteminin özel sayısal önemi Şekil 29-8'de gösterilmiştir. Bu deneyde, köpeklerde potasyum alımı 2 koşul altında hemen hemen 7 kat artırılmıştır: (1) Normal koşullar altında ve (2) aldosteron geribildirim sistemi bloklandıktan sonra. Bunun için adrenal bezler çıkarılıp plazma aldosteron konsantrasyonunu ne artıracak ne de azaltacak olan sabit bir hızda hayvanlara aldosteron infüzyonu yapılmıştır.

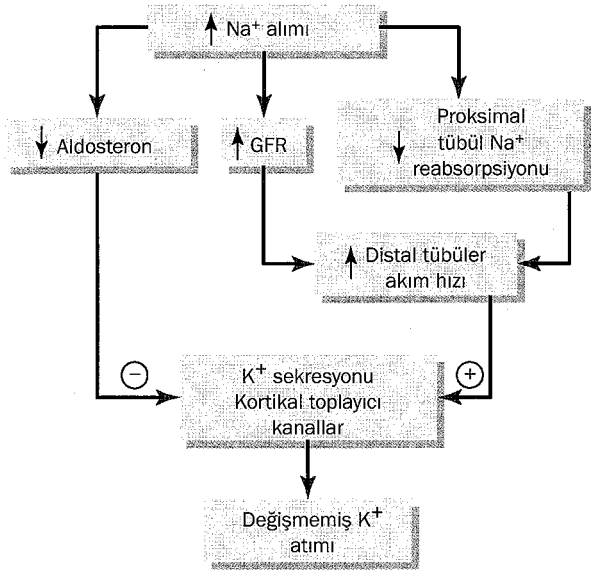
Normal hayvanlarda, potasyum alımında 7 katlık bir artışın potasyum konsantrasyonunda sadece, 4,2'den 4,3 mEq/L'ye hafif bir artışa neden olduğuna dikkat ediniz. Böylece, aldosteron geribildirim sistemi normal fonksiyon gördüğü zaman, potasyum konsantrasyonu potasyum alımındaki büyük değişikliklere rağmen, hassas bir şekilde kontrol edilir.

Aldosteron geribildirim sistemi bloklandığı zaman, potasyum alımındaki aynı düzeydeki artışlar potasyum konsantrasyonunda çok daha büyük bir artışa, 3,8'den yaklaşık 4,7 mEq/L'ye yükselmeye neden olur. Böylece, potasyum konsantrasyonunun kontrolü aldosteron geribildirim sistemi bloklandığı zaman büyük oranda bozulur. Potasyum düzenlenmesinin benzer bir bozukluğu, örneğin ya Addison Hastalığı (çok az aldosteron) ya da primer aldosteronizmli (çok fazla aldosteron) hastalarda olduğu gibi, aldosteron geribildirim sistemleri çok zayıf işlev yapan insanlarda gözlenir.

Artmış Distal Tübüler Akım Hızı Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Diüretik ilaç tedavisi, yüksek sodyum alımı veya hacim artışında olduğu gibi, distal tübül akım hızında bir yükselme, potasyum sekresyonunu uyarır. Tersine, sodyum eksikliğinin neden olduğu gibi, distal tübül akım hızında bir azalma potasyum sekresyonunu düşürür.

Yüksek-hacme bağlı artmış akım hızının etki mekanizması aşağıdaki gibidir: Potasyum tübüler sıvı içine salgılandığı zaman, lümendeki potasyum konsantrasyonu artar, bundan dolayı lümen tarafındaki zardan potasyum difüzyonunu sürdüren kuvvet azalır. Fakat artmış tübüler akım hızına bağlı olarak salgılanan potasyum konsantrasyonundaki yükselme en aza indirilir. Bu yüzden, net potasyum sekresyonu, artmış tübüler akım hızı tarafından uyarılır.

Artmış tübüler akım hızının etkisi, özellikle sodyum alımındaki değişiklikler sırasında, normal potasyum atımını korumaya yardım etmede önemlidir. Örneğin, yüksek sodyum alımında, aldosteron sekresyonu azalır, bu potasyum sekresyon hızını azaltır ve potasyumun idrarla atılması azalır. Ancak, daha önceki paragrafta tartışıldığı gibi, yüksek sodyum alımında ortaya çıkan distal tübül yüksek akım hızı, potasyum sekresyonunun



ŞEKİL 29-9

Yüksek sodyum alımının böbrekten potasyum atımı üzerine etkisi. Yüksek sodyum içeren diyetin plazma aldosteron düzeyini düşürerek etki ettiğine, bunun da kortikal toplayıcı kanallar tarafından potasyum sekresyonunu düşürmeye çalıştığına dikkat ediniz. Ancak, yüksek sodyum diyeti eşzamanlı olarak kortikal toplayıcı kanala su iletilmesini artırarak potasyum sekresyonunu da artırmaya çalışır. Yüksek sodyum diyetinin birbirine zıt etkileri dengelenerek, sonuçta potasyum atımında çok az değişiklik olur.

artmasına yol açar (Şekil 29-9). Bu nedenle, yüksek sodyum alımının iki etkisi, azalmış aldosteron sekresyonu ve yüksek tübüler akım hızı, birbirini zıt etkiler, böylece potasyum atımında çok az bir değişiklik olur. Buna benzer olarak, düşük sodyum alımında, potasyum sekresyonu üzerine azalmış tübüler akım hızı ve artmış aldosteron sekresyonunun birbirine zıt etkileri nedeniyle potasyum atımında yine çok az bir değişiklik vardır.

Akut Asidoz Potasyum Sekresyonunu Azaltır. Ekstraselüler sıvının hidrojen iyon konsantrasyonundaki akut artışlar (asidoz) potasyum sekresyonunu düşürürken azalmış hidrojen iyon konsantrasyonu (alkaloz) potasyum sekresyonunu artırır. Artmış hidrojen iyon konsantrasyonunun potasyum sekresyonunu inhibe etmesinin başlıca mekanizması sodyum-potasyum ATPaz pompa aktivitesini azaltmasıdır. Bu da intraselüler potasyum konsantrasyonunu azaltır ve sonuçta lümen tarafındaki zardan tübül içine potasyumun pasif difüzyonu azalır.

Birkaç günden daha uzun süren asidozda idrarla potasyum itrahında bir artma vardır. Bu etkinin mekanizması kısmen, kronik asidozun proksimal tübül sodyum klorür ve su reabsorpsiyonunu inhibe etmesidir, bu distal hacmi artırır, bu nedenle, potasyum sekresyonu uyarılır. Bu etki hidrojen iyonlarının sodyum-potasyum ATPaz pompası üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır. *Böylece, kronik asidoz potasyum kaybına yol açarken, akut asidoz potasyum atılmasını azaltır.*

Renal Kalsiyum Atımı ve Ekstraselüler Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü

Kalsiyum iyon konsantrasyonunu düzenleyen mekanizmalar kalsiyum-düzenleyici hormonlar, paratiroid hormon (PTH) ve kalsitoninin endokrinolojisiyle birlikte, Bölüm 79'da ayrıntılarıyla tartışılmıştır. Bu nedenle, kalsiyum iyonunun düzenlenmesi bu bölümde kısaca tartışılacaktır.

Ekstraselüler sıvı kalsiyum iyon konsantrasyonu 2,4 mEq/L olan normal düzeyinin yüzde birkaçı içinde kalacak şekilde çok sıkı kontrol edilir. Kalsiyum iyon konsantrasyonu düşük seviyelere indiği zaman (*hipokalsemi*), sinir ve kas hücrelerinin uyarılabilirliği önemli derecede artar ve nadir durumlarda *hipokalsemik tetaniyle* sonuçlanabilir. Bu, spastik iskelet kas kasılmalarıyla karakterizedir. *Hiperkalsemi* (artmış kalsiyum konsantrasyonu) nöromüsküler uyarılabilirliği azaltır ve kalp aritmilerine yol açabilir.

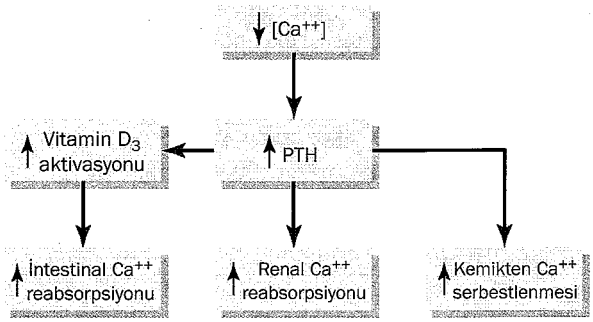
Plazmadaki toplam kalsiyumun yüzde 50 kadarı (5,0 mEq/L) kalsiyumun hücre membranlarında biyolojik aktiviteye sahip şekli olan iyonize halde bulunur. Kalsiyumun geri kalanı ya plazma proteinlerine bağlı (yüzde 40 kadar) ya da sitrat ve fosfat gibi anyonlarla beraber iyonize olmayan kompleks bir bileşik halindedir (yüzde 10 kadar).

Plazma hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler plazma proteinlerine bağlı kalsiyum miktarını etkileyebilir. Asidozda daha az kalsiyum plazma proteinlerine bağlanır. Tersine alkalozda, daha çok miktarda kalsiyum plazma proteinlerine bağlanır. Bu nedenle, *alkolozlu hastalar, hipokalsemik tetaniye daha duyarlıdır.*

Vücuttaki diğer maddeler gibi, kalsiyum alımı da uzun vadede kalsiyumun net kaybıyla dengelenmelidir. Ancak, sodyum ve klorür gibi iyonlardan farklı olarak kalsiyum atımının büyük bir kısmı feçesle olur. Normal olarak, diyetle alınan kalsiyumun oranı yaklaşık 1000 mg/gün ve feçesle atılan kalsiyum miktarı yaklaşık 900 mg/gündür. Belli koşullar altında, feçesle kalsiyum atılması kalsiyum alımını aşabilir, çünkü kalsiyum barsak lümenine de salgılanabilir. Bu nedenle, Bölüm 79'da tartışıldığı gibi, gastrointestinal kanal ve barsak kalsiyum absorpsiyonu ile sekresyonunu etkileyen düzenleyici mekanizmalar, kalsiyum homeostazında çok önemli bir rol oynarlar.

Vücuttaki kalsiyumun hemen hepsi (%99) kemiklerde depo edilir, sadece %1 kadarı ekstraselüler sıvıda ve yüzde 0,1'i instraselüler sıvıda bulunur. Bu nedenle, kemik, ekstraselüler sıvı kalsiyum konsantrasyonu azalmaya başladığı zaman bir kalsiyum kaynağı olarak ve kalsiyum depolamak gerektiğinde büyük bir depo olarak hareket eder.

Kemik tarafından kalsiyumun alımı ve serbestlenmesinin en önemli düzenleyicilerinden biri PTH'dır.



ŞEKİL 29-10

Paratiroid hormon ve vitamin D aracılığıyla plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki azalmanın düzeltilmesi.

Ekstraselüler sıvı kalsiyum konsantrasyonu normalin altına düştüğü zaman, paratiroid bezleri doğrudan düşük kalsiyum düzeyi tarafından uyarılır ve PTH sekresyonu artar. Daha sonra bu hormon kemikler üzerine doğrudan etki ederek kemik tuzlarının resorpsiyonunu (kemiklerde tuzların serbestlenmesi) artırır, sonuçta ekstraselüler sıvıya büyük miktarlarda kalsiyum serbestler, böylece kalsiyum düzeyleri normale döner. Kalsiyum iyon konsantrasyonu yükseldiği zaman, PTH sekresyonu azalır, öyle ki artık hemen hemen hiç kemik rezorpsiyonu oluşmaz; bunun yerine, şimdi fazla kalsiyum yeni kemik oluşumu sebebiyle kemiklerde biriktirilir. Böylece, kalsiyum iyon konsantrasyonunun günlük düzenlenmesi, büyük oranda PTH'nın kemik resorpsiyonu üzerine etkisi aracılığıyla olmaktadır.

Ancak, kemikler tükenmeyen bir kalsiyum kaynağı değildir. Onun için, uzun vadede, kalsiyum alımı böbrekler ve gastrointestinal kanaldan kalsiyum atımıyla dengelenmek zorundadır. Böbrekler ve gastrointestinal kanalda kalsiyum reabsorpsiyonunun en önemli düzenleyicisi PTH'dır. Böylece, *PTH plazma kalsiyum konsantrasyonunu başlıca üç etkiyle düzenler: (1) kemik resorpsiyonunu uyararak; (2) intestinal kalsiyum reabsorpsiyonunu artıran vitamininin D aktivasyonunu uyararak ve doğrudan etki ile renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak* (Şekil 29-10). Gastrointestinal kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemiklerde kalsiyum alışverişinin kontrolü başka bir bölümde tartışılmıştır ve bu bölümün geri kalanı renal kalsiyum itrahının kontrol mekanizmaları üzerine odaklanmıştır.

Kalsiyum Atımının Böbrekler Tarafından Kontrolü

Kalsiyum, böbreklerde hem filtre ve hem de reabsorbe edildiği fakat salgılanmadığı için, renal kalsiyum atımı aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

Renal kalsiyum atımı= Filtre edilen kalsiyum
- Reabsorbe edilen kalsiyum

Plazma kalsiyumunun sadece %50 kadarı iyon halinde, geri kalanı plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Bundan dolayı, plazma kalsiyumunun sadece %50 kadarı glomerülde filtre edilebilir. Normal olarak, filtre edilen kalsiyumun sadece yaklaşık %1 kadarı tübüllerde atılır. Yaklaşık filtre edilen kalsiyumun %65 kadarı proksimal tübülde, %25-30 kadarı Henle kıvrımında ve %4-9 kadarı distal tübül ve toplayıcı tübüllerde reabsorbe edilir. Bu reabsorpsiyon şekli sodyumunkine benzer.

Diğer iyonlar için de doğru olduğu gibi, kalsiyum atımı vücut ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Kalsiyum alımında bir artış olduğu zaman, artan miktarın çoğu feçesle kaybedilir ancak renal kalsiyum atımında da artma vardır. Kalsiyum eksikliğinde, artmış tübül reabsorpsiyonu sonucu böbreklerden kalsiyum atımı azalır.

Renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu kontrol eden başlıca faktörlerden biri PTH'dır. PTH düzeyi arttığında, Henle'nin kalın çıkan kolundan ve distal tübülden kalsiyum geri emilimi artar, idrarla kalsiyum atımı azalır. Tersine PTH'nın azalması, distal tübül ve Henle kıvrımında reabsorpsiyonu azaltarak kalsiyum atımını artırır.

Proksimal tübülde, kalsiyum reabsorpsiyonu genellikle sodyum ve su reabsorpsiyonuna paralel gerçekleşir. Bu nedenle, ekstraselüler hacim artışı ya da artmış arteryel basınç durumlarında -her iki durumda da proksimal sodyum ve su reabsorpsiyonu azalır- kalsiyum reabsorpsiyonunda da bir azalma vardır, sonuç olarak, kalsiyumun idrarla atımı artar. Tersine, ekstraselüler hacim veya kan basıncı azalmasında, daha çok artmış proksimal tübül reabsorpsiyonu nedeniyle kalsiyum atımı azalır.

Kalsiyum reabsorpsiyonunu etkileyen başka bir faktör fosfatın plazma konsantrasyonudur. Plazma fosfatındaki bir artış, renal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonunu artıran, dolayısıyla kalsiyum atımını azaltan PTH'yi uyarır. Plazma fosfat konsantrasyonunda azalma ile tersi gerçekleşir.

Kalsiyum reabsorpsiyonu metabolik asidoz tarafından uyarılır ve metabolik alkaloz tarafından da inhibe edilir. Hidrojen iyon konsantrasyonunun kalsiyum atımı üzerine etkisinin çoğu, distal tübüldeki kalsiyum reabsorpsiyonu değişikliklerine bağlıdır.

Renal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonunu etkilediği bilinen faktörlerin bir özeti Tablo 29-2'de gösterilmektedir.

Böbrekler Tarafından Fosfat Atımının Düzenlenmesi

Böbreklerde fosfat itrahı aşağıdaki gibi açıklanabilen bir taşma mekanizması ile kontrol edilir: Renal tübüllerde transport maksimumu normalde 0,1 mM/dak kadar olan fosfat reabsorpsiyonu vardır. Bu miktardan daha az fosfat glomerüler filtratta bulunduğu zaman, filtre edilen *tüm* fosfat reabsorbe edilir. Fosfat miktarı bunu aştığında, fazla fosfat atılır. Onun için GFR'yi 125 ml/dak farzedersek, ekstraselüler sıvı fosfat konsantrasyonu, 0,1

TABLO 29-2

Böbrek Tarafından Kalsiyum Atımını Değiştiren Faktörler

↓ Kalsiyum atımı	↑ Kalsiyum atımı
↑ Paratiroid hormon (PTH)	↓ PTH
↓ Ekstraselüler sıvı hacmi	↑ Ekstraselüler sıvı hacmi
↓ Kan basıncı	↑ Kan basıncı
↑ Plazma fosfatı	↓ Plazma fosfatı
Metabolik asidoz	Metabolik alkaloz
Vitamin D_3	

mM/dak'lık tübüler fosfat yükü oluşturan 0,8 mM/L civarındaki bir eşik değerin üzerine yükseldiği zaman fosfat normal olarak idrarda görülmeye başlar. Çoğu insan et ve süt ürünleriyle bol miktarlarda fosfat aldığı için, fosfat konsantrasyonu genellikle 1 mM/L'nin üzerinde kalır ve idrarda sürekli olarak fosfat atılır.

Tübüler fosfat reabsorbsiyonunda değişiklikler fosfat atımını da etkileyebilir. Örneğin, düşük fosfatlı bir diyet, zaman içinde, reabsorpsiyonda geçerli olan fosfat transport maksimumunu artırır, böylece fosfatın idrarla atılma eğilimini azaltır.

PTH iki etkiyle fosfat konsantrasyonunu düzenlemede önemli rol oynayabilir: (1) PTH kemik resorpsiyonunu artırır, bu sayede kemik tuzlarından büyük miktarlarda fosfat iyonunun ekstraselüler sıvı içine geçmesini sağlar ve (2) PTH renal tübüllerde fosfat için transport maksimumunu azaltır, böylece tübüler fosfatın büyük bir kısmı idrarla kaybedilir. *Böylece, plazma PTH'sının yükseldiği her durumda, tübüler fosfat reabsorpsiyonu azalır ve daha fazla fosfat atılır.* Fosfat, PTH ve kalsiyum arasındaki bu ilişkiler, daha detaylı olarak Bölüm 79'da tartışılmıştır.

Renal Magnezyum Atımı ve Ekstraselüler Magnezyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü

Vücut magnezyumunun yarısından daha fazlası kemiklerde depolanmıştır; geri kalanının çoğu hücreler içinde, %1'den daha azı ekstraselüler sıvıdadır. Toplam plazma magnezyum konsantrasyonu 1,8 mEq/L kadar olmasına rağmen, bunun yarısından fazlası plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Bu nedenle, serbest magnezyum iyonu konsantrasyonu sadece 0,8 mEq/L kadardır.

Magnezyumun normal günlük alımı 250-300 mg/gün kadardır, fakat bu alımın sadece yarısı gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. Magnezyum dengesini muhafaza etmek için, böbrekler, günlük magnezyum alımının yarısı kadar ya da 125-150 mg/gün olan bu magnezyumu atmak zorundadır. Böbrekler normal olarak glomerüler filtrattaki magnezyumun %10-15 kadarını idrarla atarlar.

Magnezyumun renal itrahı magnezyum fazlalığı sırasında önemli ölçüde artabilir veya magnezyum eksikliği sırasında hemen hemen sıfır düzeyine inebilir. Magnezyum, vücutta çoğu enzimlerin aktivasyonunu da kapsayan, birçok biyokimyasal işlemlere katıldığı için, konsantrasyonu çok sıkı düzenlenmelidir.

Magnezyum atımının düzenlenmesi esas olarak tübüler reabsorpsiyonu değiştirerek sağlanır. Proksimal tübül genellikle filtre edilen magnezyumun sadece %25 kadarını reabsorbe eder. Reabsorpsiyonun esas yeri, filtre edilen magnezyum yükünün %65 kadarının reabsorbe edildiği Henle kıvrımıdır. Filtre edilen magnezyumun sadece küçük bir miktarı (genellikle %5'den az) distal ve toplayıcı tübüllerde reabsorbe edilir.

Magnezyum atımını düzenleyen mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır, fakat aşağıdaki bozukluklar magnezyum atımında artmaya yol açar: (1) Artmış ekstraselüler sıvı magnezyum konsantrasyonu, (2) ekstraselüler hacim genişlemesi ve (3) artmış ekstraselüler sıvı kalsiyum konsantrasyonu.

Ekstraselüler Sıvının Kontrolü İçin Renal Mekanizmaların Birlikte Çalışması

Ekstraselüler sıvı hacmi, esas olarak suyun ve tuzun alımı ve atımı arasındaki denge ile belirlenir. Çoğu durumda, tuz ve sıvı alımları fizyolojik kontrol mekanizmalarından çok, kişinin alışkanlıkları tarafından yönlendirilir. Onun için, ekstraselüler hacim düzenlenmesinin sorumluluğu çoğunlukla, normal koşullar altında su ve tuz atımlarını su ve tuz alımlarına uydurmak zorunda olan böbreklere bırakılmıştır.

Ekstraselüler sıvı hacminin düzenlenmesi tartışmasında, ekstraselüler sıvıdaki sodyum klorür miktarını düzenleyen faktörleri de dikkate alırız, çünkü ekstraselüler sıvının sodyum klorür içeriğindeki değişimler, çoğu kez ekstraselüler sıvı hacminde, antidiüretik hormon (ADH)-susama mekanizmalarını da harekete geçiren paralel değişikliklere neden olur. ADH-susama mekanizmaları normal olarak fonksiyon yaptıkları zaman, ekstraselüler su miktarındaki benzer bir değişimle karşılanır. Böylece ozmolarite ve sodyum konsantrasyonu nisbeten sabit tutulur.

Sodyum ve Su Atımını Düzenleyen Kontrol Mekanizmaları

Sabit denge koşullarında sodyum alımıyla atımı hassas bir şekilde eşleştirilir. Sodyum atımı ya da bu konuyla ilgili herhangi bir elektrolitin atımı genel çerçeve içinde düşünüldüğünde hatırlanması gereken önemli bir gerçek, normal koşullar altında böbreklerde atımın, alımla belirlenmesidir. Yaşamı sürdürmek için, kişi aldığı sod-

yum miktarını uzun dönemde hemen hemen tamamiyle dışarı atmalıdır. Bu nedenle, böbrek fonksiyonunda büyük değişikliklere neden olan bozukluklarda bile sodyum alımı ve atımı arasındaki denge çoğunlukla birkaç gün içinde düzeltilir.

Eğer böbrek fonksiyonundaki bozukluklar çok ciddi değilse, sodyum dengesi, temel olarak ekstraselüler sıvı hacmindeki çok küçük değişikliklerle birlikte intrarenal ayarlamalar veya diğer sistemik düzeltmeler tarafından sağlanabilir. Fakat böbrekleri etkileyen bozuklukların ciddi olduğu ve intrarenal kompansasyonlar tükendiği zamanlarda, kan basıncındaki değişiklikler, dolaşım hormonlarındaki değişiklikler ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki değişimler gibi sistemik ayarlamalar olaya katılmak zorundadır. Bu ayarlamalar homeostaz bütünlüğünde düşünülürse oldukça pahalıya mal olur, çünkü bu olaylar uzun vadede bütün vücuda zarar verebilecek diğer değişikliklere neden olurlar. Ancak, bu ayarlamalar gereklidir. Çünkü sodyum alımı ve atımı arasında devam eden bir dengesizlik hızla sıvı toplanmasına ya da sıvı ve elektrolitlerin kaybına yol açar ve birkaç gün içinde kardiyovasküler yetersizliğe sebep olabilir. Böylece, böbrek fonksiyonundaki anormalliklere cevap olarak ortaya çıkan sistemik ayarlamalar, sodyum atımını tekrar alımla dengelemeyi amaçlayan gerekli bir değişim şeklinde görülebilir.

Sodyumun Atımı Glomerüler Filtrasyon veya Tübüler Sodyum Reabsorpsiyon Hızlarındaki Değişiklikler Tarafından Kontrol Edilir

Sodyum ve su atımını etkileyen iki değişken, filtrasyon hızı ve reabsorpsiyon hızıdır:

Atım = Glomerüler filtrasyon - Tübüler reabsorpsiyon

Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) normal olarak 180 L/gün, tübüler reabsorpsiyon 178,5 L/gün ve çıkartılan idrar miktarı 1,5 L/gün kadardır. Böylece, potansiyel olarak GFR'deki veya tübüler reabsorpsiyondaki küçük değişiklikler renal idrar atılmasında büyük değişikliklere neden olabilir. Örneğin, GFR'deki %5 artış (189 L/gün) eğer tübüler kompansasyonlar olmasaydı, idrar hacminde 9 L/gün'lük bir artışa neden olurdu; bu durum vücut sıvı hacimlerinde hızla çok kötü sonuçlara yol açabilecek değişikliklere neden olurdu. Benzer biçimde tübüler reabsorpsiyondaki küçük değişiklikler, GFR'deki kompansatuvar düzeltmelerin yokluğunda, idrar hacminde ve sodyum atımında çok büyük değişikliklere yol açabilir. Tübüler reabsorpsiyon ve GFR genellikle hassas bir şekilde düzenlenir, böylece su ve elektrolitlerin böbreklerden atılması, alımlarıyla tam olarak eşlenebilir.

GFR'yi veya tübüler reabsorpsiyonu değiştiren bozukluklarda bile, idrar atılmasındaki değişimler çeşitli tamponlayıcı mekanizmalarla en aza indirilir. Örneğin, eğer böbrekte vazodilatasyon olursa ve GFR artarsa (yüksek ateş ve belli bazı ilaçlarla olduğu gibi), bu durum tübüllere ulaşan sodyum klorür miktarını artırır, bu en az iki intrarenal kompansatuvar mekanizmayı harekete geçirir: (1) filtre edilen sodyum klorür fazlasının çoğunun reabsorpsiyonunu sağlayan tübüler reabsorpsiyon artışı, *glomerülo - tübüler denge* olarak adlandırılır ve (2) distal tübüle ulaşan sodyum klorürün artmasıyla aferent arteriyolün daralmasına yol açan, böylece GFR'yi normale döndüren *makula densa geribildirim*'i. Bunun gibi, proksimal tübüldeki veya Henle kıvrımındaki tübüler reabsorpsiyon anormallikleri aynı intrarenal geribildirimler ile kısmen telafi edilir.

Çünkü bu iki mekanizmanın hiçbiri distal sodyum klorür dağıtımını tamamiyle normale döndürecek kadar mükemmel çalışmaz, gerek GFR'deki değişiklikler, gerekse tübüler reabsorpsiyon, idrarda sodyum ve su atılmasında önemli değişikliklere yol açabilirler. Bu durum ortaya çıktığında, kan basıncındaki ve farklı hormonlardaki değişiklikler gibi sodyum atılmasını sodyum alımıyla eşitleyen diğer geribildirim mekanizmaları devreye girer. Bunu izleyen birkaç bölümde, bu mekanizmaların sodyum ve su dengesini birlikte nasıl kontrol ettiklerini ve bunu yaparken ekstraselüler sıvı hacmini de kontrol ettiklerini gözden geçireceğiz. Ancak, akıldan çıkarmamalıyız ki, bütün bu geribildirim mekanizmaları su ve sodyumun renal atımını ya GFR ya da tübüler reabsorpsiyonu değiştirerek kontrol ederler.

Vücut Sodyum ve Sıvı Dengesinin Korunmasında Basınç Natriürezinin ve Basınç Diürezinin Önemi

Kan hacminin ve ekstraselüler sıvı hacminin olduğu kadar, sodyum ve sıvı dengesinin korunmasının kontrolü için de belki en güçlü mekanizma, *basınç natriürezi* ve *basınç diürezi* mekanizmaları olarak adlandırılan kan basıncının sodyum ve su atılması üzerine etkisidir. Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, böbrekler ve dolaşım sistemi arasındaki bu geribildirim, uzun süreli kan basıncı düzenlenmesinde de başrolü oynar.

Basınç diürezi kan basıncı artışına bağlı idrar miktarındaki artış olarak tanımlanırken, basınç natriürezi, yükselmiş kan basıncıyla birlikte sodyum atılmasındaki artış demektir. Çünkü basınç diürezi ve natriürezi çoğu kez birlikte oluşur, aşağıdaki tartışmada biz bu mekanizmaları basitçe "basınç natriürezi" olarak tanımlayacağız.

Şekil 29-11, idrarla sodyum çıkışı üzerine arter basıncının etkisini göstermektedir. Kan basıncındaki 30-50 mmHg'lik akut artışların idrar sodyum çıkışında 2-3 katlık bir artışa neden olduğuna dikkat ediniz. Bu etki sempatik sinir sistemi veya anjiyotensin II, ADH ya da aldosteron gibi değişik hormonların aktivitelerindeki değişimlerden bağımsızdır, çünkü basınç natriürezi bu faktörlerin etkisinin kaldırıldığı izole bir böbrekte gösterilebilir. Kan basıncındaki kronik artışlarla, basınç natriürezinin etkisi büyük ölçüde artar. Çünkü artan kan basıncı kısa bir süre sonra, renin serbestlenmesini

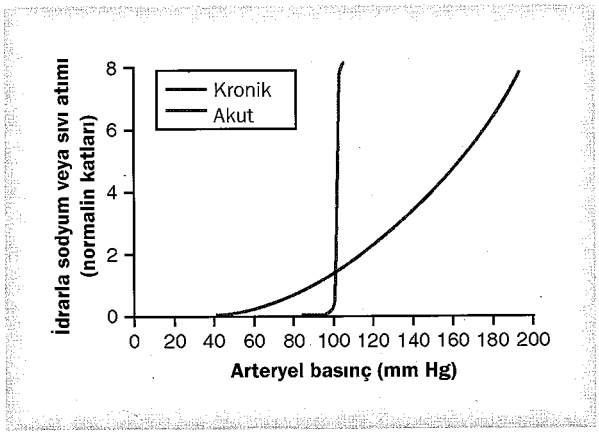
baskılar ve böylece anjiyotensin II ve aldosteron oluşumu azalır. Daha önce tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerinin azalması renal tübüler sodyum reabsorpsiyonunu inhibe eder, bu yüzden artmış kan basıncının su ve sodyum atımını yükselten doğrudan etkilerini artırır.

Basınç Natriürezi ve Diürezi, Vücut Sıvı Hacimlerini ve Arteryel Basıncı Düzenlemede Görev Alan Renal-Vücut Sıvı Geribildirim Sisteminin Anahtar Elemanlarıdır

Artmış kan basıncının atılan idrar miktarını yükseltici etkisi, Şekil 29-12'de gösterildiği gibi, sıvı alımı ve atımı arasındaki dengeyi korumak için çalışan güçlü bir geribildirim sisteminin parçasıdır. Bu, esas olarak Bölüm 19'da arteryel basıncın kontrolü için tartışılan mekanizmanın aynısıdır. Bu bölümde işaret edildiği gibi, ekstraselüler sıvı hacmi, kan hacmi, kalp debisi, arteryel basınç ve atılan idrar miktarı, bu temel geribildirim mekanizmasının ayrı parçaları olarak hep birlikte aynı zamanda kontrol edilirler.

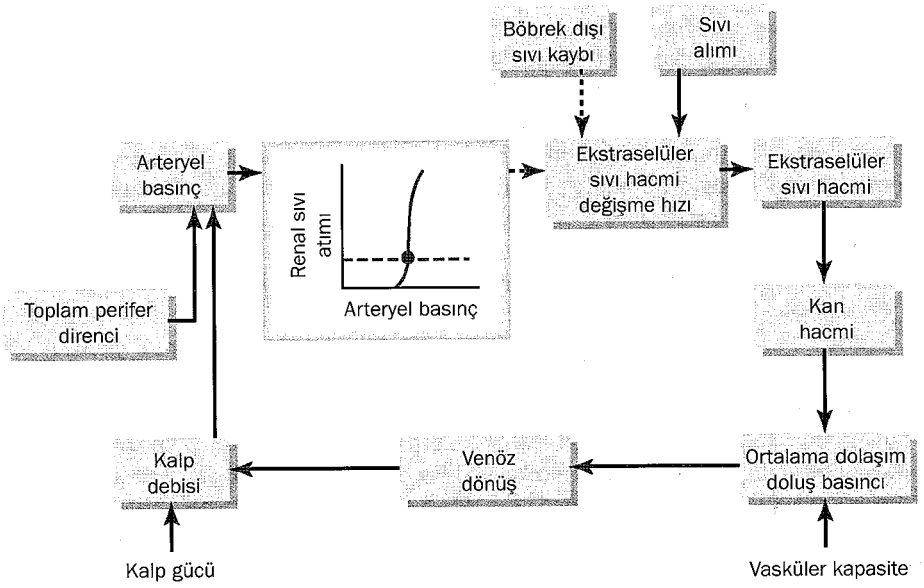
Sodyum ve sıvı alımındaki değişiklikler sırasında, bu geribildirim mekanizması, sıvı dengesinin korunması ve kan hacmi, ekstraselüler sıvı hacmi ve arteryel basınçtaki değişimleri en aza indirmeye şöyle yardım eder:

1. Vücuda idrar atımı düzeyinin üzerinde sıvı alınması, (suyla birlikte sodyum alındığı da varsayılarak) sıvının geçici olarak vücutta birikmesine yol açar.
2. Sıvı alımı, atılan idrar miktarını aştığı sürece, sıvı kanda ve interstisyel alanlarda birikir ve ekstraselüler sıvı hacminde ve kan hacminde paralel artışlara sebep olur. Daha sonra tartışılacağı üzere, bu değişikliklere bağlı artışlar gerçekte bu geribildirimin etkinliği nedeniyle ekseriya küçüktür.
3. Kan hacmindeki bir artış, ortalama dolaşım doluş basıncını artırır.
4. Ortalama dolaşım doluş basıncındaki artış venöz dönüş için basınç gradyanını yükseltir.
5. Venöz dönüş için artmış basınç gradyanı kalp debisini artırır.
6. Artmış kalp debisi arter basıncını yükseltir.
7. Artmış arter basıncı basınç diürezi yoluyla idrar çıkışını artırır. Normal basınç natriürezi ilişkisinin dikliği, kan basıncında sadece küçük bir artışın bile idrar atılmasında birkaç kat artış gerektirdiğine işaret eder.
8. Artmış sıvı atımı artmış alımı dengeler ve daha fazla sıvı birikimini önler.



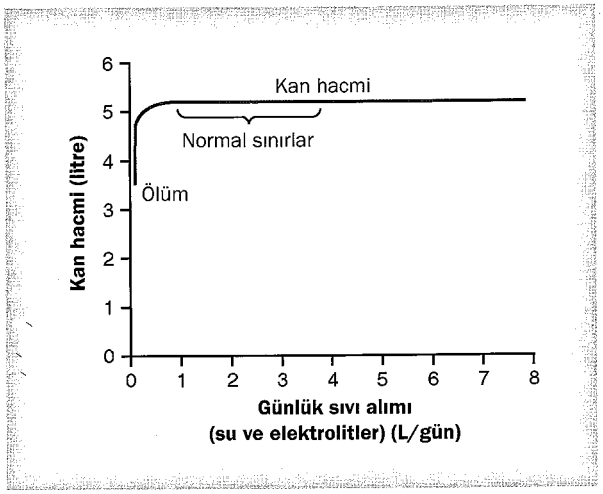
ŞEKİL 29-11

Böbreklerde sodyum atımı üzerine arteryel basıncın akut ve kronik etkileri (basınç natriürezi). Arter basıncındaki kronik artışların, arter basıncındaki akut artışlar sırasında ölçülenlerden çok daha fazla sodyum atımına sebep olduğuna dikkat ediniz.



ŞEKİL 29-12

Kan hacmi, ekstraselüler sıvı hacmi ve arter basıncının kontrolünde temel renal-vücut sıvısı geribildirim mekanizması. Kesiksiz çizgiler pozitif etkileri, kesikli çizgiler negatif etkileri göstermektedir.



ŞEKİL 29-13

Kan hacmi üzerine günlük sıvı alımındaki değişikliklerin yaklaşık etkisi. Normal sınırlar içindeki günlük sıvı alımlarında kan hacminin nispeten sabit kaldığına dikkat ediniz.

Böylece, renal-vücut sıvısı geribildirim mekanizması, artmış tuz ve su alımı sırasında vücutta sürekli su ve tuz birikimini önler. Böbrek fonksiyonu normal olduğu ve basınç diürez mekanizması etkili bir şekilde çalıştığı sürece, tuz ve su alımındaki büyük değişikliklere, kan hacmi, ekstraselüler sıvı hacmi, kalp debisi ve arter basıncında sadece çok küçük değişikliklerle uyum sağlanabilir.

Sıvı alımı normalin altına düştüğü zaman ardışık olaylar ters yönde ortaya çıkar. Bu durumda, arteryel basınçta düşmenin yanısıra, kan hacmi ve ektraselüler hacimde de bir azalma eğilimi vardır. Kan basıncında küçük bir azalma bile, idrar çıkışında büyük bir azalmaya sebep olur; böylece kan basıncı, kan hacmi veya ekstraselüler sıvı hacmindeki çok küçük değişikliklerle sıvı dengesinin korunması sağlanır. Bu mekanizmanın, kan hacmindeki büyük değişiklikleri önleme etkinliği Şekil 29-13'de gösterilmiştir. Şekil 29-13 buharlaşma veya diğer önlenemeyen sıvı kayıplarını yerine koymaya yeterli olmayan, çok düşük alımlar dışında, günlük su ve elektrolit alımlarındaki büyük farklılıklara rağmen kan hacmindeki değişikliklerin farkedilmeyecek kadar az olduğunu göstermektedir.

Kan Hacmi ve Ekstraselüler Sıvı Hacmi Düzenlenmesinin İnce Ayarı

Şekil 29-12'yi incelersek, günlük sıvı alımlarında aşırı değişikliklere rağmen kan hacminin niçin hemen hemen tamamiyle sabit kaldığını görebiliriz. Bunun nedeni şudur: (1) Kan hacmindeki küçük bir değişiklik, kalp debisinde önemli bir değişime sebep olur. (2) Kalp debisinde küçük bir değişiklik kan basıncında büyük bir değişikliğe sebep olur. (3) Kan basıncında küçük bir değişiklik idrar çıkışında büyük bir değişikliğe sebep olur. Bu faktörlerin hepsi birbirini çoğaltarak kan hacminin etkili geribildirim kontrolünü sağlar.

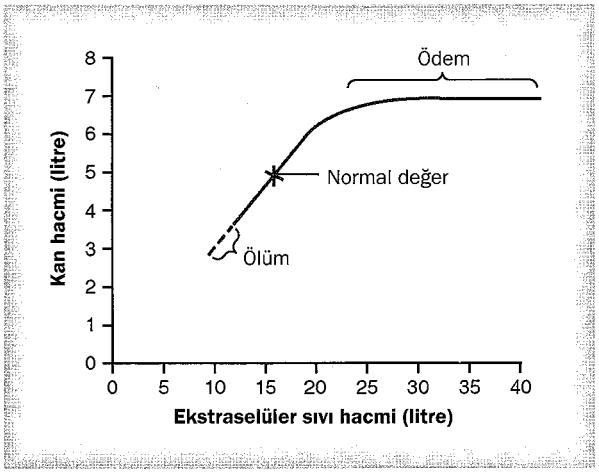
Kanama nedeniyle tam kan kaybının görüldüğü her durumda, olaylar aynı sırayla meydana gelir. Bu durumda, kanda kırmızı kan hücrelerinin ve plazma proteinlerinin kaybını gidermeye çalışan diğer paralel mekanizmalar çalışırken böbrekler tarafından sıvı tutulur. Kırmızı kan hücre üretimini uyarmak için gereken eritropoietin ve diğer faktörlerin eksikliğinde görüldüğü gibi, eğer kırmızı kan hücre hacmi anormallikleri devam ederse, plazma hacmi basitçe farkı tamamlayacak ve genel kan hacmi, düşük kırmızı kan hücre kütlesine rağmen normale dönecektir.

Ekstraselüler Sıvının İnterstisyel Alanlar ve Damar Sistemi Arasında Dağılımı

Şekil 29-12'den görülebileceği gibi, kan hacmi ve ekstraselüler sıvı hacmi çoğunlukla birbirine paralel kontrol edilir. Alınan sıvı başlangıçta doğruca kana gider, fakat sonra plazma ve interstisyel alanlar arasında hızla dağıtılır. Bu nedenle kan hacmi ve ekstraselüler sıvı hacmi genellikle aynı anda kontrol edilir. Ancak, ekstraselüler sıvı dağılımının, interstisyel alanlar ve kan arasında oldukça değişebildiği durumlar vardır. Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, *interstisyel alanlarda sıvı birikimine sebep olabilen başlıca faktörler şunlardır: (1) kapiller hidrostatik basınçta artma, (2) plazma kolloid ozmotik basıncında azalma ve (3) kapiller geçirgenlikte artma ve (4) lenfatik damarların tıkanması.* Bütün bu koşullarda, ekstraselüler sıvının büyük bir kısmı farklı bir şekilde interstisyel alanlara dağıtılır.

Şekil 29-14 sıvının normal ve ödem varlığında interstisyel alanlar ve damar sistemi arasındaki dağılımını göstermektedir. Çok fazla sıvı alımı ya da sıvının renal çıkışında bir azalma sonucu kanda küçük miktarlarda sıvı biriktiği zaman, sıvının %20-30 kadarı kanda kalır ve kan hacmini artırır. Geri kalanı interstisyel alanlara dağıtılır. Ekstraselüler sıvı hacmi, normalin %30-50'sinden daha fazla yükseldiği zaman, hemen hemen bütün ilave sıvı interstisyel alanlara gider ve küçük bir kısmı kanda kalır. Bu durum, interstisyel sıvı basıncı, normal negatif değerinden pozitife yükselince, doku interstisyel alanlarının genişlemesine ve daha sonra büyük miktarlarda sıvının interstisyel sıvı basıncında çok fazla yükselme olmaksızın dokulara geçebilmesine bağlıdır. Diğer bir deyişle, dokuların kompliyansı çok arttığında dokularda sıvı birikimine engel olan interstisyel sıvı basıncındaki artış nedeniyle ödeme karşı güvenlik faktörü kaybolur.

Böylece, normal şartlar altında, interstisyel aralıklar bazen 10-30 litreyi bulan fazla suyun bir "taşma" rezervuarı olarak hareket eder. Bölüm 25'de açıklandığı gibi, bu durum ödeme sebep olur. Fakat bu mekanizma aynı



ŞEKİL 29-14

Ekstraselüler sıvı hacmi ve kan hacmi arasındaki yaklaşık ilişki. Şekil normal aralıkta oldukça doğrusal ilişkiyi, fakat ekstraselüler sıvı hacmi aşırı olduğu zaman kan hacmindeki yükselmenin durduğunu göstermektedir. Bu olduğu zaman, interstisyel alanlarda ilave ekstraselüler sıvı hacmi bulunur ve ödem ortaya çıkar.

zamanda dolaşımın fazla sıvısını boşaltan önemli bir sübap olarak da hareket eder ve pulmoner ödeme ve kalp yetmezliğine yol açabilecek tehlikeli aşırı yüke karşı kardiyovasküler sistemi korur.

Özetlenirse, ekstraselüler sıvı hacmi ve kan hacmi aynı anda kontrol edilir, fakat kan ve interstisyum arasındaki sıvı dağılım miktarının ölçüsü, kapiller membran boyunca sıvı alışveriş dinamikleri kadar, interstisyel alanlar ve dolaşımın fiziksel özelliklerine de bağımlıdır.

Sinirsel ve Hormonal Faktörler Renal-Vücut Sıvısı Geribildirim Kontrolünün Etkinliğini Artırır

Bölüm 27'de, GFR ve tübüler reabsorpsiyonu etkileyen sinirsel ve hormonal faktörleri ve dolayısıyla tuzun ve suyun renal yolla atımlarını tartışmıştık. Normal insanlarda, bu sinirsel ve hormonal mekanizmalar basınç natriürez ve basınç diürez mekanizmaları ile uyum içinde hareket ederek, onları günden güne değişen koşullara cevap olarak oluşan kan hacminde, ekstraselüler sıvı hacminde ve arteryel basınçtaki değişiklikleri en aza indirmek açısından daha etkili yaparlar. Öte yandan, böbrek fonksiyon bozuklukları ya da böbrekleri etkileyen çeşitli sinirsel ve hormonal anormallikler, aşağıda tartışıldığı gibi, vücut sıvı hacimleri ve kan basıncında önemli değişikliklere yol açarlar.

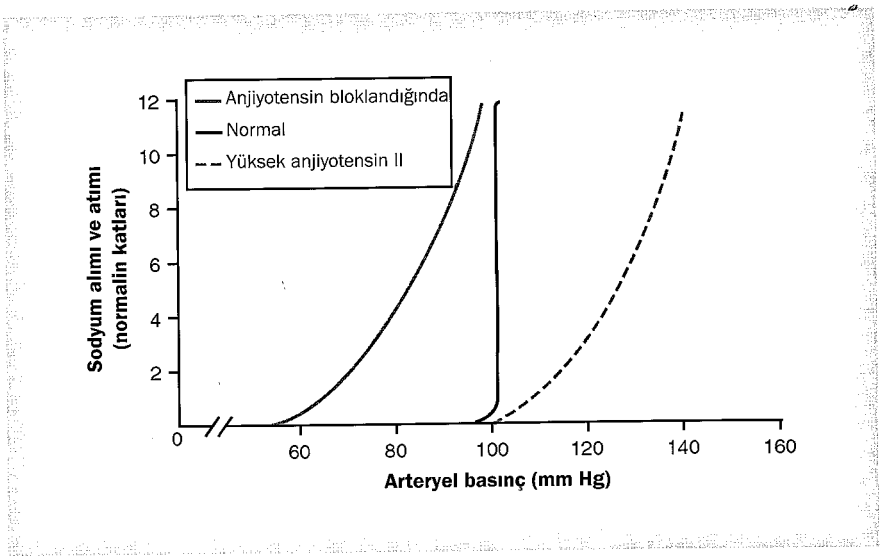
Renal Atımın Sempatik Sinir Sistemi ile Kontrolü: Arteryel Baroreseptör ve Düşük-Basınç Gerim Reseptör Refleksleri

Böbreklerin sempatik inervasyonunun yoğun olması nedeniyle, sempatik aktivitedeki değişiklikler, bazı koşullar altında, ekstraselüler sıvı hacminin düzenlenmesi kadar, renal sodyum ve su atılmasını da değiştirebilirler. Örneğin, kan hacmi kanamaya bağlı düştüğü zaman, pulmoner kan damarları ve toraksın diğer düşük basınç bölgelerindeki basınçlar azalır, sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonuna sebep olur. Bu da sodyum ve su atımını birkaç etkiyle azaltan renal sempatik sinir aktivitesini artırır: (1) GFR'deki azalmayla sonuçlanan renal arteriyollerin daralması; (2) su ve tuzun artmış tübüler reabsorpsiyonu ve (3) renin serbestlenmesinin uyarılması ve tübüler reabsorpsiyonu daha da artıran anjiyotensin II ile aldosteron oluşumunun artması. Eğer kan hacmindeki azalma, sistemik arteryel basıncı daha da azaltacak kadar büyükse, aort yayı ve karotis sinüste bulunan arteryel baroreseptörlerin gerimlerinin azalması nedeniyle sempatik sinir sistemi daha ileri düzeyde aktive olur. Bütün bu refleksler hep birlikte kanama gibi akut durumlarda ortaya çıkan kan hacmi azalmasını hızla düzeltmede önemli rol oynarlar. Renal sempatik aktivitenin refleks inhibisyonu büyük miktarlarda tuz ve su içeren bir yemek yenildikten sonra akut olarak ortaya çıkan dolaşımdaki sıvı fazlasının hızla atılmasına da katkıda bulunabilir.

Renal Atımın Kontrolünde Anjiyotensin II'nin Rolü

Sodyum atımını vücutta en güçlü kontrol edenlerden biri anjiyotensin II'dir. Sodyum ve sıvı alımındaki değişiklikler, anjiyotensin II oluşumunda zıt yöndeki değişikliklerle bağlantılıdır ve bu, vücut sodyum ile sıvı dengelerinin korunmasına büyük ölçüde katkıda bulunur. Diğer bir deyişle, sodyum alımı normalin üzerine yükseldiği zaman, renin sekresyonu azalır, bu anjiyotensin II oluşumunun azalmasına neden olur. Anjiyotensin II tübüler sodyum reabsorpsiyonunu artıran birkaç önemli etkiye sahip olduğu için Bölüm 27'de açıklandığı gibi, anjiyotensin II seviyesinde bir azalma, sodyum ve suyun tübüler reabsorpsiyonunu azaltır, böylece böbreklerden sodyum ve su atımı artar. Net sonuç, sodyum alımı arttığı zaman ortaya çıkabilecek ekstraselüler sıvı hacmi ve arter basıncındaki yükselmenin en aza indirilmesidir.

Tersine sodyum alımı normalin altına düştüğünde, anjiyotensin II seviyelerindeki artma sodyum ve suyun tutulmasını sağlar ve ortaya çıkabilecek arteryel kan basıncındaki azalmalara karşı koyar. Böylece, renin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler, kan basıncının ve vücut sıvı hacimlerinin stabilitesinin sağlanması için basınç natriürez mekanizmasının güçlü bir çoğaltıcısı gibi hareket eder.



ŞEKİL 29-15

Aşırı anjiyotensin II yapımının ve Anjiyotensin II yapımının bloklanmasının renal basınç natriürez eğrisi üzerine etkileri. Yüksek seviyelerde anjiyotensin II oluşumunun basınç natriürez eğrisinin eğimini azaltarak, kan basıncını sodyum alımındaki değişikliklere çok duyarlı yaptığına dikkat ediniz. Anjiyotensin II oluşumunun bloke edilmesi basınç natriürezini daha düşük kan basınçlarına kaydırır.

Basınç Natriürezinin Etkisini Artırmada Anjiyotensin II'nin Önemi. Basınç natriürez mekanizmasını daha etkili yapmada anjiyotensin II'nin önemi Şekil 29-15'de gösterilmiştir. Dikkat edilirse, natriürezin anjiyotensin tarafından kontrolü tamamen fonksiyonel olduğu zaman, basınç natriürez eğrisi diktir (normal eğri), bu durum sodyum alımı yükseldiği zaman sodyum atımını artırmak için kan basıncında sadece küçük değişikliklerin gerektiğine işaret eder.

Tersine, renin sekresyonunu azaltma yeteneğinde bozulmayla görülen bazı hipertansif hastalarda ortaya çıktığı gibi, artmış sodyum alımına yanıt olarak, anjiyotensin seviyeleri azaltılamazsa (yüksek anjiyotensin II eğrisi), basınç natriürezi eğrisi artık eskisi gibi dik değildir. Bu yüzden, sodyum alımı yükseldiği zaman, sodyum dengesini muhafaza etmek ve sodyum atımını artırmak için kan basıncında çok daha fazla artışlara ihtiyaç duyulur. Örneğin, birçok kişide, sodyum alımında 10 katlık bir artış, sadece birkaç mm Hg'lık kan basıncı artışına sebep olurken; aşırı sodyum alımına yanıt olarak anjiyotensin II oluşumu baskılanamayan kişilerde, sodyum alımındaki aynı seviyedeki yükseliş, kan basıncında 50 mm Hg'ye varan yükselmelere neden olur. Böylece, sodyum fazlası olduğu zaman, anjiyotensin II oluşumunu baskılama yetersizliği, basınç natriürezinin eğimini azaltır ve Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, arter basıncını tuza çok duyarlı yapar.

Böbreğin su ve tuz atma yeteneğini geliştirmede anjiyotensin II'nin etkilerini bloke etmek için kullanılan ilaçların önemi klinik olarak ispatlanmıştır. Anjiyotensin II oluşumu, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (Şekil 29-15), veya anjiyotensin II reseptör antagonisti ile bloke edildiğinde renal-basınç natriürez eğrisi daha düşük basınçlara kaymıştır. Bu durum, böbreklerin sodyum atma yeteneğinde bir artışa işaret eder, çünkü normal düzeylerde sodyum atılması artık düşük kan basınçlarında sürdürülebilir. Basınç natriürezindeki bu kayma anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin hipertansiyonlu hastalarda kronik kan basıncı düşürücü etkilerinin temelini oluşturur.

Yüksek Anjiyotensin II Miktarı, Ekstraselüler Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olmaz Çünkü Artmış Arteryel Basınç Anjiyotensin Aracılı Sodyum Tutulmasını Dengeler. Anjiyotensin II'nin vücutta sodyum ve su birikimine yol açan en güçlü hormonlardan biri olmasına rağmen, dolaşımdaki anjiyotensin II'de ne bir azalmanın ne de bir artmanın ekstraselüler sıvı hacmi veya kan hacmine büyük bir etkisi yoktur. Bunun nedeni, böbreğin renin salgılayan tümöründe anjiyotensin II seviyelerindeki büyük artışlarda olduğu gibi, yüksek anjiyotensin II seviyelerinin başlangıçta böbreklerde sodyum ve su tutulmasına ve ekstraselüler sıvı hacminde küçük bir artışa neden olmasıdır. Bu, böbrek su ve sodyum çıkışında hızlı artışlara sebep olan kan basıncında bir yükselmeyi de başlatır, bu yolla anjiyotensin II'nin sodyum ve su-tutucu etkileri giderilir ve yüksek bir kan basıncında sodyum çıkışı ve alımı arasındaki denge tekrar kurulur. Tersine, bir anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü verildiği zaman ortaya çıktığı gibi, anjiyotensin II oluşumu bloke edildikten sonra başlangıçta su ve sodyum kaybı vardır, fakat kan basıncındaki düşme bu etkiyi dengeler ve sodyum atımı tekrar normale döner.

Renal Atımın Kontrolünde Aldosteronun Rolü

Aldosteron, özellikle kortikal toplayıcı tübülde sodyum reabsorpsiyonunu artırır. Artmış sodyum reabsorpsiyonu, artmış su reabsorpsiyonu ve potasyum sekresyonuyla da bağlantılıdır. Bundan dolayı, aldosteronun net etkisi böbreklerde sodyum ve su tutulmasını sağlamak, fakat idrarla potasyum atılmasını artırmaktır.

Aldosteronun sodyum dengesini düzenlemedeki fonksiyonu, anjiyotensin II için yukarıda anlatılan olaylarla çok yakından bağlantılıdır. Kısaca, sodyum alımındaki azalma, aldosteron sekresyonunu uyaran anjiyotensin II seviyelerini artırır, aldosteron idrar sodyum itrahında azalmaya neden olur ve böylece sodyum dengesi korunur. Tersine yüksek sodyum alımında, aldosteron yapımının baskılanması tübüler reabsorpsiyonu azaltır ve böbreklerden büyük miktarlarda sodyum atılmasına izin verir. Böylece, aldosteron yapımındaki değişiklikler, tuz alımındaki değişimler sırasında sodyum dengesinin korunması için basınç natriürez mekanizmasına da yardım eder.

Aldosteronun Kronik Aşırı Salgılanmasında, Arter Basıncı Yükselirken Böbrekler Sodyum Tutmaktan "Kaçarlar". Aldosteronun sodyum reabsorpsiyonu üzerine güçlü etkileri olmasına rağmen, adrenal bez tümörlü (Conn's Sendromu) hastalarda olduğu gibi, aldosteronun aşırı yapımı veya aşırı aldosteron infüzyonu olduğu zaman, böbreklerdeki sodyum reabsorpsiyonunda artma ve sodyum atımında görülen azalmalar geçicidir. Sodyum ve hacim retansiyonundan 1-3 gün sonra, ekstraselüler sıvı hacmi yaklaşık %10-15 kadar yükselir ve arteryel kan basıncında eşzamanlı bir artış görülür. Arter basıncı yeteri kadar yükseldiği zaman, böbrekler sodyum ve su tutmaktan "kaçarlar" ve bundan sonra, sürekli yüksek düzeylerde aldosteron bulunmasına rağmen, günlük alıma eşit miktarda sodyum atarlar. Aldosteron kaçışı için esas neden arteryel basınç yükseldiği zaman ortaya çıkan basınç natriürezi ve diürezidir.

Yeteri kadar aldosteron salgılayamayan adrenal yetersizlikli hastalarda (Addison hastalığı), sodyum ve su atımında artma, ekstraselüler sıvı hacminde azalma ve düşük kan basıncına doğru bir eğilim vardır. Aldosteronun tamamiyle yokluğunda, eğer kişinin su ve tuzun idrarla atımındaki artışı dengeleyecek kadar büyük miktarlarda tuz yemesi ve büyük miktarlarda su içmesine izin verilmezse, ciddi hacim kaybı olabilir.

Renal Su Atımının Kontrolünde ADH'nın Rolü

Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, böbreklerin normal miktarlarda tuz atarken, düşük hacimde konsantre bir idrar oluşturmasında ADH önemli bir rol oynar. Bu etki özellikle, plazma ADH seviyelerini oldukça yükselten su yoksunluğu sırasında önemlidir. Su yoksunluğu sırasında artan ADH da böbreklerde su reabsorpsiyonunu artırır ve aksi durumda ortaya çıkacak arter basıncındaki ve ekstraselüler sıvı hacmindeki azalmayı en aza indirmeye yardım eder. 24-48 saatlik su yoksunluğu ekstraselüler sıvı hacminde ve arter basıncında sadece küçük bir azalmaya sebep olur. Ancak, eğer ADH'nın etkileri, distal ve toplayıcı tübüllerde su reabsorpsiyonunu artıran ADH'nın etkisini antagonize eden bir ilaçla engellenirse, aynı süredeki su yoksunluğu hem ekstraselüler sıvı hacmi ve hem de arter basıncında önemli bir düşmeye neden olur. Tersine, ekstraselüler hacim artmışsa, ADH seviyelerinde *azalma* böbreklerde su reabsorpsiyonunu düşürür, böylece aşırı hacmin vücuttan atılmasına yardım eder.

Aşırı ADH Sekresyonu Genellikle Ekstraselüler Sıvı Hacminde Küçük Artışlara Fakat Sodyum Konsantrasyonunda Büyük Azalmalara Sebep Olur. ADH ekstraselüler sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli olduğu halde, ADH'nın aşırı düzeyleri arteryel basınçta veya ekstraselüler sıvı hacminde nadiren büyük artışlara neden olur. ADH'nın hayvanlara büyük miktarlardaki infüzyonu başlangıçta ekstraselüler sıvı hacminde %10-15 artışa ve su tutulmasına sebep olur. Bu artmış hacime cevap olarak arteryel basınç yükselirken, aşırı hacmin fazlası basınç diürez mekanizması nedeniyle atılır. ADH infüzyonundan birkaç gün sonra, kan hacmi ve ekstraselüler sıvı hacmi %5-10'dan daha fazla yükselmez ve arteryel basınç da 10 mm Hg'dan daha az yükselir. Aynı durum, ADH seviyelerinin birkaç kat yükselebileceği *uygunsuz ADH sendromu* olan hastalar için de doğrudur.

Böylece, *yüksek ADH düzeyleri ekstraselüler sodyum iyon konsantrasyonunda ciddi azalmalara* sebep olduğu halde, vücut sıvı hacminde ve arter basıncında büyük artışlara neden olmaz. Buna sebep böbreklerde artmış su reabsorpsiyonunun ekstraselüler sodyumu sulandırması ve aynı zamanda, kan basıncındaki küçük artışın, basınç natriürezi yoluyla ekstraselüler sıvıdan idrarla sodyum kaybına neden olmasıdır.

Supraoptik nükleusların harabiyeti nedeniyle ADH salgılama yeteneklerini kaybeden hastalarda idrar hacmi normalin 5-10 katı olabilir. Bu durum, sıvı dengesinin korunması için, hemen her zaman yeteri kadar su içilerek kompanse edilir. Eğer su alımı serbest değilse, ADH salgı yetersizliği kan hacminde ve arteryel basınçta önemli azalmalara yol açabilir.

Renal Atımın Kontrolünde Atriyal Natriüretik Peptidin Rolü

Buraya kadar, ekstraselüler sıvı hacminin kontrolünde sodyum- ve su-tutucu hormonların başlıca rolünü tartıştık. Ancak, bazı araştırıcılar natriüretik hormonlar olarak adlandırılan hormonların da hacim düzenlenmesine katkıda bulunabileceğine inanmaktadır. En önemli natriüretik hormonlardan biri, kalp atriyal kas liflerinden serbestlenen, *atriyal natriüretik peptit (ANP)* olarak adlandırılan bir peptittir. Bu peptidin salgısını sağlayan uyarının aşırı kan hacminin etkisiyle atriyumların aşırı gerilmesi olduğu düşünülmektedir. Kalp atriyumundan serbestlendikten sonra, ANP dolaşıma girer ve böbrekler üzerine etki ederek toplayıcı kanallardan sodyum reabsorpsiyonunda azalmaya ve GFR'de küçük artmalara sebep olur. ANP'nin bu birleşik etkileri su ve tuz atımında artışlara yol açarak aşırı kan hacminin dengelenmesine yardım eder.

ANP seviyelerindeki değişiklikler, muhtemelen su ve tuz alımında artışlar gibi çeşitli bozukluklar sırasın-

da, kan hacmindeki değişiklikleri en aza indirmeye yardım eder. Ancak, ANP'nin aşırı üretimi veya hatta ANP'nin tamamiyle yokluğu kan hacminde büyük değişikliklere neden olmaz, çünkü basınç natriürezini harekete geçirerek kan basıncında küçük değişikliklerle bu etkilerin üstesinden kolayca gelinebilir. Örneğin, büyük miktarlarda ANP infüzyonu başlangıçta idrarla su ve tuz atılmasını yükseltir ve kan hacminde çok az azalmalara neden olur. ANP fazlalığının sürmesine rağmen, idrar çıkışını normale geri döndüren kan basıncındaki küçük bir azalma ile bu etki 24 saatten daha az bir zamanda, normale döndürülür.

Sodyum Alımındaki Değişikliklere Verilen Yanıtlar

Normal şartlar altında sodyum ve sıvı atımını düzenleyen farklı kontrol sistemlerinin birlikte çalışmasını, diyetle giderek artan miktarda sodyum alımına verilen homeostatik cevapları gözden geçirerek özetleyebiliriz. Daha önce de tartışıldığı gibi, böbrekler normalin 10'da 1'i kadar düşükten normalin 10 katı yüksekliğe kadar değişebilen alımlara uyum sağlayacak şekilde, su ve tuz atımını şaşırtıcı biçimde değiştirme yeteneğine sahiptir.

Yüksek Sodyum Alımı, Antinatriüretik Sistemleri Baskılar ve Natriüretik Sistemleri Aktive Eder. Sodyum alımı artırıldığında, sodyum atımı başlangıçta alımın hafifçe gerisinde kalır. Bu gecikme toplam sodyum dengesinde küçük bir artışa yol açarak ekstraselüler sıvı hacminde hafif bir artışa sebep olur. Vücutta sodyum atımını artırmada çeşitli mekanizmaları tetikleyen başlıca neden, ekstraselüler sıvı hacmindeki bu küçük artıştır. Bu mekanizmalar arasında aşağıdakiler bulunur:

1. Pulmoner kan damarları ve sağ atriyumun gerim reseptörlerinden kaynaklanan düşük-basınç *reseptör reflekslerinin aktivasyonu*. Gerim reseptörlerinden sinyaller beyin sapına gider ve burada böbreklere giden sempatik sinir aktivitesini baskılayarak tübüler sodyum reabsorpsiyonunu azaltırlar. Bu mekanizma büyük miktarlarda tuz ve su alımından sonra ilk birkaç saat için - ya da belki de ilk gün için - en önemli mekanizmadır.
2. Ekstraselüler sıvı hacminin genişlemesiyle arteryel basınçta oluşan *küçük artışlar basınç natriürezi* yoluyla sodyum atılmasını artırır.
3. Artmış arteryel basınç ve ekstraselüler sıvı hacmi sonucu *anjiyotenin II oluşumu baskılanır*, anjiyotensin II'nin sodyum reabsorpsiyonunu artıran normal etkisinin ortadan kalkması sonucu tübül sodyum reabsorpsiyonu azalır. Ayrıca, anjiyotensin II'deki düşme aldosteron salgısını azaltır, böylece tübüler sodyum reabsorpsiyonu daha da azalır.
4. *Natriüretik sistemlerin*, özellikle ANP'nin *uyarılması* da artmış sodyum atımına katkıda bulunur.

Böylece, sodyum alımının arttığı durumlarda natriüretik sistemlerin birleştirilmiş uyarılması ile sodyum- ve su-tutucu sistemlerin baskılanması sodyum atımında bir artışa yol açar. Sodyum alımı normal düzeylerin altına düştüğü zaman ters yönde değişiklikler gelişir.

Kan Hacmi ve Ekstraselüler Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olan Durumlar

Kan hacmi ve ekstraselüler sıvı hacmini oldukça sabit düzeyde muhafaza eden güçlü düzenleyici mekanizmalara rağmen, bu değişkenlerin her ikisinde de büyük artışlara neden olabilen anormal durumlar vardır. Hemen hemen bütün bu durumlar dolaşım bozukluklarından kaynaklanır.

Kalp Hastalıklarının Neden Olduğu Artmış Kan Hacmi ve Ekstraselüler Sıvı Hacmi

Konjestif kalp yetmezliğinde, kan hacmi %15-20 ve ekstraselüler sıvı hacmi bazen %200 ya da daha fazla artabilir. Bunun nedeni Şekil 29-12'nin tekrar incelenmesi ile anlaşılabilir. Başlangıçta, kalp yetmezliği, kalp debisini azaltır ve kan basıncı azalmasına yol açar. Bu da çok yönlü sodyum tutucu sistemleri, özellikle renin-anjiyotensin, aldosteron ve sempatik sinir sistemlerini aktive eder. Buna ek olarak, düşük basıncın kendisi böbreklerde su ve tuz tutulmasına neden olur. Bundan dolayı, böbrekler arteryel kan basıncını ve kalp debisini normale döndürmek için sıvıyı tutarlar. Gerçekten, eğer kalp yetmezliği çok ciddi değilse, kan hacmindeki yükselme, sıklıkla kalp debisini ve arter basıncını hemen hemen tamamen normale geri döndürebilir ve zayıflamış kalbin yeterli pompalamayı gerçekleştirmesini sağlayan kan ve ekstraselüler sıvı hacmindeki artış devam etmekle birlikte, sodyum atılması artarak sonunda normale geri döner. Ancak, eğer kalp oldukça zayıflamışsa, kan basıncı idrar çıkışını normale döndürmeye yetecek kadar artmayabilir. Bu durum ortaya çıktığı zaman, kişide ciddi dolaşım konjesyonu gelişinceye kadar böbrekler sıvı tutmayı sürdürecek ve sonunda, özellikle pulmoner ödeme bağlı ölüm gerçekleşecektir.

Bundan dolayı, kalp yetmezliği, kalp kapağı hastalıkları ve kalbin doğumsal anomalilerinde, kan hacmindeki artış kan basıncı ve kalp debisini normale geri döndürmeye yardım eden önemli bir dolaşım kompansasyonudur. Bu durum, zayıflamış kalpte bile yaşamı sürdürecek düzeyde bir kalp debisinin pompalanmasına izin verir.

Artmış Dolaşım Kapasitesinin Neden Olduğu Kan Hacmi Artışı

Vasküler kapasiteyi artıran her durum bu ek kapasiteyi dolduracak kan hacminin artışına da sebep olur. Vasküler kapasitede bir artış, başlangıçta ortalama dolaşım doluş basıncını düşürerek (Bkz. Şekil 29-12) kalp debisinde ve arteryel basınçta artışa yol açar. Basınçtaki düşüş, ek kapasiteyi doldurmaya yetecek kan hacmi artışı gerçekleşinceye kadar böbreklerde su ve tuz tutu-

lmasına sebep olur. Örneğin, gebelikte, uterus, plasenta ve kadın vücudunun diğer genişlemiş organlarının artmış vasküler kapasitesi kan hacmini %15-25 düzeyinde artırır. Benzer biçimde, bacaklarında büyük varisli venleri olan hastalarda, kan hacmi bu ekstra vasküler kapasiteyi dolduracak kadar artar, nadir vakalarda tutulabilen ilave kan hacmi bir litreyi bulur. Bu durumda, vasküler yatak yeterince dolup, kan basıncı renal sıvı atımının günlük sıvı alımıyla eşlenebildiği düzeye yükselinceye kadar böbrekler su ve tuz tutmaya devam ederler.

Ekstraselüler Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olan Fakat Kan Hacminin Normal Olduğu Durumlar

Ekstraselüler sıvı hacminin önemli derecede arttığı fakat kan hacminin normal kaldığı ya da hatta biraz azaldığı bir kaç durum vardır. Bu durumlar çoğu kez kan hacminde azalmaya yol açabilen interstisyuma sıvı ve protein sızıntısıyla başlar. Bu durumlara böbreklerin cevabı kanama sonrası cevaba benzer. Yani, böbrekler kan hacmini normale döndürme çabası ile su ve tuzu tutarlar. Ancak, sıvının çoğu interstisyuma geçerek daha da fazla ödeme yol açar.

Nefrotik Sendrom-İdrarla Plazma Proteinlerinin Kaybı ve Böbreklerin Sodyum Tutması

Ekstraselüler ödeme yol açan genel mekanizmalar Bölüm 25'de gözden geçirilmiştir. Ödemin en önemli klinik nedenlerinden biri *nefrotik sendrom* olarak adlandırılır. Nefrotik sendromda, glomerülün artmış geçirgenliği nedeniyle glomerüler kapillerden, filtrat ve idrar içine büyük miktarlarda protein sızar. Bazen her gün idrarda 30-50 gr plazma proteini kaybedilebilip plazma protein konsantrasyonu normalin 1/3'ünden daha aza düşebilir. Plazma protein konsantrasyonunda düşme sonucu plazma kolloid ozmotik basıncı azalır. Bu vücudun her tarafındaki kapillerden çeşitli dokulara büyük miktarlarda sıvının filtre olmasına yol açar, böylece ödem gelişir ve plazma hacmi azalır.

Nefrotik sendromda renal sodyum tutulması, plazmadan interstisyel sıvı içine sıvı ve protein sızıntısının aktive ettiği, örneğin renin-anjiyotensin sistemi, aldosteron ve olasılıkla sempatik sinir sistemi gibi çeşitli sodyum-tutucu sistemlerin aktivasyonunu da kapsayan, çok yönlü mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Böbrekler, su ve sodyum tutulmasını plazma hacmi normale yaklaşıncaya kadar sürdürür. Ancak, büyük miktarlarda sodyum ve su tutulması plazma protein konsantrasyonunu daha da dilüe eder ve vücut dokuları içine daha fazla sıvı sızmasına sebep olur. Net sonuç, eğer plazma proteinlerini yerine koyacak tedavi yapılamazsa, çok fazla ekstraselüler ödem oluncaya kadar böbreklerde yoğun sıvı kazanımının sürmesidir.

Karaciğer Sirozu-Karaciğerde Plazma Proteinleri Sentezinin Azalması ve Böbrekler Tarafından Sodyum Tutulması

Karaciğer sirozunda, nefrotik sendromda ortaya çıkan olaylar aynı sırayla ortaya çıkar. Aradaki tek fark, plazma proteinlerinin, karaciğer hücrelerinin harabiyeti nedeniyle yeterince yapılamadıkları için azalmasıdır. Siroz portal kan akımının karaciğer içinden akışını engelleyen karaciğer yapısındaki büyük miktarlarda fibröz doku oluşumuyla da bağlantılıdır. Bu da portal damar yatağı boyunca kapiller basıncı yükselterek, *assit* olarak adlandırılan, periton boşluğu içine protein ve sıvı sızmasına katkıda bulunur. Dolaşımdan sıvı ve protein kaybolunca, renal yanıtlar plazma hacim azalmasıyla bağlantılı diğer koşullarda gözlenenlere benzer. Yani, böbrekler plazma hacmi ve arter basıncı normale dönünceye kadar su ve tuz retansiyonunu sürdürürler. Bazı durumlarda aslında sirozdaki artmış vasküler kapasite nedeniyle plazma hacmi normalin üstüne çıkabilir; portal dolaşımdaki yüksek basınçlar venlerin distansiyonuna yol açarak vasküler kapasiteyi artırabilirler.

Kaynaklar

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Fitzsimmons JT: Physiology and pathophysiology of thirst and salt appetite. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1153-1174.

Giebisch GH: A trail of research on potassium. Kidney Int 62:1498, 2002.

Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch 446:289, 2003.

Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis. Curr Hypertens Rep 4:15, 2002.

Guise TA, Mundy GR: Disorders of calcium metabolism. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1811-1840.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. Science 252:1813, 1991.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure reg- ulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10 (Suppl 12): s258, 1999.

Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J: Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. Annu Rev Physiol 65:531, 2003.

Rosa R, Epstein FH: Extrarenal potassium metabolism. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1551-1574.

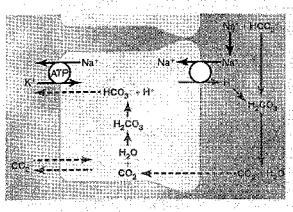
Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium magnesium and phosphate. In: Brenner BM (ed): The Kidney, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 520-574.

Warnock DG. Renal genetic disorders related to K^+ and Mg^{2+}. Annu Rev Physiol 64:845, 2002.

Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. Am J Physiol 255:F811, 1988.

Young DB: Analysis of long-term potassium regulation. Endocr Rev 6:24, 1985.

Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi



Hidrojen iyon (H^+) dengesinin düzenlenmesi birçok yönden vücutta diğer iyonlar için olan düzenlemenin benzeridir. Örneğin homeostazı oluşturmak için H^+ alımı ve üretimi ile H^+ vücuttan net atımı arasında bir denge olmalıdır. Bu diğer iyonlar için de geçerlidir ve böbrekler H^+ atımının düzenlenmesinde bir anahtar rolü oynarlar. Ancak ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunun hassas bir şekilde kontrolü basitçe böbreklerden H^+ atılması olmayıp daha karmaşık işlemleri de kapsamaktadır. Hem ekstraselüler hem intraselüler sıvıda normal H^+ konsantrasyonunun korunması için gerekli olan, kan, hücreler ve akciğerlerin de katıldığı çok yönlü bir asit-baz tampon mekanizması da vardır.

Bu bölümde, farklı vücut sıvılarında asit-baz kontrol sistemlerinin temel birimlerinden biri olan H^+ iyon atımı ve reabsorbsiyonu, bikarbonat iyonları üretimi ve salgılanmasına özel önem verilerek, H^+ konsantrasyonunun düzenlenmesine yardımcı olan çeşitli mekanizmalar tartışılmaktadır.

Hidrojen İyon Konsantrasyonu Hassas Olarak Düzenlenmektedir

Vücuttaki tüm enzim sistemlerinin hemen hepsi H^+ konsantrasyonundan etkilendiklerinden, H^+ konsantrasyonunun hassas bir şekilde düzenlenmesi gereklidir. Zira hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler hemen hemen tüm hücreleri ve vücut fonksiyonlarını etkiler.

Diğer iyonlarla karşılaştırıldığında vücut sıvılarındaki H^+ konsantrasyonu düşük düzeyde tutulmaktadır. Örneğin, ekstraselüler sıvıdaki sodyum konsantrasyonu (142 mEq/litre) ortalama olarak sadece 0,00004 mEq/litre olan normal H^+ konsantrasyonundan 3,5 milyon kat kadar daha fazladır. Aynı şekilde önemli olarak ekstraselüler sıvıdaki hidrojen iyon konsantrasyonundaki normal değişimler sodyum iyon konsantrasyonundaki normal değişimlerin sadece milyonda biri kadardır. Bu nedenle H^+ düzenlenmesindeki hassasiyet hidrojenin çeşitli hücre fonksiyonları yönünden önemini vurgulamaktadır.

Asit ve Bazlar - Tanımları ve Anlamları

Bir hidrojen iyonu, bir hidrojen atomundan ayrılan tek bir serbest protondur. Hidrojen atomu içeren ve solüsyonlarda hidrojen iyonu veren moleküllere asitler denilmektedir. Örneğin, hidroklorik asit (HCl) su içinde iyonize olarak hidrojen iyonları (H^+) ve klorür iyonları ($C1^-$) oluştururlar. Benzer şekilde karbonik asit (H_2CO_3) suda iyonize olarak H^+ ve HCO_3^- oluşturur.

Baz, H^+ kabul eden bir iyon veya bir moleküldür. Örneğin, HCO_3^- bir bazdır, zira bir H^+ ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur. Benzer şekilde $HPO_4^=$ bir bazdır, çünkü bir H^+ alarak $H_2PO_4^-$ oluşturur. Vücuttaki proteinler de baz gibi fonksiyon yaparlar, zira proteinleri yapan bazı amino asitler net negatif yüke sahiptirler ve bunlar da kolayca H^+ alırlar. Alyuvarlardaki protein hemoglobin ve vücudun diğer hücrelerindeki proteinler vücut bazlarının en önemlileri arasındadırlar.

Baz ve *alkali* terimleri çoğunlukla aynı anlamda kullanılmaktadır. *Alkali* bir veya birden fazla alkali metal (sodyum, potasyum, lityum ve benzerleri) ile bir hidroksil iyonu (OH^-) gibi oldukça kuvvetli bir bazik iyonun birleşmesi sonucu

oluşan bir moleküldür. Bu moleküllerin bazik bölümleri solüsyondan H^+ almak için hızlı bir şekilde reaksiyona girerler ve dolayısıyla tipik baz kabul edilirler. Benzer nedenlerle "alkaloz" terimi vücut sıvılarında H^+ azalmasını ve tersine olarak *asidoz* da fazla hidrojen iyonu bulunmasını belirtmektedir.

Kuvvetli ve Zayıf Asitler ve Bazlar. Kuvvetli bir asit hızlı bir şekilde ayrılarak solüsyona özellikle fazla miktarda H^+ verendir. Buna bir örnek HCl'dir. Zayıf asitler iyonlarına ayrılmaya daha az meyillidirler ve bu nedenle daha az H^+ serbestlerler. Buna örnek ise H_2CO_3'dir. Kuvvetli bir baz, H^+ ile çabuk ve güçlü bir reaksiyona girerek bunlarla hızlı bir şekilde birleşendir. Tipik bir örnek H^+ ile reaksiyona girerek su (H_2O) oluşturulan OH^-dir. Tipik bir zayıf baz HCO_3^-'tır çünkü H^+ ile OH^-'e oranla daha zayıf bir şekilde bağlanır. Normal asit-baz düzenlenmesinde görev alan ekstraselüler sıvıdaki asit ve bazların çoğu zayıf asit ve bazlardır. Detaylı olarak incelediğimiz en önemlileri H_2CO_3 ve bikarbonat bazıdır.

Vücut Sıvılarının Normal Hidrojen İyon Konsantrasyonu ve pH Değeri ile Asidoz ve Alkalozda Oluşan Değişiklikler. Yukarıda belirtildiği gibi kan H^+ konsantrasyonu normalde kesin sınırlar içinde tutulur ve normal değer yaklaşık 0,00004 mEq/litre (40 nEq/litre) dir. Normal değişimler sadece yaklaşık 3 ile 5 nEq/litre arasında olur fakat aşırı durumlarda ölüme neden olmaksızın 10 nEq/litre düzeyine kadar düşer ve 160 nEq/litre kadar yükseğe de çıkabilir.

Hidrojen iyon konsantrasyonu normalde düşük düzeyde olduğundan ve bu küçük sayılar güçlük oluşturduğundan pH birimi kullanılarak H+ konsantrasyonunu logaritmik skalada belirtmek adet haline gelmiştir. pH, aşağıdaki formül kullanılarak gerçek H^+ konsantrasyonunu vermektedir (H^+ konsantrasyonu $[H^+]$ litrede eşdeğer olarak belirtilmektedir).

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

Örneğin normal $[H^+]$ 40 nEq/litredir (0,00000004 Eq/litre). Bu nedenle normal pH:

$$pH = -\log [0.00000004]$$
$$pH = 7,4$$

Bu formülden pH ile H^+ konsantrasyonunun ters orantılı olduğu görülmektedir. Bu nedenle düşük pH yüksek H^+ konsantrasyonu ve yüksek pH ise düşük H^+ konsantrasyonu anlamına gelir.

Arteryel kanda pH 7,4 venöz kan ve interstisyel sıvılarda ise dokulardan gelen ilave karbon dioksit (CO_2) ile oluşturulan H_2CO_3 nedeniyle pH yaklaşık 7,35 düzeyindedir (Tablo 30-1). Normal arteryel kan pH değeri 7,4 olduğundan pH bu değerin altına düştüğünde bir şahısta *asidoz* olduğu ve pH 7,4 üstüne çıktığında ise *alkaloz* olduğu kabul edilir. Bir insanın birkaç saatten fazla yaşayabileceği en düşük pH değeri yaklaşık 6,8 ve en yüksek sınır ise yaklaşık 8,0'dir.

Hücrelerin metabolizma sonucu asit, özellikle, H_2CO_3 üretmeleri nedeniyle intraselüler pH genellikle plazma pH değerinden hafifçe düşüktür. Hücre tipine bağlı olarak intraselüler sıvı pH değerinin 6,0 ile 7,4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Dokularda hipoksi ve dokulara yetersiz kan akımı asit birikimine neden olur ve intraselüler pH bu nedenle düşebilir.

TABLO 30-1

Vücut Sıvılarının pH ve H+ Konsantrasyonları

	H^+ konsantrasyonu (mEq/lt)	pH
Ekstraselüler sıvı		
Arteryel kan	$4,0 \times 10^{-5}$	7,40
Venöz kan	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
İnterstisyel sıvı	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
İntraselüler sıvı	1×10^{-3} ila 4×10^{-5}	6,0 ila 7,4
İdrar	3×10^{-2} ila 1×10^{-5}	4,5 ila 8,0
Mide HCl	160	0,8

Ekstraselüler sıvının asit-baz durumuna bağlı olarak idrar pH değeri 4,5-8,0 arasında değişebilir. İleride anlatıldığı gibi böbrekler değişen oranlarda asit veya baz atarak ekstraselüler sıvılardaki hidrojen iyon konsantrasyonundaki anormallikleri düzenlemede başlıca rolü oynamaktadır.

Asidik vücut sıvıları için en belirgin örnek, Bölüm 64'de anlatıldığı gibi, mide mukozasındaki oksintik (paryetal) hücrelerin mide içine salgıladığı HCl salgısıdır. Bu hücrelerdeki hidrojen iyon konsantrasyonu kanın hidrojen konsantrasyonundan 4 milyon kez daha fazla olup pH 0,8 düzeyindedir.

Bu bölümün ilerdeki kısımlarında ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonu anlatılmaktadır.

Hidrojen İyon Konsantrasyonundaki Değişimlere Karşı Savunma: Tamponlar, Akciğerler ve Böbrekler

Asidoz ve alkalozu önlemek için vücut sıvılarında H^+ konsantrasyonunu düzenleyen başlıca üç sistem vardır: (1) *vücut sıvılarının kimyasal asit-baz tampon sistemleri*, H^+ konsantrasyonunda aşırı değişimi engellemek için asit veya baz ile hızla birleşirler; (2) *solunum merkezi*, ekstraselüler sıvılardan CO_2'in uzaklaştırılmasını (ve böylece karbonik asidin) düzenler ve (3) *böbrekler*, asidoz veya alkaloz sırasında asit veya alkali idrar çıkarılmasını sağlayarak ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunu normale döndürür.

Hidrojen iyon konsantrasyonunda bir değişiklik olduğu zaman vücut sıvılarındaki *tampon sistemleri* bu değişikliği en düşük düzeyde tutmak için bir saniyeden kısa zamanda reaksiyona girerler. Tampon sistemler vücuttan H^+ atmaz veya onları vücutta artırmaz, fakat denge yeniden kuruluncaya kadar onları bağlı tutar.

İkinci savunma hattı olan *solunum sistemi* de vücutta CO_2ve böylece H_2CO_3'in azaltılmasını temin etmek için birkaç dakika içinde etkili olur.

Bu iki savunma hattı, vücuttan fazla asit veya baz atılmasını sağlayan ve yavaş devreye giren üçüncü savunma hattı olan *böbrekler* tepki gösterinceye kadar, H^+ konsantrasyonunun fazla değişmesini engeller. Böbrekler diğer iki savunma sistemine göre nispeten yavaş ve saatlerden günlere kadar uzayan sürede etkili olmalarına rağmen, asit-baz düzenleme sisteminin en güçlüsüdürler.

Vücut Sıvılarında Hidrojen İyonlarının Tamponlanması

Tampon, çift yönlü reaksiyonla H^+ bağlayan herhangi bir maddedir. Tamponlama reaksiyonunun genel formülü şu şekildedir;

$$\text{Tampon} + H^+ \rightleftharpoons H\ \text{Tampon}$$

Bu örnekte serbest bir H^+ tamponla bağlanarak zayıf bir asit (H tampon) oluşturur. Bu, ya çözünmeyen bir molekül olarak kalır veya tekrar ayrılarak Tampon ve H^+ oluşturur. H^+ konsantrasyonu arttığı zaman reaksiyon sağa doğru yönelir ve tampon mevcut olduğu sürece daha fazla H^+ tampona bağlanır. Tersine olarak H^+ konsantrasyonu azaldığı zaman reaksiyon sola doğru yönelir ve H^+ tampondan ayrılır. Bu şekilde H^+ konsantrasyonundaki değişiklikler en düşük düzeyde tutulur.

Vücutta hergün büyük miktarda asit oluştuğu ve vücut sıvılarında düşük H^+ konsantrasyonu bulunduğu göz önüne alındığında, vücut sıvı tamponlarının önemi hemen anlaşılır. Örneğin, hergün yaklaşık 80 miliekivalan hidrojen alınır veya metabolizma sonucu üretilirken, vücut sıvılarının H^+ konsantrasyonu normalde sadece 0,00004 mEq/litre'dir. Tamponlama olmasaydı, günlük alınan ve üretilen asit, vücut sıvı H^+ konsantrasyonunda çok büyük değişikliklere neden olacaktı.

Asit-baz tamponların etkileri, ekstraselüler sıvıda miktar olarak en önemlisi olan bikarbonat tampon sistemi incelenerek belki de en iyi şekilde açıklanabilir.

Bikarbonat Tampon Sistemi

Bikarbonat tampon sistemi, içinde iki madde bulunan bir solüsyondur: (1) zayıf bir asit, H_2CO_3 ve (2) $NaHCO_3$ gibi bir bikarbonat tuzu.

H_2CO_3 vücutta CO_2'in H_2O ile reaksiyonu sonucu oluşturulur:

$$CO_2 + H_2O \underset{\text{karbonik anhidraz}}{\rightleftharpoons} H_2CO_3$$

Bu reaksiyon yavaştır ve *karbonik anhidraz* enzimi olmazsa çok az miktarda H_2CO_3 oluşturulur. Bu enzim özellikle CO_2'nin serbest kaldığı akciğer alveollerinin duvarlarında çok miktarda mevcuttur, karbonik anhidraz keza CO_2'in H_2O ile reaksiyona girerek H_2CO_3 oluşturduğu böbrek tübülleri epitel hücrelerinde de bulunmaktadır.

H_2CO_3 zayıfça iyonize olarak az miktarda H^+ ve HCO_3^- oluşturur:

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Bu sistemin ikinci maddesi ekstraselüler sıvıda çoğunlukla sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) olarak görülen bikarbonat tuzlarıdır. $NaHCO_3$ neredeyse tamamen iyonize olarak aşağıdaki şekilde HCO_3^- ve Na^+ oluşturur:

$$NaHCO_3 \rightleftharpoons Na^+ + HCO_3^-$$

Şimdi tüm sistemi biraraya koyarsak şunu görürüz:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons \underbrace{H^+ + HCO_3^-}_{+\ Na^+}$$

H_2CO_3'ün zayıf olarak disosiye olması nedeniyle H^+ konsantrasyonu çok azdır.

Bikarbonat tampon solusyonuna HCl gibi kuvvetli asit ilave edildiğinde asitten oluşan ($HCl \longrightarrow H^+ + Cl$) hidrojen iyon konsantrasyonu artışı HCO_3^- tarafından tamponlanır.

$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

Sonuçta, daha fazla H_2CO_3 oluşturularak CO_2 ve H_2O üretiminin artmasına neden olur. Bu reaksiyonda kuvvetli asitteki (HCl) hidrojen iyonlarının HCO_3^- ile reaksiyona girerek çok zayıf bir asit olan H_2CO_3'i ve bunun da CO_2 ve H_2O'yu oluşturduğu görülmektedir. Fazla CO_2 solunumu güçlü bir şekilde uyarır ve bu da ekstraselüler sıvıdaki CO_2'in atılmasını sağlar.

Bikarbonat tampon solüsyonuna sodyum hidroksit (NaOH) gibi kuvvetli bir baz ilave edildiğinde ters yönde reaksiyonlar oluşur:

$$NaOH + H_2CO_3 \longrightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

Bu durumda NaOH'deki OH^- daha fazla HCO_3^- oluşturmak için H_2CO_3 ile birleşir. Böylece zayıf baz olan $NaHCO_3$ kuvvetli baz olan NaOH'in yerini alır. Aynı zamanda H_2CO_3 konsantrasyonu azalarak (NaOH ile reaksiyona girerek) ve yerine H_2O ile birleşerek daha fazla CO_2 oluşmasına neden olur.

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow \underbrace{H_2CO_3}_{+\ NaOH} \longrightarrow \uparrow \underbrace{HCO_3^- + H^+}_{+\ Na}$$

Böylece bunların net sonucu kan CO_2 düzeyinde bir azalma eğilimidir; fakat kanda CO_2 azalışı solunumu inhibe eder ve solunumla atılan CO_2 miktarı da azalır. Kandaki HCO_3^- artışı böbreklerde HCO_3^- atımının artması ile dengelenir.

Bikarbonat Tampon Sisteminin Nicel Dinamiği

H_2CO_3 dahil tüm asitler belli ölçüde iyonize olurlar. Kütlesel denge gözönüne alınırsa H^+ ve HCO_3^- konsantrasyonları H_2CO_3 konsantrasyonu ile orantılıdır.

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Herhangi bir asit için, asidin konsantrasyonu ile disosiye olan iyonlarının konsantrasyonu arasındaki ilişki *disosiasyon sabiti K'* olarak tanımlanır:

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \qquad (1)$$

Bu eşitlik, bir H_2CO_3 solusyonundaki serbest H^+ miktarının eşitliğini şu şekilde gösterir:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \qquad (2)$$

Disosiye olmamış H_2CO_3 konsantrasyonu solüsyon içinde ölçülemez çünkü hızla CO_2 ve H_2O veya H^+ ve HCO_3^- şeklinde disosiye olurlar. Bununla beraber kanda eriyen CO_2 miktarı, disosiye olmamış H_2CO_3 miktarı ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla eşitlik (2) yeniden şu şekilde yazılabilir.

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \qquad (3)$$

H_2CO_3 ve CO_2 arasındaki oran 1:400 olduğundan eşitlik (3) için disosiyasyon sabiti (K), eşitlik (2)'deki disosiyasyon sabitinin (K') sadece yaklaşık 1/400'ü kadardır.

Eşitlik (3) solüsyonda eriyen toplam CO_2 miktarı olarak yazılabilir. Bununla beraber birçok klinik laboratuvarı gerçek CO_2 miktarı yerine kan CO_2 basıncını (Pco_2) ölçmektedir. Ancak kandaki CO_2 miktarı, Pco_2 ile CO_2'in eriyebilme katsayısının çarpımının lineer bir fonksiyonudur; fizyolojik şartlarda, CO_2 eriyebilme katsayı vücut ısısında 0,03 mmol/mmHg olur. Bunun anlamı ölçülen her Pco_2 mmHg basıncı için kanda 0,03 milimol H_2CO_3 bulunmasıdır. Bu nedenle eşitlik (3) şu şekilde yeniden yazılabilir:

$$H^+ = K \times \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \qquad (4)$$

Henderson-Hasselbalch Eşitliği. Yukarıda anlatıldığı gibi H^+ konsantrasyonunu gerçek konsantrasyon yerine pH birimi ile ifade etmek daha yaygındır. Hatırlarsak pH şu şekilde tanımlanmaktadır, $pH = -\log H^+$.

Disosiyasyon sabiti de benzer şekilde belirtilebilir:

$$pK = -\log K$$

Böylece eşitlik (4)'teki H^+ konsantrasyonunu, eşitliğin negatif logaritmasını alarak, şu şekilde ifade edebiliriz,

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \qquad (5)$$

Bunun sonunda,

$$pH = pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \qquad (6)$$

Negatif logaritma ile işlem yapmak yerine, logaritma kuralını uygulayarak, logaritma değerini ters çevirmek ve son bölümdeki pay ve paydanın yerlerini değiştirmek şu eşitliği verir:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0{,}03 \times Pco_2)} \qquad (7)$$

Bikarbonat tampon sistemi için pH değeri 6.1 olduğundan eşitlik (7) şu şekilde yeniden yazılabilir.

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times Pco_2} \qquad (8)$$

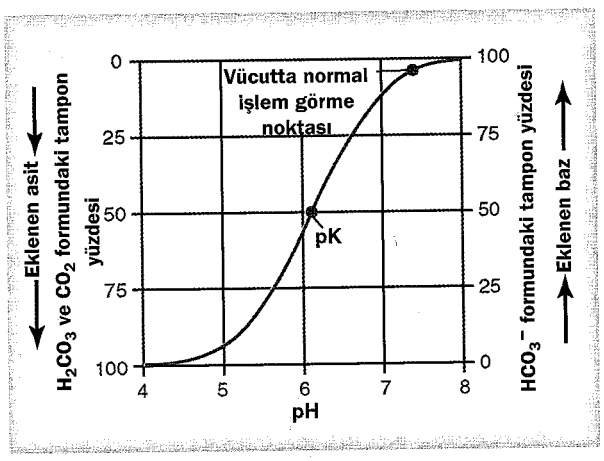
Eşitlik (8) Henderson-Hasselbach eşitliğidir ve bu eşitlik kullanılarak, bikarbonat iyonunun molar konsantrasyonu ve Pco_2 biliniyorsa bir sıvının pH değeri hesaplanabilir.

Henderson-Hasselbalch eşitliğinden bikarbonat iyon konsantrasyonundaki bir artışın pH artışına neden olduğu ve asit baz dengesini alkaloza doğru çektiği belirgindir. Pco_2 değerindeki bir artış pH azalışına neden olur ve asit-baz dengesini asidoza doğru çeker.

Henderson-Hasselbalch eşitliği normal pH düzenlenmesi ve ekstraselüler sıvıdaki asit-baz dengesini açıklamanın yanı sıra, ekstraselüler sıvı asit ve baz yapısının fizyolojik kontrolü hakkında da bilgi verir. Daha ileride anlatıldığı gibi, *bikarbonat konsantrasyonu temelde böbrekler tarafından düzenlenirken ekstraselüler sıvıdaki Pco_2 düzeyi de solunum hızı ile kontrol edilir.* Solunumun hızlandırılması ile akciğerler plazmadan daha fazla CO_2 uzaklaştırır, solunum yavaşlaması ile Pco_2 artar. Normal fizyolojik asit-baz homeostazı bu iki organın, akciğerler ve böbreklerin, koordineli çalışması ile sağlanır ve bu kontrol mekanizmalarından biri veya ikisi de çalışmadığında ekstraselüler sıvıdaki Pco_2 veya bikarbonat konsantrasyonu değişir ve asit-baz dengesi bozuklukları oluşur.

Asit-baz dengesi bozuklukları ekstraselüler sıvıdaki bikarbonat konsantrasyonunda oluşan bir değişiklik sonucu geliştiği zaman *metabolik* asit-baz bozukluğu olarak isimlendirilir. Bu nedenle bikarbonat konsantrasyonundaki bir azalma sonucu asidoz olduğunda *metabolik asidoz* olarak tanımlanırken, bikarbonat konsantrasyonundaki bir artış sonucu olan alkaloza ise *metabolik alkaloz* denilmektedir. Pco_2'de bir artış sonucu olan asidoza *solunumsal asidoz* denilirken, Pco_2'deki bir düşüş sonucu olan alkaloz da *solunumsal alkaloz* olarak tanımlanır.

Bikarbonat Tampon Sistemi Titrasyon Eğrisi. Ekstraselüler sıvıdaki HCO_3^- / CO_2 oranı değiştiğinde gelişen ekstraselüler sıvı pH değeri değişimleri Şekil 30 -1'de gösterilmektedir. Bu iki değer eşit olduğu zaman, eşitlik (8)'in sağ tarafı log 1 olur ve bu da sıfırdır. Bu nedenle tampon sistemin iki değeri eşit olduğunda solüsyonun pH değeri bikarbonat tampon sisteminin pK (6,1) değerinin aynısı olur. Sisteme baz ilave edildiğinde erimiş CO_2'in bir kısmı HCO_3^- 'e çevrilir ve bu da HCO_3^- / CO_2 oranının artmasına neden olarak Henderson-Hasselbalch eşitliğinden anlaşılacağı gibi pH'yı artırır. Asit



ŞEKİL 30-1

HCO_3^- ve CO_2 (veya H_2CO_3) şeklindeki tamponların yüzdeleri değiştiğinde ekstraselüler sıvıdaki pH'yı gösteren bikarbonat tampon sistemi için titrasyon eğrisi.

ilave edildiğinde HCO_3 ile tamponlanır ve sonra erimiş CO_2'e dönüştürülerek HCO_3^- / CO_2 oranı azaltılır ve ekstraselüler sıvıdaki pH'ı düşürülür.

"Tampon Gücü" Tampon Maddelerin Görece Konsantrasyonları ve Miktarları ile Belirlenir. Şekil 30-1'deki titrasyon eğrisinde birçok nokta bellidir. Birincisi tampon sistemdeki maddelerin herbiri (HCO_3^- ve CO_2) toplam konsantrasyonunun yüzde ellisini oluşturuyorsa sistemin pH'sı, pK ile aynı olur. İkinci olarak, tampon sistemin en etkili olduğu yer pH'nın sistem pK'sına yakın bulunduğu eğrinin orta noktasıdır. Bunun anlamı, sisteme giren herhangi bir miktardaki asit veya baz için pH değişiminin, pH'nın sistemin pK'sına yakın olması halinde, en düşük düzeyde oluşudur. Tampon sistem pK'nın her iki tarafında bile, 1,0 pH birimi, değişim için etkilidir. Bunun için bikarbonat tampon sistem pH 5,1'den 7,1 birime kadar değişmektedir. Bu sınırların ötesinde tamponlama gücü hızla azalır. Ve bütün CO_2'in tamamı HCO_3^-'ye çevrildiğinde veya bütün HCO_3^-'ın tamamı CO_2'e dönüştürüldüğü zaman tamponlama gücü tükenmiş olur.

Tamponların görece konsantrasyonlarına ek olarak, bir sistemdeki tamponun gücünü belirlemede tamponların mutlak konsantrasyonları da önemli bir faktördür. Tamponların konsantrasyonları düşük olduğunda solusyona çok az miktarlarda asit veya baz ilave edilmesi pH'yı belirgin şekilde değiştirir.

Bikarbonat Tampon Sistemi En Önemli Ekstraselüler Tampondur. Şekil 30-1'deki titrasyon eğrisine bakarak, bikarbonat tampon sisteminin güçlü olduğu iki nedenle tahmin edilemez: (1) Bikarbonat tampon sistemin pK değeri 6,1 iken ekstraselüler sıvı pH'sı yaklaşık 7,4 kadardır. Bunun anlamı HCO_3^- formundaki bikarbonat tampon sisteminin erimiş CO_2 formuna oranla yaklaşık 20 kat daha fazla olmasıdır. Bu nedenle, bu sistem, tamponlama eğrisinde eğimin düşük ve tamponlama gücünün zayıf olduğu bölümde etkili olmaktadır. (2) Bikarbonat sisteminin iki elemanının, CO_2 ve HCO_3^-'ın konsantrasyonları fazla değildir.

Bu özelliklere rağmen bikarbonat tampon sistemi vücuttaki en güçlü ekstraselüler tampon sistemidir. Bu belirgin çelişki genellikle tampon sistemin iki elemanı, HCO_3^- ve CO_2 düzeylerinin, aşağıda açıklandığı gibi sırasıyla böbrekler ve akciğerler tarafından düzenlenmesi nedeniyle olur. Bu düzenlemenin sonucu olarak ekstraselüler sıvının pH düzeyi, böbrekler tarafından HCO_3^- atılmasının veya sentezinin ve akciğerler tarafından da CO_2 atılma oranının düzenlenmesi ile hassas bir şekilde kontrol edilir.

Fosfat Tampon Sistemi

Fosfat tampon sistemi ekstraselüler sıvı tamponu olarak büyük bir öneme sahip olmamasına rağmen, böbrek tübüler sıvı ve intraselüler sıvıların tamponlanmasında başlıca rolü oynamaktadır.

Fosfat tampon sisteminin ana elemanları $H_2PO_4^-$ ve $HPO_4^=$ olmaktadır. HCl gibi kuvvetli bir asit bu iki madde karışımına ilave edildiğinde, $HPO_4^=$ bazı tarafından hidrojen alınır ve $H_2PO_4^-$ oluşturulur:

$$HCl + Na_2HPO_4 \longrightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$$

Bu reaksiyon sonucunda kuvvetli asit HCl, zayıf asit NaH_2PO_4 ile yer değiştirir ve pH'daki azalış en düşük düzeyde tutulur.

Tampon sisteme NaOH gibi kuvvetli bir baz girdiğinde OH^-, H_2PO_4 ile tamponlanır ve $HPO_4^=$ + H_2O oluşturur:

$$NaOH + NaH_2PO_4 \longrightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

Bu durumda, kuvvetli baz NaOH zayıf bir baz olan Na_2HPO_4 ile yer değiştirerek pH'daki artışın çok az düzeyde olması sağlanır.

Fosfat tampon sistemin pK değeri 6,8'dir ve bu değer vücut sıvılarının normal pH değeri olan 7,4'ten fazla farklı değildir; bu ise sistemin maksimuma yakın tamponlama gücünde çalışmasına imkan verir. Ancak ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonu düşüktür ve bikarbonat tampon konsantrasyonunun yaklaşık yüzde 8 kadarıdır. Bu nedenle ekstraselüler sıvıdaki fosfat sisteminin toplam tamponlama gücü, bikarbonat tampon sisteminden çok daha azdır.

Ekstraselüler sıvıdaki oldukça önemsiz rolünün aksine olarak *fosfat tampon sistemi özellikle böbreklerin tübüler sıvısında* iki nedenle çok önemlidir: (1) fosfat genellikle tübülerde yüksek konsantrasyona ulaşır ve böylece fosfat sisteminin tamponlama gücünü artırır ve (2) tübüler sıvı ekstraselüler sıvıdan belirgin şekilde düşük pH değerine sahip olduğundan tamponun işlem görme aralığını sistemin pK değerine (6,8) yakın bir değere getirir.

Fosfat tampon sistemi intraselüler sıvıların tamponlanmasında da önemlidir çünkü bu sıvılardaki fosfat konsantrasyonu ekstraselüler sıvılardakinden birkaç kat daha fazladır. Ayrıca intraselüler sıvıların pH değerleri de ekstraselüler sıvılarınkinden düşük olduğundan, ekstraselüler sıvılara oranla fosfat tampon sisteminin pK değerine genellikle daha yakın olur.

Proteinler: Önemli İntraselüler Tamponlar

Proteinler özellikle hücreler içindeki yüksek konsantrasyonları nedeniyle vücutta en fazla bulunan tamponlar arasındadır.

Hücrelerin pH'sı ekstraselüler sıvınınkinden hafifçe düşük olmasına rağmen yine de ekstraselüler sıvı pH değişimleri ile orantılı olarak değişirler. Hücre membranında az miktarda H^+ ve HCO_3^- difüzyonu vardır ancak eritrositlerdeki hızlı geçiş ve dengelenme dışında hücre içinde bu iyonların ekstraselüler sıvı ile dengelenmesi birkaç saati almaktadır. Bununla beraber CO_2 bütün hücre membranlarından kolayca geçebilmektedir. *Bikarbonat tampon sisteminin elemanlarının bu difüzyonu, ekstraselüler pH düzeyinde değişimler olduğu zaman intraselüler sıvıların pH'sının değişmesine neden olur.* Bu nedenle hücreler içindeki tampon sistemler ekstraselüler sıvıların pH değişimlerini de engeller ancak maksimum olarak etkin olabilmeleri için birkaç saat gereklidir.

Eritrositlerde hemoglobin en önemli tampondur:

$$H^+ + Hb \rightleftharpoons HHb$$

Deneysel çalışmalar vücut sıvılarındaki toplam kimyasal tamponlamanın yüzde 60-70 kadarının hücreler içinde olduğunu göstermektedir ve bunun büyük çoğunluğu da intraselüler proteinlerden kaynaklanmaktadır. Ancak eritrositler hariç, H^+ ve HCO_3^-'ın hücre membranlarından yavaş geçişi, intraselüler proteinlerin ekstraselüler asit-baz anormalliklerini tamponlamadaki maksimum etkilerini birkaç saat geciktirir.

Hücreler içindeki protein konsantrasyonunun *yüksekliği yanında* tamponlama güçlerine katkı sağlayan diğer bir faktör de bu protein sistemlerindeki pK değerinin 7,4 değerine oldukça yakın olmasıdır.

İzohidrik Kural: Ortak Bir Solüsyondaki Tüm Tamponlar Aynı Hidrojen İyon Konsantrasyonu ile Dengededir

Vücut sıvılarındaki tampon sistemlerini bireysel olarak etki yapıyormuş gibi inceliyoruz. Ancak H^+ tüm sistemlerde reaksiyonlara ortak olduğundan tümü birlikte çalışır. Bu nedenle ekstraselüler sıvıda H^+ konsantrasyonunda bir değişiklik olduğu zaman tampon sistemlerin dengesi aynı zamanda değişir. Bu işleme *izohidrik kural* denir ve aşağıdaki formülle gösterilir:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

K_1, K_2 ve K_3 sırasıyla HA_1, HA_2, HA_3 olarak gösterilmiş üç asidin disosiyasyon sabitleridir; A_1, A_2, A_3 ise üç tampon sistemde bazları oluşturan serbest negatif iyonların konsantrasyonlarıdır.

Bu kuralın anlamı şudur: tampon sistemlerin birini değiştiren herhangi bir durum diğerlerinin tümünün de dengesini değiştirir; zira tampon sistemler gerçekte birbirleri arasında H^+ alıp vererek tamponlama yaparlar.

Asit-Baz Dengesinde Solunumsal Düzenleme

Asit-baz bozukluklarında ikinci savunma hattı akciğerler tarafından ekstraselüler sıvı CO_2 konsantrasyonunun kontrolüdür. Ventilasyondaki artış ekstraselüler sıvıdan CO_2 atılmasını sağlar ve etkili bir şekilde H^+ konsantrasyonunu azaltır. Tersine olarak da, ventilasyonun azalışı CO_2 düzeyini yükseltir ve böylece ekstraselüler sıvıda H^+ konsantrasyonunu artırır.

CO_2'in Akciğerler Yoluyla Uzaklaştırılması Metabolik CO_2 Oluşumunu Dengeler

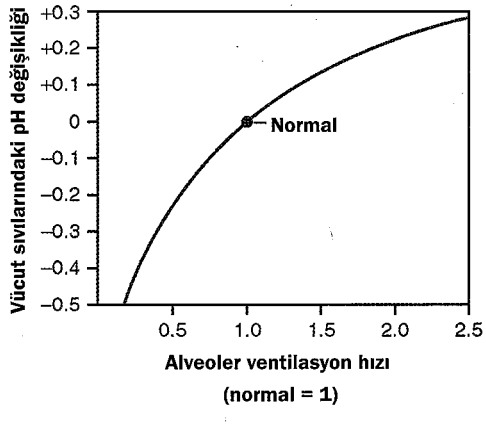
CO_2 hücre içi metabolik işlemlerle vücutta sürekli olarak oluşturulmaktadır. Oluşturulduktan sonra hücrelerden interstisyel sıvı ve kana difüze olur ve kanla akciğerlere taşınır, oradan alveollere difüze olur ve sonra pulmoner ventilasyon ile atmosfere atılır. Ekstraselüler sıvılarda erimiş halde yaklaşık 1,2 mol/litre CO_2 bulunur ve bu da P_{CO_2} olarak 40 mm Hg'ya eşittir.

Eğer metabolik olarak CO_2 oluşum hızı artarsa, ekstraselüler sıvı P_{CO_2} düzeyi de benzer şekilde artar. Bunun aksine olarak, azalan metabolik hız P_{CO_2} düzeyini düşürür. Eğer pulmoner ventilasyon hızı artarsa akciğerlerden fazla CO_2 atılır ve ekstraselüler sıvı P_{CO_2} düzeyi düşer. Bu nedenle pulmoner ventilasyonda veya dokularda CO_2 oluşum hızındaki değişimler ekstraselüler sıvı P_{CO_2} düzeyini de değiştirir.

Artan Alveoler Ventilasyon, Ekstraselüler Sıvı Hidrojen İyon Konsantrasyonunu Azaltır ve pH'yı Yükseltir

Eğer metabolik CO_2 oluşumu sabit kalırsa, ekstraselüler sıvıdaki P_{CO_2} düzeyini etkileyen yegane faktör alveoler ventilasyon hızıdır. Alveoler ventilasyon ne kadar yüksek olursa P_{CO_2} o kadar düşer ve tersine olarak alveoler ventilasyon hızı ne kadar düşerse P_{CO_2} o kadar yüksek olur. Daha önce tartışıldığı gibi, CO_2 konsantrasyonu arttığı zaman H_2CO_3 konsantrasyonu ve H^+ konsantrasyonu da artarak ekstraselüler sıvı pH düzeyini düşürürler.

Şekil 30-2 alveoler ventilasyon hızının azalması veya artması sonucunda kanda oluşan yaklaşık pH değişimlerini göstermektedir. Alveoler ventilasyonun normalin iki misline çıkmasının ekstraselüler sıvı pH değerini yaklaşık 0,23 kadar artırmasına dikkat ediniz. Normal alveoler ventilasyon varlığında, vücut sıvıları pH'sı 7,40 ise, ventilasyon hızını iki misli artırmak pH'ı yaklaşık 7,63'e çıkarır. Tersine olarak da, alveoler ventilas-



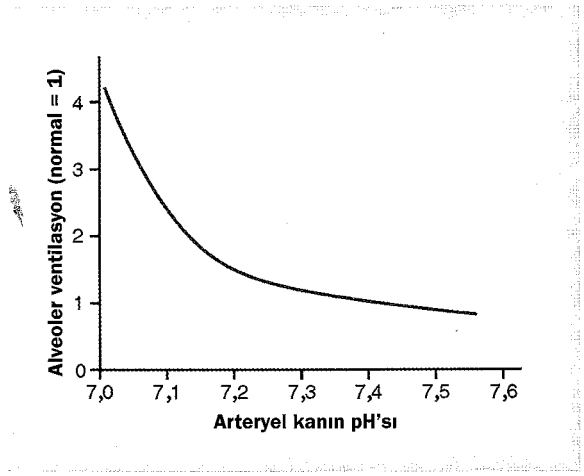
ŞEKİL 30-2

Alveoler ventilasyon hızının artması veya azalmasının neden olduğu ekstraselüler sıvıdaki pH değişimlerinin normalin katları şeklinde gösterilmesi.

yonun normalin dörtte birine inmesi pH'yı 0,45 azaltır. Eğer normal ventilasyonda pH 7,4 ise ventilasyonun normalin dörtte birine inmesi pH'yı 6,95'e indirir. Alveoler ventilasyon hızı belirgin bir şekilde normalin 15 katı kadar yüksek değere çıkabildiğinden, vücut sıvıları pH düzeyinin solunum sistemi tarafından ne kadar değiştirilebileceği anlaşılabilir.

Artan Hidrojen İyon Konsantrasyonu Alveoler Ventilasyonu Uyarır

Sadece alveoler ventilasyon hızı vücut sıvılarındaki P_{CO_2} düzeyini değiştirerek H^+ konsantrasyonunu etkilemez, H^+ konsantrasyonu da alveoler ventilasyon hızını etkiler. Şekil 30-3 alveoler ventilasyon hızının normalin 4-5 katına çıkmasının pH değerinin normal değer olan 7,4'ten vücut için kuvvetli asit değer olan 7,0'ye azalışını göstermektedir. Tersine olarak plazma pH değeri 7,4 üstüne çıkarsa, bu ventilasyon hızında azalışa neden olur. Grafikten görüleceği gibi birim pH değişimi başına ventilasyon hızındaki değişim, düşük pH düzeylerinde (artan H^+ konsantrasyonunda) yüksek pH düzeylerine oranla daha fazladır. Bunun nedeni pH düzeyindeki artışa (azalan H^+ konsantrasyonu) bağlı olarak alveoler ventilasyon hızı azaldığında, kana geçen oksijen miktarı azalır ve kandaki oksijen parsiyel basıncı da (PO_2) azalır ve bu ise ventilasyon hızını uyarır. Bu nedenle pH düzeyindeki bir artışa yanıt olarak gelişen solunumsal düzenleme pH düzeyindeki belirgin bir azalışta olduğu kadar etkili değildir.



ŞEKİL 30-3

Kan pH düzeyinin alveoler ventilasyon hızına etkisi.

Hidrojen İyon Konsantrasyonunun Solunum Sistemi ile Geribildirim Kontrolü. Artan H^+ konsantrasyonu solunumu uyardığı ve bunun karşılığında artan alveoler ventilasyon H^+ konsantrasyonunu azalttığı için, solunum sistemi H^+ konsantrasyonunun kontrolünde tipik bir negatif geribildirim kontrol mekanizması olarak görev alır:

$$\uparrow [H] \rightarrow \uparrow \text{Alveoler ventilasyon} \rightarrow \downarrow P_{CO_2} \rightarrow \downarrow [H]$$

Yani, H^+ konsantrasyonu ne zaman normalin üzerine çıkarsa solunum sistemi uyarılır ve alveoler ventilasyon artar. Bu, ekstraselüler sıvılardaki PCO_2 düzeyini düşürür ve H^+ konsantrasyonunu azaltarak normale getirir. Tersine olarak eğer H^+ konsantrasyonu normalin altına düşerse solunum sistemi depresé olur, alveoler ventilasyon azalır ve H^+ konsantrasyonu normal düzeyine çıkar.

Hidrojen İyon Konsantrasyonunda Solunumsal Kontrolün Etkinliği. Solunum sistemi dışında bazı bozukluklar pH düzeyini değiştirdiği zaman, solunumsal kontrol hidrojen iyon konsantrasyonunu tam olarak normale getiremez. Normalde H^+ konsantrasyonunun kontrolü için solunum sistemi yüzde 50-75 arasında bir etkinliğe sahiptir ve bu da 1'e 3 bir *geribildirim kazanca* neden olmaktadır. Eğer H+ konsantrasyonu ekstraselüler sıvıya asit ilavesiyle aniden artarsa ve pH 7,4'ten 7,0'ye düşerse solunum sistemi pH değerini yaklaşık 7,2 veya 7,3'e getirir. Bu yanıt 3-12 dakika içinde gerçekleşir.

Solunum Sisteminin Tamponlama Gücü. *Asit-baz dengesinin solunumla düzenlenmesi fizyolojik tipte bir tampon sistemdir*, çünkü yavaş tepki gösterip dengesizliği düzelten böbrekler etki edinceye kadar H^+ konsantrasyonunun çok fazla değişmesini önlemek için hızlı bir şekilde dengeyi korur. Genel olarak solunum sisteminin tüm tamponlama kapasitesi ekstraselüler sıvıdaki diğer kimyasal tamponların birleşiminden 1-2 kat kadar daha büyüktür. Yani bu mekanizma ile kimyasal tamponların tamponlandığının bir veya iki katı kadar asit veya baz tamponlanır.

Akciğer Fonksiyonlarında Bozukluk Solunumsal Asidoza Yol Açabilir. Şimdiye kadar *normal* solunumsal mekanizmanın H^+ konsantrasyonundaki tamponlama değişiklikleri üzerindeki rolü incelendi. Bununla beraber *solunumdaki anormallikler* de H^+ konsantrasyonunda değişimlere neden olabilir. Örneğin, şiddetli amfizem gibi bir akciğer fonksiyon bozukluğu, akciğerlerin CO_2'i uzaklaştırma yeteneğini azaltır ve bu da ekstraselüler sıvıda CO_2 birikimine ve *solunumsal asidoza* doğru bir eğilime neden olur. Keza metabolik asidoza tepki yeteneği de bozulmuştur. Çünkü artan ventilasyon etkisiyle P_{CO_2}'deki normalde gözlenen kompansatuvar azalma da bozulmuştur. Bu durumlarda böbrekler, ekstraselüler sıvıda başlangıçta oluşan kimyasal tamponlama sonrasında pH'yı normale döndüren yegane fizyolojik mekanizma olarak kalırlar.

Asit-Baz Dengesinin Böbrekler Tarafından Kontrolü

Böbrekler asidik veya bazik idrar atılmasını sağlayarak asit-baz dengesini kontrol ederler. Asidik idrar ekstraselüler sıvıdaki asit miktarını azaltırken, bazik idrar çıkarılması ekstraselüler sıvıdan baz atılmasını sağlar.

Böbreklerin asidik veya bazik idrar atmasını sağlayan mekanizma şu şekildedir: Tübüllere çok miktarda HCO_3^- filtre edilir ve eğer bu idrarla atılırsa kandan baz uzaklaştırılmış olur. Diğer taraftan tübüler lümene tübüler epitel hücreleri tarafından çok miktarda H^+ salgılanır ve böylece kandan asit uzaklaştırılmış olur. Eğer filtre edilen HCO_3^-'den daha fazla H^+ salgılanırsa ekstraselüler sıvılardan asit kaybı oluşur. Tersine olarak da, salgılanan H^+'den daha fazla HCO_3^- filtre edilirse baz kaybı olacaktır.

Daha önce açıklandığı gibi, genellikle proteinlerin metabolizmasından olmak üzere vücut hergün yaklaşık 80 miliekivalan uçucu olmayan asitler oluşturur. Bu asitlere *uçucu olmayan asitler* denilir, çünkü bunlar H_2CO_3 değillerdir ve dolayısıyla akciğerlerden atılamazlar. Bu asitlerin vücuttan uzaklaştırılması için başlıca mekanizma böbrekler ile atılmadır. Böbrekler ayrıca idrarla bikarbonat kaybını da önlemelidir ve bu görev nicel olarak uçucu olmayan asitlerin atılmasından daha önemlidir. Hergün böbrekler normal şartlarda 4320 miliekivalan bikarbonat filtre ederler (180 litre/gün x 24 mEq/litre) ve bunun hemen hemen tamamı tübüllerden geriemilir ve böylece ekstraselüler sıvıların primer tampon sisteminin korunması sağlanır.

Daha sonra açıklanacağı gibi, hem bikarbonat geriemilimi hem de H^+ atımı tübüllerden H^+ sekresyonu işlemi ile gerçekleştirilir. Zira HCO_3^- geri emilmeden önce H_2CO_3 oluşturmak üzere salgılanan bir H^+ ile reaksiyona girmek zorundadır. Filtre edilen bikarbonatın geri emilimi için hergün 4320 miliekivalan H^+ salgılanmalıdır. Ayrıca hergün üretilen uçucu olmayan asitlerin vücuttan atılması için ilave bir 80 miliekivalan H^+ sekresyonu da gerekir ve hergün tübüler sıvıya salgılanan toplam 4400 miliekivalan H^+'i oluşturur.

Ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunda bir azalma olduğu zaman (alkaloz) böbrekler filtre edilen bikarbonatın tamamını geri almazlar ve böylece bikarbonat atımı artar. Bikarbonat iyonları normalde ekstraselüler sıvıdaki hidrojeni tamponladığından, bu bikarbonat kaybı ekstraselüler sıvıya H^+ eklenmesiyle aynıdır. Bu nedenle, alkalozda HCO_3^- atılması ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunu normale getirir.

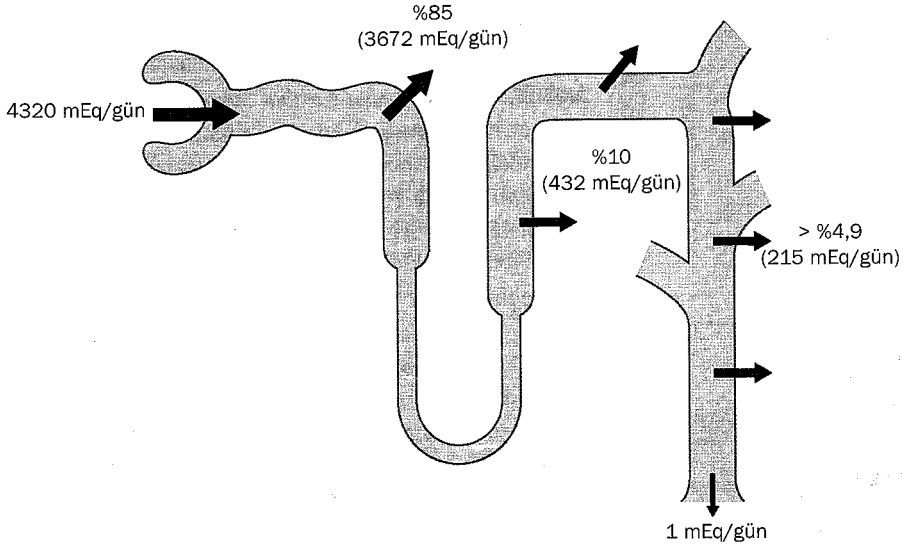
Asidozda böbrekler idrara bikarbonat salgılamazlar, fakat filtre edilen bikarbonatın tümünü geri alır ve yeni bikarbonat oluşturarak ekstraselüler sıvıya verirler. Bu işlem ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunu normale döndürür.

Sonuç olarak, *böbrekler üç temel mekanizma ile ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunu düzenler: (1) H^+ salgılanması, (2) filtre edilen HCO_3^-'ın geriemilimi ve (3) yeni HCO_3^- üretimi.* Bu işlemlerin tümü sonraki birkaç bölümde açıklandığı gibi, aynı temel mekanizmalar ile gerçekleştirilir.

Böbrek Tübüllerinden Hidrojen İyonlarının Salgılanması ve Bikarbonat İyonlarının Geriemilimi

Hidrojen iyon salgılanması ve bikarbonat geri emilimi Henle kıvrımının inen ve çıkan ince kolu hariç tübüllerin hemen hemen tüm bölümlerinde oluşur. Şekil 30-4 tübüllerde bikarbonat geri emilimini özetlemektedir. Geri emilen her bikarbonat iyonu için bir H^+ salgılanması gerektiği unutulmamalıdır.

Bikarbonat geri emiliminin (ve H^+ salgılanmasının) yaklaşık yüzde 80-90 kadarı proksimal tübüllerde oluşur ve distal tübüller ile toplayıcı kanallara sadece az miktarda bikarbonat geçer. Henle'nin kalın çıkan ko-



ŞEKİL 30-4

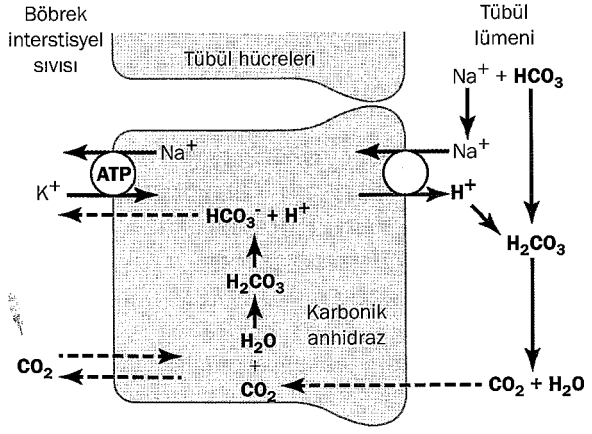
Bikarbonatın böbrek tübüllerinin farklı segmentlerinde geri emilimi. Normal şartlarda her gün çeşitli tübüler segmentlerde filtre edilen bikarbonat yükünün yüzdeleri ve geriemilen miliekivalan miktarları da gösterilmektedir.

lunda, filtre edilen bikarbonatın bir yüzde 10 kadarı daha geri emilir ve kalan kısmının geriemilimi ise distal tübül ve toplayıcı kanallarda olur. Daha önce açıklandığı gibi bikarbonatın geriemilim mekanizması tübüler H^+ salgılanması işlemini de kapsamaktadır. Fakat bu işlemde farklı tübüler segmentler görev aldığından bazı farklılıklar vardır.

Hidrojen İyonları Tübüllerin Başlangıç Bölümlerinde Sekonder Aktif Transport ile Salgılanır

Proksimal tübüllerin, Henle'nin çıkan kolunun kalın parçasının ve distal tübüllerin epitel hücreleri Şekil 30-5'te görüldüğü gibi sodyum-hidrojen karşılıklı değişimi ile tübüler sıvı içine H^+ salgılarlar. Bu H^+'in sekonder aktif salgılanması sodyum-hidrojen karşılıklı değişim proteini vasıtasıyla Na^+'un luminal membrandan hücre içine geçişi ile birlikte olur ve konsantrasyon gradyanına karşı H^+ salgılanması için gerekli enerji Na^+'u hücre içine çeken sodyum gradyanından sağlanır. Bu gradyan bazolateral membrandaki sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (ATPaz) pompası ile oluşur. Bikarbonatın yüzde 90'ından fazlası bu şekilde geri alınırken tübüllerden hergün yaklaşık 3900 miliekivalan H^+ salgılanması gerekir. Bununla beraber bu mekanizma tübül sıvısında çok yüksek H^+ konsantrasyonu oluşturmaz; tübüler sıvı ancak tübüler sistemin son bölümlerinde çok asidik hale gelir.

Şekil 30-5 H^+ salgılanması işleminin nasıl bikarbonat geri emilimini gerçekleştirdiğini göstermektedir.



ŞEKİL 30-5

(1) Böbrek tübülleri içine hidrojen iyonlarının aktif salgılanması, (2) karbondioksit ve suyu oluşturmak amacıyla disosiye olan karbonik asidi meydana getirmek için hidrojen iyonları ile birleşen bikarbonatın tübüler geriemilimi ve (3) salgılanan hidrojen iyonlarının karşılıklı değişiminde sodyum iyonlarının geriemilimi şeklinde basamaklandırılmış hücresel mekanizmalar. Bu mekanizma ile hidrojen iyonu salgılanması proksimal tübüller, Henle'nin kalın çıkan kolu ve distal tübüllerin ilk bölümlerinde görülür.

Salgılanma işlemi CO_2'nin tübüler hücrelere difüzyonu veya tübüler epitel hücrelerdeki metabolizma ile başlar. CO_2 *karbonik anhidraz* enzimi etkisiyle H_2O ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve bu da HCO_3^- ve H^+'e disosiye olur. Hidrojen iyonları hücreden tübüler lümene sodyum-hidrojen karşılıklı değişimi ile salgılanır. Bu işlemde Na^+ tübülün lümeninden hücre içine doğru hareket eder ve önce hücre membranının lümen tarafındaki kenarında taşıyıcı bir protein ile bağlanır; aynı zamanda hücre içinde bir H^+ de aynı taşıyıcı proteine bağlanır. Na^+ düşük konsantrasyon gradyanına karşı hücre içine bazolateral membrandaki sodyum-potasyum ATPaz pompası yardımıyla girer. Hücre içine doğru olan Na^+ gradyanı, aksi istikamette hücre içinden tübüler lümene doğru H^+ geçişi için enerji sağlar.

Hücre içinde oluşturulan HCO_3^- (H^+, H_2CO_3'ten disosiye olduğu zaman) bazolateral membrandan geçerek düşük konsantrasyona doğru renal interstisyel sıvıya ve peritübüler kapiller kana ulaşır. Bunun net sonucu ise tübüler lümene salgılanan her bir H^+ için bir HCO_3^-'ın kana geçmesidir.

Filtre Edilen Bikarbonat İyonları Tübüllerdeki Hidrojen İyonları ile Etkileşim Sonucu Geriemilirler

Bikarbonat iyonları renal tübüler hücrelerin lümen tarafındaki membranlarından kolayca geçemezler; bu nedenle glomerülde filtre edilen HCO_3^- doğrudan geriemilemez. Bunun yerine HCO_3^- özel bir işlem ile geriemilir, bu işlemde önce H^+ ile birleşerek H_2CO_3 oluştururlar ve bu da sonunda Şekil 30-5'te görüldüğü gibi CO_2 ve H_2O'ya ayrılır.

Bikarbonat iyonlarının bu reabsorbsiyonu glomerülde filtre edilen HCO_3^- ve tübüler hücreler tarafından salgılanan H^+ arasında tübüllerde bir reaksiyon tarafından başlatılır. Oluşturulan H_2CO_3 daha sonra CO_2 ve H_2O'ya disosiye olur. CO_2 tübüler membrandan kolaylıkla geçebilir; bu nedenle hızla tübüler hücreye difüze olarak orada karbonik anhidraz etkisi altında H_2O ile birleşir ve yeni bir H_2CO_3 molekülü oluşturur. Bu oluşan H_2CO_3 disosiye olarak HCO_3^- ve H^+ oluşturur ve oluşan HCO_3^- bazolateral membrandan interstisyel sıvıya difüze olur ve oradan peritübüler kapiller kana geçer.

Bu nedenle tübüler epitel hücrelerde bir H^+ oluşturulduğu zaman bir HCO_3^- de oluşturulur ve kana geçirilir. Tübüllere filtre edilen bikarbonat iyonları ile ekstraselüler sıvıya geçen HCO_3^- gerçekte aynı olmadığı halde, bu reaksiyonların net etkisi, tübüllerden HCO_3^- "reabsorpsiyonu"dur. Filtre edilen HCO_3^- reabsorpsiyonu, salgılanan H+ ile filtre edilen HCO_3^- bağlandığı için net H^+ salgılanması ile sonlanmaz ve bu nedenle atılmaz.

Bikarbonat İyonları Tübüllerde Hidrojen İyonlarına Karşı Titre Edilmektedir. Normal şartlar altında tübüler H^+ salgılanma miktarı yaklaşık 4400 mEq/gün ve HCO_3^- filtrasyonu 4320 mEq/gün kadardır. Yani, tübüllere giren bu iki iyonun miktarı hemen hemen eşittir ve birbiri ile birleşerek CO_2 ve H_2O oluştururlar. Bu nedenle tübüllerde HCO_3^- ve H^+ normalde birbirini "titre" ettikleri söylenmektedir.

İdrarla atılacak H^+'in genellikle tübüllerde hafif bir fazlalığı olması nedeniyle, titrasyon işlemi tam değildir. Bu fazla H^+ (yaklaşık 80 mEq/gün) vücutta metabolizma tarafından üretilen uçucu olmayan asitlerin atılmasıdır. Aşağıda açıklandığı gibi, bu H^+ çoğu serbest H^+ olarak değil, daha çok diğer idrar tamponları, özellikle fosfat ve amonyak ile birlikte atılırlar.

Metabolik alkalozda olduğu gibi idrarda H^+'den daha fazla HCO_3^- varsa, fazla HCO_3^-'a geriemilemez ve bu şekilde fazla HCO_3^- tübüllerde bırakılarak sonuçta idrarla atılır ve bu işlem metabolik alkalozun düzeltilmesine yardım eder.

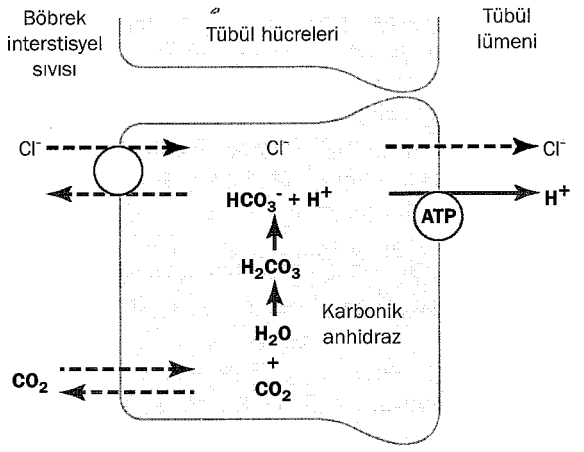
Asidozda, HCO_3^-'a oranla daha fazla H^+ vardır, bu durum bikarbonatın tamamının reabsorpsiyonuna neden olur ve fazla H^+ ise idrarla atılır. Bu fazla H^+ tübüllerde fosfat ve amonyak tarafından tamponlanır ve sonuçta tuz olarak atılırlar. Bu şekilde böbreklerin asidoz veya alkalozu düzeltmedeki temel mekanizması HCO_3^-'a karşı H^+'in tam olmayan bir şekilde titrasyonudur ve bu ikisinden birini idrara geçirilerek ekstraselüler sıvıdan uzaklaştırılmış olur.

Distal Tübüllerin Son Bölümleri ve Toplayıcı Kanallardaki İnterkale Hücrelerde Hidrojen İyonlarının Primer Aktif Sekresyonu

Distal tübüllerin son kısımlarından başlayıp tübüler sistemin kalan kısmında devam ederek tübüler epitel hücreleri başlıca *primer aktif* transport ile H^+ salgılarlar. Bu taşınmanın özellikleri proksimal tübül ve Henle kıvrımında olduğundan farklıdır.

Primer aktif H^+ sekresyonunun mekanizması Şekil 30-6'da gösterilmektedir. Bu işlem tübüler hücrelerin lümen tarafındaki membranlarında H^+'nın, özgül bir protein, hidrojen-taşıyan bir ATPaz tarafından doğrudan taşınması şeklinde oluşur. H^+'nın pompalanması için gerekli enerji ATP'nin adenozin difosfata parçalanmasından elde edilir.

Hidrojen iyonlarının primer aktif sekresyonu distal tübüllerin son kısımları ve toplayıcı kanallardaki *interkale hücreler* denen özel hücrelerde oluşur. Bu hücrelerde hidrojen sekresyonu iki adımda gerçekleşir: (1) bu hücrelerdeki erimiş CO_2, H_2O ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve (2) H_2CO_3 daha sonra, kana geri emilen HCO_3^-'na ve hidrojen ATPaz mekanizması ile tübüllere salgılanan H^+'na ayrılır. Proksimal tübüllerdeki işlemlere benzer şekilde, salgılanan her H^+ için bir HCO_3^- geri emilir. Temel farklılık, nefronun ilk bölümlerindeki gibi karşılıklı değişim işlemi ile değil H^+'nın lümen tarafındaki membrandan aktif H^+ pompası ile geçişidir.



ŞEKİL 30-6

Distal tübüllerin son bölümü ve toplayıcı kanalların interkale epitel hücrelerinin lümen tarafındaki membranlarında hidrojen iyonlarının aktif transportu. Salgılanan her bir hidrojen iyonu için bir bikarbonat iyonunun absorbe edildiği ve bir klor iyonunun hidrojen iyonu ile birlikte pasif olarak sekresyona uğradığı görülmektedir. Bu mekanizma ile hidrojen iyon sekresyonu, distal tübüllerin son kısımları ile toplayıcı kanallardaki interkale hücrelerde oluşmaktadır.

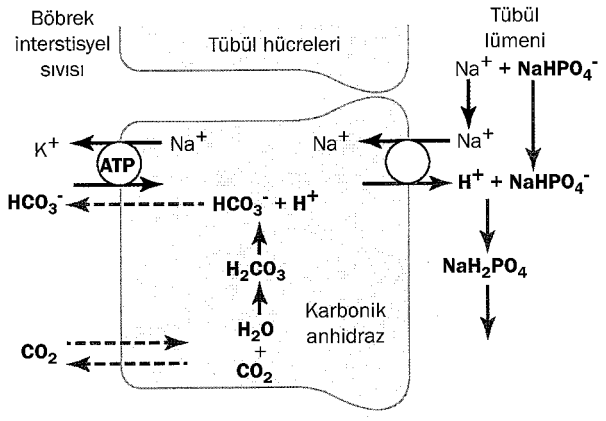
Distal tübüllerin son kısımları ile toplayıcı kanallardaki H^+ sekresyonunun, salgılanan H^+'in sadece yüzde 5 kadarını oluşturmasına rağmen, bu mekanizma en üst derecede asidik bir idrar oluşumu için önemlidir. Proksimal tübüllerde *büyük miktarlarda* H^+ sekresyonuna rağmen H^+ konsantrasyonu nefronun bu bölümünde sadece üç veya dört kat artırılabilir ve tübüler sıvı pH'sı sadece 6,7'ye kadar düşürülebilir. Diğer taraftan H^+ konsantrasyonu toplayıcı kanallarda 900 kata kadar artırılabilir. Bu işlem, tübüler sıvı pH değerini normal böbreklerde oluşabilecek en düşük pH olan yaklaşık 4,5'a düşürür.

Fazla Hidrojen İyonlarının Tübüllerde Fosfat ve Amonyak Tamponları ile Birleşmesi—Yeni Bikarbonat İyonlarının Oluşumu İçin Bir Mekanizma

Tübüler sıvıya filtre edilen bikarbonattan daha fazla olarak H^+ salgılandığında, H^+'nin sadece ufak bir bölümü idrarda iyon formunda (H^+) atılabilir. Bunun nedeni, idrarın en düşük pH değeri yaklaşık 4,5 kadar olup bu da H^+ konsantrasyonu olarak $10^{-4,5}$ mEq/litre'ye veya 0,03 mEq/litre'ye eşittir. Bu nedenle oluşturulan her litre idrar ile en çok yaklaşık sadece 0,03 miliekivalan serbest H^+ atılabilir. Eğer H^+ solüsyonda serbest olarak kalsaydı, metabolizma sonucu hergün oluşturulan 80 miliekivalan uçucu olmayan asidin atılması için yaklaşık 2667 litre idrar çıkarılması gerekirdi.

İdrarla büyük miktarlarda H^+ atımı (bazen 500 mEq/gün kadar yüksek) genelde tübüler sıvıda H^+'nın tamponlarla birleşimi sonucu gerçekleştirilir. En önemli tamponlar fosfat tamponu ve amonyak tamponudur. Daha az öneme sahip ürat ve sitrat gibi daha zayıf tampon sistemler de vardır.

Hidrojen iyonları tübüler sıvıda HCO_3^- ile titre edildiğinde, yukarıda açıklandığı gibi salgılanan her H^+ için, bu bir HCO_3^- geriemilimi ile sonuçlanır. Fakat idrarda fazla H^+ varsa bunlar HCO_3^- dışındaki diğer tamponlarla birleşir ve kana girebilen yeni HCO_3^- üretimi ile işlem sonuçlanır. Bu nedenle, ekstraselüler sıvıda fazla H^+ olduğu zaman böbrekler sadece filtre edilen HCO_3^-'ın geriemilimini değil, onun yanında yeni HCO_3^- üretimini de yaparak asidoz durumunda ekstraselüler sıvıdaki HCO_3^- kaybının yerine konulmasına yardım ederler. Gelecek iki bölümde yeni HCO_3^- oluşumuna yardımcı olan fosfat ve amonyak tampon mekanizmaları açıklanmaktadır.



ŞEKİL 30-7

Salgılanan H^+'in filtre edilen fosfat ($NaHPO_4^-$) tarafından tamponlanması. Salgılanan bir H^+ ile reaksiyona giren her $NaHPO_4^-$ için kana yeni bir bikarbonat geçişine dikkat edilmelidir.

Fazla Hidrojeni İdrara Taşıyan ve Yeni Bikarbonat Oluşturan Fosfat Tampon Sistemi

Fosfat tampon sistemi $HPO_4^=$ ve $H_2PO_4^-$'ten oluşmaktadır. Tübüler sıvıdan suyun reabsorpsiyonu ve bu ikisinin nisbeten daha az olan geriemilimi nedeniyle tübüler sıvıda konsantre hale gelirler. Bu nedenle, fosfat önemli bir ekstraselüler sıvı tamponu olmamasına rağmen tübüler sıvıda çok daha fazla etkindir.

Fosfatı tübüler tampon olarak önemli yapan diğer bir faktör de gerçekte bu sistemin pK değerinin 6,8 kadar olmasıdır. Normal şartlarda idrar hafifçe asidiktir ve idrar pH'sı fosfat tampon sisteminin pK değerine yakındır. Bu nedenle, fosfat tampon sistemi tübüllerde normalde kendisinin en etkili pH'sına yakın bir değerde fonksiyon yapar.

Şekil 30-7, H^+'nın fosfat tamponu ile birlikte salgılanma işlemlerini ve kana yeni bikarbonat ilavesi mekanizmasını göstermektedir. H^+ sekresyonu mekanizması daha önce tanımlandığı gibidir. Tübüler sıvıda fazla HCO_3^- olduğu sürece salgılanan $HHPO_4^=$'nın çoğu HCO_3^- ile birleşir. Ancak, HCO_3^-'ın tümü geri emilince ve $HPO_4^=$ ile bağlanacak HCO_3^- kalmayınca H^+'nın fazlası $HPO_4^=$ ve diğer tübüler tamponlarla bağlanır. Hidrojen iyonları $HPO_4^=$ ile birleşerek $H_2PO_4^-$ oluşturduktan sonra, fazla hidrojeni taşıyan sodyum tuzları (NaH_2PO_4) şeklinde atılabilirler.

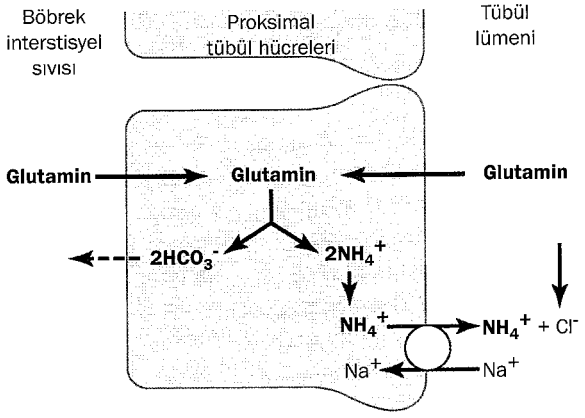
Yukarıda açıklanan H^+ atımı işleminde daha önce tartışılana göre önemli bir farklılık vardır. Bu durumda tübüler hücrede oluşturulan ve peritübüler kana geçen HCO_3^-, filtre edilen HCO_3^-'ün yerine konmasından ziyade, kana giren net HCO_3^- kazancını göstermektedir. *Bu nedenle ne zaman tübüler lümene salgılanan bir H^+, HCO_3^-'dan ziyade başka bir tampona bağlanırsa, bunun net etkisi kana yeni bir HCO_3^- ilavesidir.* Bu işlem böbreklerin ekstraselüler sıvı HCO_3^- depolarını yenileme yeteneğinin mekanizmasını göstermektedir.

Normal şartlarda filtre edilen fosfatın çoğunluğu geriemilir ve H^+'nın tamponlanması için sadece 30-40 mEq/gün kadarı kullanılır. Bu nedenle, asidozda tübüler sıvıdaki fazla H^+'nın çoğunun tamponlanması amonyak tampon sistemi tarafından yapılır.

Amonyak Tampon Sistemi Tarafından Fazla Hidrojen İyonu Atılması ve Yeni Bikarbonat Oluşumu

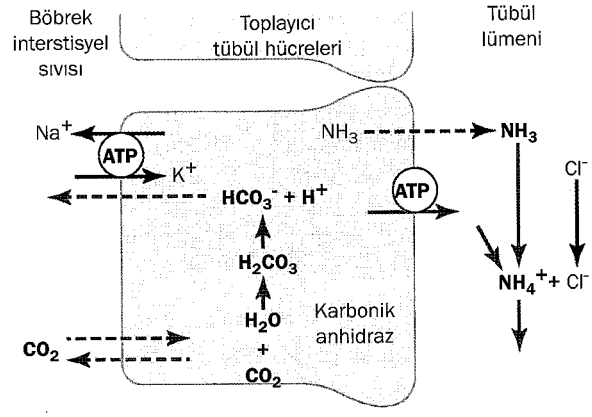
Tübüler sıvıdaki ikinci bir özel tampon sistem, hatta nicel olarak fosfat tampon sisteminden daha önemlisi, amonyak (NH_3) ve amonyum iyonundan (NH_4^+) oluşmaktadır. Amonyum iyonu çoğunlukla karaciğerde amino asit metabolizmasından gelen glutaminden sentezlenir. Böbreklere gelen glutamin proksimal tübüllerin, Henle kıvrımının kalın çıkan kolunun ve distal tübüllerin epitel hücrelerinin içine geçer (Şekil 30-8). Hücre içine girince her bir glutamin molekülü bir seri reaksiyonla metabolize olarak iki NH_4^+ ve iki HCO_3^- iyonu oluşturur. NH_4^+, tübüler lümene geriemilen sodyumla yer değiştiren bir karşılıklı değişim mekanizması ile salgılanır. HCO_3^- geriemilen sodyum iyonu (Na^+) ile birlikte bazolateral membrandan interstisyel sıvıya geçer ve peritübüler kapiller tarafından alınır. Böylece proksimal tübüllerde metabolize olan her glutamin molekülü için iki NH_4^+ iyonu idrara salgılanır ve iki HCO_3^- iyonu kana geri emilir. *Bu işlemle oluşturulan HCO_3^-, yeni bikarbonat iyonlarını meydana getirir.*

Toplayıcı kanallarda NH_4^+ iyonlarının tübüler sıvıya ilave edilmesi farklı bir mekanizma ile oluşur (Şekil 30-9). Burada H+ tübüler membran tarafından lümene sal-



ŞEKİL 30-8

Proksimal tübül hücrelerinde amonyum iyonu (NH_4^+) oluşumu ve sekresyonu. Glutamin, hücrelerde metabolize olarak NH_4^+ ve bikarbonat oluşturur. NH_4^+, sodyum -NH_4^+ pompası yardımıyla lümene salgılanır. Metabolize olan her glutamin molekülünden iki NH_4^+ oluşturulur ve salgılanır ve iki HCO_3^- kana döner.



ŞEKİL 30-9

Toplayıcı kanallarda hidrojen iyon salgılanmasının amonyak (NH_3) tarafından tamponlanması. Amonyak tübül lümenine difüze olur, orada salgılanan H^+ ile reaksiyona girerek NH_4^+ oluşturur ve sonra atılır. Atılan her NH_4^+ için tübül hücrelerinde yeni bir HCO_3^- oluşturulur ve kana döner.

gılanır. Lümende NH_3 ile birleşerek NH_4^+ oluşturur ve bu da idrarla atılır. Toplayıcı kanallar NH_3'a karşı geçirgendir ve kolaylıkla tübül lümenine difüze olur. Bununla beraber tübüllerin bu bölümünün lümen tarafındaki membranı NH_4^+'a çok daha az geçirgendir; bu nedenle H^+ bir kez NH_3 ile reaksiyona girdikten ve NH_4^+ oluşturduktan sonra, NH_4^+ tübüler lümende kalır ve idrarla atılır. *Atılan her NH_4^+ için yeni bir HCO_3^- oluşturulur ve kana eklenir.*

Kronik Asidoz NH_4^+ İtrahını Artırır. Böbrek amonyak-amonyum tampon sisteminin önemli bir yönü fizyolojik kontrole tabi oluşudur. Ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunda bir artış, böbrek glutamin metabolizmasını uyarır ve böylece NH_4^+ ve H^+ tamponlanmasında kullanılmak üzere yeni HCO_3^- oluşumunu artırır; H^+ konsantrasyonundaki bir düşüş ise ters etki yapar.

Normal şartlarda amonyak tampon sistemi tarafından atılan H^+ böbrekler tarafından atılan asidin yaklaşık yüzde 50'sine ve oluşturulan yeni HCO_3^- da yüzde 50'sine eşit olmaktadır. Ancak kronik asidozda NH_4^+ atılma hızı 500 mEq/gün kadar yüksek miktarlara çıkar. *Bu nedenle, kronik asidoz sırasında asit atılmasını sağlayan başlıca mekanizma NH_4^+ itrahıdır.* Bu işlem ayrıca kronik asidoz sırasında yeni bikarbonat oluşturan temel mekanizmadır.

Böbrekte Asit-Baz İtrahının Hesaplanması

Yukarıda açıklanan prensipler temel alınarak, böbreklerin kandan net asit atımı ile net bikarbonat ilavesi veya atımı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

Bikarbonat itrahı, idrar akış hızı ile idrar bikarbonat konsantrasyonu çarpılarak hesaplanır. Bulunan sayı böbreklerin kandan ne kadar hızlı bir şekilde HCO_3^- uzaklaştırdığını göstermektedir (kana H^+ ilavesi de aynıdır). Alkalozda, bikarbonat iyonu atılması plazma pH değerinin normale dönmesine yardım eder.

Belli bir zaman içinde *kana geçen yeni bikarbonat miktarı*, salgılanan ve tübüler lümende bikarbonat olmayan idrar tamponları ile bağlanan H^+ miktarına eşittir. Yukarıda açıklandığı şekilde bikarbonat olmayan tamponların başlıca kaynağı NH_4^+ ve fosfattır. Bu nedenle kana geçen HCO_3^- miktarı (ve NH_4^+ tarafından atılan H^+) NH_4^+ atılımının ölçülmesi ile hesaplanır (idrar akış hızı ile idrar NH_4^+ konsantrasyonu çarpılır).

İdrarla atılan diğer bikarbonat-olmayan ve NH_4^+- olmayan tamponların kalanı *titre edilebilen asit* gibi bir değerin belirlenmesi ile hesaplanır. İdrardaki titre edilebilen asit miktarı, idrarı NaOH gibi kuvvetli bir baz ile normal plazma pH ve glomeruler filtrat pH değeri olan 7,4'e titre ederek ölçülür. Bu titrasyon işlemi, tübüler lümene atılan H^+ ile tübüler sıvının titre edilmesini sağlayan olayları tersine çevirir. Bu nedenle idrar pH düzeyini 7,4'e döndüren gerekli miliekivalan NaOH miktarı, tübüler sıvıya atılan ve fosfat ve diğer organik tamponlarla birleşen miliekivalan H^+ miktarına eşit olur. Titre edilebilen asit ölçümü NH_4^+ ile bağlı olan H^+ kapsamaz, zira amonyak-amonyum reaksiyonunun pK değeri 9,2'dir ve NaOH ile pH 7,4'e titrasyon, NH_4^+'dan hidrojen iyonlarını uzaklaştıramaz.

Böylece böbreklerden *net asit itrahı* şu şekilde belirlenebilir:

Net asit itrahı = NH_4^+ itrahı + İdrarda titre edilebilen asit - Bikarbonat itrahı

Bikarbonat itrahının çıkarılmasının sebebi, HCO_3^- kaybının kana geçen H^+'nın aynısı olmasıdır. Asit-baz dengesini korumak için, net asit itrahı vücuttaki uçucu olmayan asit üretimine eşit olmalıdır. Asidozda, net asit itrahı, özellikle artan NH_4^+ itrahı nedeniyle, belirgin olarak artarak kandan asit uzaklaştırır. Net asit itrahı keza kana eklenen net HCO_3^- miktarına da eşittir. *Bu nedenle, asidozda NH_4^+ ve idrarla atılan titre edilebilir asit miktarı arttıkça kana geçen net HCO_3^- miktarı da artar.*

Alkalozda titre edilebilen asit ve NH_4^+ itrahı sıfıra düşerken HCO_3^- itrahı artar. *Bu nedenle alkalozda negatif bir net asit salgılanması vardır.* Bunun anlamı, kandan net HCO_3^- kaybı (kana eklenen H^+ ile aynıdır) ve böbreklerde yeni HCO_3^- oluşturulmamasıdır.

Renal Tübüler Hidrojen İyon Sekresyonun Düzenlenmesi

Yukarıda açıklandığı şekilde, tübüler epitelde H^+ sekresyonu, hem HCO_3^- geri emilimi hem de titre edilebilir asit oluşumu ile ilgili olan yeni HCO_3^- üretimi için gereklidir. Bu nedenle H^+ sekresyon hızı, böbreklerin asit-baz homeostazındaki fonksiyonlarını etkili bir şekilde oluşturabilmeleri için dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. Normal şartlarda böbrek tübülleri filtre edilen hemen hemen tüm HCO_3^- geri emilimi için en azından yeterli H^+ sekrete etmelidir ve vücutta metabolizma sonucu hergün üretilen uçucu olmayan asitlerin titre edilebilir asit veya NH_4^+ olarak atılması için yeterli H+ kalmalıdır.

Alkalozda, H^+'nin tübüler sekresyonu, HCO_3^- geri emiliminin tam olarak gerçekleşemeyeceği kadar düşük bir düzeye indirilerek, böbreklerin HCO_3^- atılmasını artırmalarına imkan verir. Bu durumda titre edilebilir asit ve amonyak atılmaz, çünkü bikarbonat-olmayan tamponlarla bağlanacak fazla H^+ yoktur ve bu nedenle alkalozda idrara yeni HCO_3^- ilavesi olmaz. Diğer taraftan, asidozda, tübüler H^+ sekresyonu tüm filtre edilen HCO_3^- geri almaya yetecek kadar artırılmalı ve yine de büyük miktarlarda NH_4^+ ve titre edilebilir asit salgılamak için yeterli H^+ bırakılmalı ve böylece toplam vücut ekstraselüler sıvısına çok miktarda HCO_3^- geçişine katkıda bulunulmalıdır. *Asidozda tübüllerden H^+ sekresyonunun artırılması için en önemli uyarılar; (1) ekstraselüler sıvının Pco_2 düzeyindeki bir artış ve (2) ekstraselüler sıvının H^+ konsantrasyonundaki bir artıştır (düşük pH).*

Tübüler hücreler kandaki Pco_2 artışına solunum asidozunda olduğu gibi doğrudan tepki göstererek H^+ sekresyon hızını şu şekilde artırırlar: Artan Pco_2 tübül hücrelerindeki Pco_2 düzeyini de artırarak tübül hücrelerinde H+oluşumunu artırır ve bunun sonucu H^+ atılmasını uyarır. H^+ salgısını uyaran ikinci faktör, ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonundaki artıştır (düşük pH).

TABLO 30-2

Böbrek tübüllerinde H^+ sekresyonu ve HCO_3^- reabsorpsiyonunu artıran veya azaltan faktörler.

H^+ sekresyonu ve HCO_3^- reabsorpsiyonunda artma	H^+ sekresyonu ve HCO_3^- reabsorpsiyonunda azalma
↑ Pco_2	↓ Pco_2
↑ H^+, ↓ HCO_3^-	↓ H^+, ↑ HCO_3^-
↓ Ekstraselüler sıvı hacmi	↑ Ekstraselüler sıvı hacmi
↑ Anjiyotensin II	↓ Anjiyotensin II
↑ Aldosteron	↓ Aldosteron
Hipokalemi	Hiperkalemi

Bazı fizyopatolojik şartlarda H^+ sekresyonunu artıran özel bir faktör aşırı aldosteron salgısıdır. Aldosteron toplayıcı kanallardaki interkale hücrelerden H^+ sekresyonunu uyarır. Böylece Conn sendromunda olduğu gibi, aşırı aldosteron salgısı tübüler sıvıya fazla H^+ sekresyonuna neden olur ve bunun sonucunda da kana eklenen bikarbonat miktarı artar. Aşırı aldosteron salgısı olan hastalarda bu durum genellikle alkaloza neden olur.

Tübül hücreleri çoğunlukla H^+ konsantrasyonundaki azalışa (alkaloz) H^+ sekresyonunu azaltarak yanıt verirler. H^+ sekresyonunun azalışı, solunumsal alkalozda olduğu gibi ekstraselüler Pco_2 azalışı veya hem solunumsal hem de metabolik alkalozda görüldüğü gibi H^+ konsantrasyonunda azalma sonucu oluşur.

Tablo 30–2 H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- reabsorpsiyonunu etkileyen temel faktörleri özetlemektedir. Bunların bazıları doğrudan asit-baz dengesinin düzenlenmesi ile ilişkili değildir. Örneğin H^+ sekresyonu proksimal tübül ve Henlenin kalın çıkan kolunda Na^+-H^+ karşılıklı değişimi ile oluşan Na^+ reabsorpsiyonu ile birlikte olur. Bu nedenle ekstraselüler sıvı hacmindeki azalma gibi Na^+ geriemilimini uyaran faktörler sekonder olarak H^+ salgılanmasını artırabilirler.

Ekstrasellüler sıvı hacmi azalışı renal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunu uyarır ve birkaç mekanizma ile H+ sekresyonunu ve HCO_3^- reabsorpsiyonunu artırır, bu mekanizmalar (1) renal tübüllerde Na^+-H^+ karşılıklı değişim işlemini doğrudan uyaran anjiyotensin II düzeyi artışı ve (2) kortikal toplayıcı kanallarda interkale hücrelerde H^+ salgılanmasını uyaran aldosteron düzeyinin artışıdır. Bu nedenle ekstraselüler sıvı hacmi azalışı fazla H^+ salgılanması ve HCO_3^- geriemilimi nedeniyle alkaloza yol açabilir.

Plazma potasyum konsantrasyonundaki değişiklikler de proksimal tübüllerde H^+ sekresyonunu etkileyebilir ve hipokalemide uyarırken hiperkalemide inhibe eder. Plazma potasyum konsantrasyonunda azalma renal tübüler hücrelerde H^+ konsantrasyonunu artırabilir. Bu işlem tersine H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- reabsorpsiyonunu uyarır ve alkaloza yol açar. Hiperkalemi H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- reabsorpsiyonunu azaltır ve asidoza yol açabilir.

Asidozun Renal Düzeltilmesi-Hidrojen İyon Atımının Artışı ve Ekstraselüler Sıvıya Bikarbonat İyonu İlavesi

Şimdiye kadar böbreklerin H^+ salgılama ve HCO_3^- reabsorpsiyon mekanizmaları açıklandı. Bu bölümde ise anormal bir durum oluştuğunda böbreklerin ekstraselüler sıvıların pH düzeyini nasıl ayarladığı anlatılacaktır.

Henderson-Hasselbalch eşitliğine, yani eşitlik (8)'e dönersek, ekstraselüler sıvıda HCO_3^-/CO_2 oranı azalıp pH düzeyinde bir azalmaya neden olursa asidoz oluştuğu görülmektedir. Eğer bu oran HCO_3^- düzeyinde bir düşüş nedeniyle azalırsa bu tip asidoza *metabolik asidoz* denir. Eğer Pco_2 düzeyindeki bir artış nedeniyle pH düşerse bu tip asidoza ise *solunumsal asidoz* denir.

Asidoz Böbrek Tübül Sıvısındaki HCO_3^-/H^+ Oranını Azaltır

Solunumsal veya metabolik her iki tip asidoz durumu da böbrek tübül sıvısında HCO_3^- - H^+ oranında azalışa neden olur. Sonuçta, renal tübüllerde fazla H^+ vardır ve bu HCO_3^-'ın tümünün geriemilimine neden olur ve yine de idrar tamponları NH_4^+ ve $HPO_4^=$ ile bağlanacak ilave H^+'de kalır. Böylece, asidozda böbrekler tüm filtre edilen HCO_3^-'ı geri alırken NH_4^+ yapımı ve titre edilebilir asit oluşumu vasıtasıyla yeni HCO_3^- oluşumuna da katkı sağlarlar.

Metabolik asidozda, HCO_3^-'ların azalan filtrasyonu nedeniyle tübüler sıvıda HCO_3^-'dan daha çok H^+ bulunur. Bu azalmış HCO_3^- filtrasyonu, HCO_3^- konsantrasyonunun ekstraselüler sıvıda azalmasına bağlıdır.

Solunumsal asidozda tübüler sıvıdaki fazla H^+ genellikle H^+ sekresyonunu stimüle eden ekstraselüler sıvı Pco_2 düzeyindeki artışa bağlıdır.

Daha önce açıklandığı gibi, ister solunuma bağlı veya ister metabolik olsun, kronik asidozda NH_4^+ üretiminde bir artış vardır ve bu da H^+ atılmasına ilave katkı sağlar ve ekstraselüler sıvıya yeni HCO_3^- eklenmesini temin eder. Şiddetli kronik asidozda 500 mEq/gün kadar yüksek düzeyde H^+ idrarla genellikle NH_4^+ formunda atılırken, bunun karşılığında 500 mEq/gün kadar yeni bikarbonatın kana eklenmesine katkıda bulunulmuş olur.

Dolayısıyla, kronik asidozda, tübüller tarafından artmış H^+ sekresyonu vücuttan fazla H^+'nın uzaklaştırılmasına ve ekstraselüler sıvıdaki HCO_3^-'nin miktarının artırılmasına yardım eder. Bu da bikarbonat tampon sisteminin bikarbonat bölümünü artırarak, Henderson-Hasselbalch denklemine uygun olarak ekstraselüler pH'yı yükseltip asidozu düzeltir. Eğer asidoz metabolik kaynaklı ise, akciğerler tarafından ek bir düzenleme ile azaltılan Pco_2 de asidozu düzeltmeye yardım eder.

Tablo 30-3, hem solunumsal ve metabolik asidoz hem de solunumsal ve metabolik alkaloz ile ilişkili özellikleri özetlemektedir ve bunlar gelecek bölümde anlatılacaktır. *Solunumsal asidozda* pH'da bir düşüş, ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunda bir artış ve asidozun başlangıç nedeni olan Pco_2'de bir artış olduğuna dikkat edilmelidir. *Düzenleyici yanıt, böbreklerden ekstraselüler sıvıya yeni bikarbonat katılması sonucu plazma HCO_3^- düzeyindeki artış şeklindedir.* HCO_3'deki artma, Pco_2 artışını durdurarak plazma pH düzeyinin normale dönüşüne yardım eder.

TABLO 30-3

Başlıca Asit-Baz Bozukluklarının Özellikleri

	pH	H^+	Pco_2	HCO_3^-
Normal	7,4	40 nEq/L	40 mm Hg	24 mEq/L
Solunumsal asidoz	↓	↑	↑↑	↑
Solunumsal alkaloz	↑	↓	↓↓	↓
Metabolik asidoz	↓	↑	↓	↓↓
Metabolik alkaloz	↑	↓	↑	↑↑

Birincil olay çift ok ile (↑↑ veya ↓↓) belirtilmiştir. Solunumsal asit-baz bozukluklarının Pco_2'de bir artış ya da azalış ile başladığına, buna karşın metabolik bozuklukların HCO_3^-'da bir artış veya azalış ile başladığına dikkat ediniz.

Metabolik asidozda pH düzeyinde yine bir düşüş ve ekstraselüler sıvı H^+ konsantrasyonunda bir artış vardır. Bununla beraber, bu durumda başlıca anormallik plazma HCO_3^- düzeyinde bir düşüştür. *Temel düzenlemeler, Pco_2 düzeyini azaltmak amacıyla ventilasyon hızının artışını ve ekstraselüler sıvıya yeni bikarbonat ekleyerek ekstraselüler HCO_3^- düzeyindeki düşüşü en düşük düzeyde tutmaya yardımcı olan böbrek düzenlemesini içermektedir.*

Alkalozun Renal Yolla Düzeltilmesi—Hidrojen İyonlarının Tübüler Sekresyonunda Azalma ve Biyokarbonat İyonlarının Atımında Artma

Alkalozdaki düzenleyici mekanizma temelde asidozda görülenin tersidir. Alkalozda ekstraselüler sıvıda HCO_3/CO_2 oranı artarak, Henderson-Hasselbalch eşitliğinden anlaşılabileceği gibi, pH'da bir artışa (H^+ konsantrasyonunda bir düşüş) neden olur.

Alkaloz Böbrek Tübül Sıvısındaki HCO_3^-/H^+ Oranını Artırır

Alkalozun metabolik ya da solunumsal anomalilerle gelişmesinden bağımsız olarak, tübül sıvısında HCO_3^-'ün H^+'ye oranında yine de bir artış vardır. Bunun net etkisi HCO_3^- fazlalığıdır ve bu tübüllerden geri emilemez, dolayısıyla idrarla atılır. Bu nedenle alkalozda HCO_3^- renal atımla ekstraselüler sıvıdan uzaklaştırılır ve bu iş-

lem ekstraselüler sıvıya H^+ ekleniyormuş gibi aynı etkiyi yapar. Bu da H^+ konsantrasyonunun ve pH'nın normale dönmesine yardımcı olur.

Tablo 30-3 solunumsal ve metabolik alkalozun bütün özelliklerini göstermektedir. *Solunumsal alkalozda* ekstraselüler sıvı pH değerinde bir artış ve H^+ konsantrasyonunda bir düşüş vardır. *Alkalozun nedeni hiperventilasyon sonucu plazma Pco_2 düzeyindeki azalmadır.* Pco_2 düşüşü sonra böbrek tübüllerinden H^+ sekresyon hızının azalmasına neden olur. H^+ sekresyonunun azalması da böbrek tübül sıvısı içindeki H^+ miktarını azaltır. Bunun sonucunda filtre edilen HCO_3^-'ın tümü ile reaksiyona girecek yeterli H^+ kalmaz. Bu nedenle H^+ ile reaksiyona giremeyen HCO_3^- geri emilmez ve idrarla atılır. Bu, plazma HCO_3^- konsantrasyonunun düşüşü ve alkalozun düzeltilmesi ile sonuçlanır. *Bu nedenle solunumsal alkalozda Pco_2'in azalmasına karşı düzenleyici yanıt, renal HCO_3^- atılmasına bağlı olan plazma HCO_3^- konsantrasyonundaki düşüştür.*

Metabolik alkalozda pH düzeyinde bir artış ve H^+ konsantrasyonunda bir düşüş vardır. *Ancak, metabolik alkalozun nedeni ekstraselüler sıvı HCO_3^- konsantrasyonundaki artıştır.* Bu durum Pco_2 düzeyini artıran ve ekstraselüler sıvı pH düzeyinin normale dönmesine yardımcı olan solunum hızındaki azalma ile kısmen düzeltilir. Buna ilave olarak ekstraselüler sıvıdaki HCO_3^- konsantrasyonunun artışı filtre edilen HCO_3^- miktarında artışa yol açar ve bu da böbrek tübül sıvısında salgılanan H^+'den daha fazla miktarda HCO_3^- varlığına neden olur. Tübüler sıvıdaki fazla HCO_3^- reaksiyona girecek H^+ bulunmadığından geriemilemez ve bu nedenle idrarla atılır. *Metabolik alkalozda temel düzenlemeler, Pco_2 düzeyini yükseltmek üzere ventilasyon hızının azaltılması ve ekstraselüler sıvı HCO_3^- konsantrasyonunda başlangıçta gözlenen yükselmeyi azaltmak üzere renal HCO_3^- iyonu atımının artırılmasıdır.*

Asit-Baz Dengesi Bozukluklarının Klinik Nedenleri

Azalan Ventilasyon ve Artan Pco_2 Nedeniyle Oluşan Solunumsal Asidoz

Daha önce açıklandığı gibi, pulmoner ventilasyon hızını azaltan herhangi bir faktör ekstraselüler sıvıdaki Pco_2 düzeyini de artırmaktadır. Bu durum H_2CO_3 ve H^+ konsantrasyonunda artış oluşturarak asidoza neden olur. Asidoz, solunumdaki bir anormallik nedeniyle oluştuğundan *solunumsal asidoz* denilir.

Solunumsal asidoz bazen solunum merkezini tahrip eden patolojik durumlardan veya akciğerlerin CO_2'i atma gücünün azalmasından oluşur. Örneğin, medulla oblongatada bulunan solunum merkezinin tahribi solunumsal asidoza yol açabilir. Keza solunum sistemindeki hava yollarının tıkanması, pnömoni veya pulmoner membran yüzey alanının azalmasının yanısıra, kan ile alveoler hava arasında gaz alışverişini bozan herhangi bir faktör de solunumsal asidoza neden olur.

Solunumsal asidozda düzenleyici mekanizmalar (1) vücut sıvılarının tampon sistemleri ve (2) bozukluğu düzeltmek için birkaç güne ihtiyacı olan böbreklerdir.

Solunumsal Alkaloz Ventilasyonun Artması ve Pco_2'nin Azalması Sonucunda Oluşur

Solunumsal alkaloz akciğerlerin normalden fazla ventilasyonu nedeniyle olur. Bu durum nadiren fiziksel patolojik şartlar nedeniyle görülür. Ancak çoğu kez psikonöroz, bir şahsı alkaloza sokacak derecede aşırı hızlı solunuma neden olabilir.

Keza bir kişi yüksek irtifaya çıktığında da fizyolojik bir alkaloz oluşur. Havadaki düşük oksijen içeriği solunumu uyararak fazla CO_2 atılmasına ve hafif solunumsal alkaloza neden olur. Bir kez daha tekrarlayacak olursak, temel düzenleme mekanizmaları vücut sıvılarındaki kimyasal tamponlar ve böbreklerin HCO_3^- atımını artırma yeteneğidir.

Metabolik Asidoz Ekstraselüler Sıvı Bikarbonat Konsantrasyonunun Azalması Sonucunda Oluşur

Metabolik asidoz terimi, vücut sıvılarında fazla CO_2 oluşumunun neden olduğu durum hariç, tüm diğer tipteki asidoz durumlarını kapsamaktadır. Metabolik asidoz çeşitli genel nedenler sonucu oluşabilir: (1) Normalde vücutta oluşan metabolik asitlerin böbrekler tarafından atılamaması, (2) vücutta fazla miktarda metabolik asit oluşumu, (3) vücuttaki metabolik asitlere sindirim veya infüzyon yoluyla asit ilavesi ve (4) vücut sıvılarına asit ilave edilmesi ile aynı etkiye sahip olan, vücut sıvılarından baz kaybı. Metabolik asidoza neden olan bazı özel durumlar aşağıda verilmiştir.

Renal Tübüler Asidoz. Bu tip asidoz böbreklerde H^+ atımı veya HCO_3^- geriemiliminde yahut her ikisinde de olan bir düzensizlik sonucu oluşur. Bu bozukluk genelde iki tiptedir: (1) idrarla HCO_3^- atılmasına neden olan renal tübüler HCO_3^- geriemiliminin yetmezliği veya (2) normal asidik idrar çıkarılmasını sağlayan renal tübüler H^+ salgılama mekanizmasının yetersizliği nedeniyle alkali idrar çıkarılması. Bu durumlarda yetersiz miktarda titre edilebilir asit ve NH_4^+ atılır ve bu nedenle vücut sıvılarında net asit birikimi oluşur. Renal tübüler asidozun bazı nedenleri arasında kronik böbrek yetmezliği, aldosteron sekresyonunda yetersizlik (Addison hastalığı) ve Fanconi sendromu gibi tübüler fonksiyonları bozan çeşitli herediter ve edinsel bozukluklar bulunmaktadır.

Diyare. Şiddetli diyare metabolik asidozun olasılıkla en fazla görülen nedenidir. *Bu asidozun sebebi feçes ile büyük miktarlarda sodyum bikarbonat kaybıdır.* Gastrointestinal salgılar normalde çok miktarda bikarbonat içerir ve diyare bu HCO_3^-'ın vücuttan atılmasına neden olur ki bu da idrarla büyük miktarlarda bikarbonat kaybı gibi aynı etkiye sahiptir. Metabolik asidozun bu formu genelde çok ağırdır ve özellikle küçük çocuklarda ölüme neden olabilir.

İntestinal İçeriğin Kusulması. Sadece mide içeriğinin kusma ile çıkarılması, mide salgısı çok asidik olduğun-

dan, asit kaybına ve alkaloza doğru bir gidişe neden olur. Ancak gastrointestinal kanalın daha alt kısımlarından bazen oluşabilen büyük miktarlardaki kusmalar da HCO_3^- kaybına yol açar ve diyarede olduğu gibi asidoza neden olur.

Diyabetes Mellitus. Diyabetes mellitus ya pankreastan insülin salgılanmasında bir eksiklik nedeniyle (tip I diyabet) veya insülinin etkisine karşı azalan duyarlılığı kompanse edecek insülinin salgılanmasındaki yetersizlik (tip II diyabet) nedeniyle olur. İnsülin yetersizliğinde glikozun normal metabolizma için kullanımını engellenir. Bunun yerine bazı yağlar asetoasetik aside parçalanır ve dokularda glikoz yerine enerji kaynağı olarak kullanılır. Şiddetli diabetes mellitusta kan asetoasetik asit düzeyleri çok yükselerek metabolik asidoza neden olabilir. Bu asidozu önlemek için idrarla bazen 500 mmol/gün kadar yüksek miktarlarda asit atılır.

Besinlerle Asit Alımı. Nadiren besinlerle çok miktarda asit alınır. Bununla beraber bazen bazı asidik zehirlerin alınması ile oluşan zehirlenme sonucunda da şiddetli metabolik asidoz görülebilir. Bunların bazıları asetilsalisilik asit (aspirin) ve metil alkoldür (metabolize olduğunda formik asit oluşturur).

Kronik Böbrek Yetmezliği. Böbrek fonksiyonları belirgin şekilde yetersizleşirse vücut sıvılarında böbreklerin atamadığı zayıf asitlerin anyonları birikir. Buna ilave olarak glomerüler filtrasyon hızının azalması fosfat ve NH_4^+ atımını da düşürür ve vücut sıvılarına eklenen bikarbonat miktarı da azalır. Bu nedenlerle kronik böbrek yetmezliği şiddetli metabolik asidoz ile birlikte olabilir.

Metabolik Alkaloz Ekstraselüler Sıvı Bikarbonat Konsantrasyonunun Artması Sonucunda Oluşur

Vücutta fazla HCO_3^- birikimi veya fazla H^+ kaybı metabolik alkaloz ile sonuçlanır. Metabolik alkaloz metabolik asidoz kadar sık görülmez. Metabolik alkalozun bazı nedenleri aşağıda verilmiştir.

Diüretikler (Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Hariç) Verilmesi ile Oluşan Alkaloz. Tüm diüretikler tübüllerde sıvı akışını artırırlar, özellikle distal tübül ve toplayıcı kanallarda sıvı akışının hızlanmasına neden olurlar. Bu da nefronun bu bölümlerinde Na^+ geriemilimini artırır. Bu bölümlerde sodyum geriemilimi H^+ salgılanması ile karşılıklı olduğundan, artan sodyum geriemilimi H^+ salgılanmasının ve bikarbonat geriemiliminin artışına yol açar. Bu değişiklikler ekstraselüler sıvı bikarbonat konsantrasyonunda artış ile alkaloz oluşumuna neden olur.

Fazla Aldosteron Metabolik Alkaloz Oluşturur. Adrenal bezler tarafından büyük miktarda aldosteron salgılandığında hafif bir metabolik alkaloz gelişir. Daha önce anlatıldığı gibi aldosteron distal tübül ve toplayıcı kanallarda Na^+ geriemilimini artırır ve aynı zamanda da toplayıcı kanallardaki hücrelerden H^+ salgılanmasını stimüle uyarır. H^+ salgılanmasının bu artışı hidrojen iyonlarının atılmasını da artırır ve böylece metabolik alkaloza neden olur.

Mide İçeriğinin Kusulması Metabolik Alkaloz Oluşturur. Gastrointestinal kanalın alt bölümlerinin içeriği olmaksızın sadece mide içeriğinin kusulması, mide mukozası tarafından salgılanan HCl kaybına neden olur. Bunun net sonucu ekstraselüler sıvıdan asit kaybı ve metabolik alkaloz oluşumudur. Bu tip alkaloz özellikle hipertrofik pilor sfinkteri kasları ile oluşan pilor obstrüksiyonuna sahip yeni doğanlarda meydana gelir.

Alkali İlaçların Alımı. Metabolik alkolozun en yaygın nedenlerinden biri gastrit veya peptik ülser tedavisi nedeniyle sodyum bikarbonat gibi alkali ilaçların tüketilmesidir.

Asidoz veya Alkaloz Tedavisi

Asidoz veya alkaloz için en iyi tedavi anormalliğe neden olan durumu düzeltmektir. Bu işlem, özellikle akciğer fonksiyonlarının bozukluğu veya böbrek yetmezliğine neden olan kronik hallerde çoğunlukla zor olabilir. Böyle durumlarda ekstraselüler sıvıdaki fazla asit veya bazı nötralize etmek için çeşitli maddeler kullanılabilir.

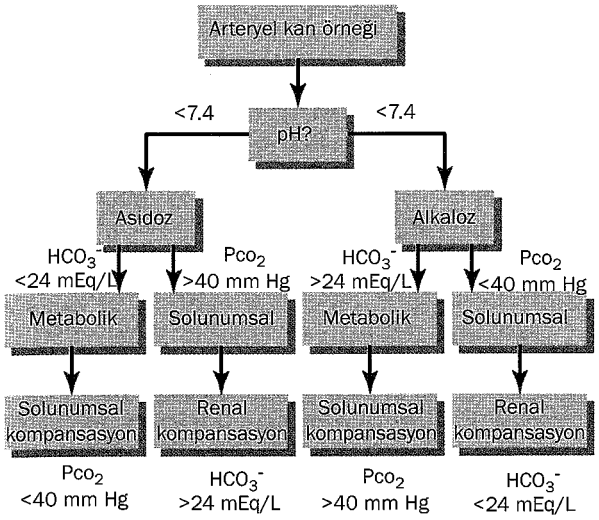
Fazla asidi nötralize etmek için ağızdan büyük miktarlarda *sodyum bikarbonat* verilebilir. Sodyum bikarbonat gastrointestinal kanaldan kana emilir ve bikarbonat tampon sisteminin bikarbonat bölümünü artırarak pH düzeyini normale doğru yükseltir. Sodyum bikarbonat intravenöz olarak da verilebilir, ancak böyle bir tedavinin fizyolojik olarak potansiyel tehlikeleri nedeniyle bunun yerine *sodyum laktat* ve *sodyum glukonat* gibi diğer maddeler daha fazla kullanılır. Bu moleküllerin laktat ve glukonat bölümleri vücutta metabolize olarak sodyumu ekstraselüler sıvılar içinde sodyum bikarbonat formunda bırakırlar ve böylece sıvılardaki pH düzeyini normale döndürürler.

Alkaloz tedavisi için ağızdan *amonyum klorür* verilebilir. Amonyum klorür kana absorbe edildikten sonra amonyak bölümü karaciğerde üreye çevrilir. Bu reaksiyon HCl oluşturur ve serbest kalan HCl hemen vücut sıvılarındaki tamponlar ile reaksiyona girer ve H^+ konsantrasyonunu asidik yöne çeker. Amonyum klorür bazen intravenöz olarak da verilir, ancak amonyum iyonu aynı zamanda çok toksiktir ve bu işlem tehlikeli olabilir. Ender olarak kullanılan diğer bir madde de *lizin monohidroklorürdür*.

Asit-Baz Bozukluklarının Analizi ve Klinik Ölçümleri

Asit-baz bozukluklarının uygun tedavisi iyi bir tanı gerektirir. Yukarıda açıklanan basit bir asit-baz bozukluğu arteryel kan örneğinde üç kriterin analiziyle teşhis edilebilir: pH, plazma bikarbonat konsantrasyonu ve P_{CO_2}.

Şekil 30-10'da görüldüğü gibi basit asit-baz bozukluklarının tanısı çeşitli aşamaları içermektedir. Bozukluğun asidoz veya alkaloz olduğu pH düzeyinin incelenmesi ile belirlenebilir. 7,4'ten düşük bir pH düzeyi asidozu gösterirken, 7,4'ten fazla pH ise alkalozu belirtir.



ŞEKİL 30-10

Basit asit-baz bozukluklarının analizi. Eğer kompansasyon yanıtları şeklin altında görülenlerden belirgin olarak farklı iseler karışık bir asit-baz bozukluğu beklenebilir.

İkinci adım plazma Pco_2 düzeyini ve HCO_3^- konsantrasyonunu incelemektir. Pco_2 için normal değer 40 mmHg ve HCO_3^- için 24 mEq/litredir. Eğer bozukluk asidoz ise ve plazma Pco_2 düzeyi artmışsa asidoz solunuma bağlı olmalıdır. Renal kompansasyondan sonra solunumsal asidozda plazma HCO_3^- konsantrasyonu normalin üzerine çıkabilir. Bu nedenle, basit bir solunumsal asidozda kısmi renal kompansasyondan sonra beklenen değerler, düşük plazma pH düzeyi, artmış Pco_2 ve artmış plazma HCO_3^- konsantrasyonu olacaktır.

Metabolik asidoz için de plazma pH düzeyinde bir azalma olacaktır. Bununla beraber, metabolik asidozda başlıca bozukluk plazma HCO_3^- konsantrasyonundaki bir düşüştür. Bu nedenle, düşük HCO_3^- konsantrasyonu düşük bir pH ile birlikte ise, asidoza sebep metabolik bir etken olmalıdır. Basit metabolik asidozda, solunumsal asidozdaki Pco_2 artışının aksine olarak, kısmi solunumsal düzenlemeden sonra düşük pH, düşük plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2 düzeyinde azalma beklenecektir.

Alkaloz tiplerini sınıflandırma işlemleri aynı temel aşamaları kapsamaktadır. Birincisi alkalozda plazma pH düzeyinde bir artış olmasıdır. Eğer pH düzeyindeki artış Pco_2 azalışı ile ilişkili ise, alkalozda solunuma bağlı bir neden olmalıdır. Buna karşılık, pH düzeyindeki artış artan HCO_3^- ile ilişkili ise, alkalozda metabolik bir neden olmalıdır. *Bu nedenle, basit solunumsal alkalozda normale göre şu plazma değerleri beklenebilir: artmış pH, azalmış Pco_2 ve düşük plazma HCO_3^- konsantrasyonu. Basit metabolik alkalozda ise yüksek pH, artmış plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve artmış Pco_2 beklenecektir.*

Karışık Asit-Baz Bozuklukları ve Tanı için Asit-Baz Nomogramının Kullanımı

Bazı durumlarda asit-baz bozukluklarına uygun düzenleyici yanıtlar eşlik etmez. Böyle olduğunda bozukluğa *karışık asit-baz bozukluğu* denilmektedir. Bunun anlamı asit-baz bozukluğu için iki veya daha fazla nedenin olmasıdır. Örneğin, düşük pH'lı bir hasta asidotik olarak sınıflandırılır. Eğer bozukluk metabolik nedenle olmuşsa, buna düşük plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve uygun solunum düzenlemesinden sonra ise düşük Pco_2 eşlik edecektir. Ancak, eğer düşük plazma pH ve düşük HCO_3^- konsantrasyonu artmış Pco_2 ile birlikte ise, asidoza yol açan metabolik bir nedenin yanısıra solunuma bağlı bir nedenin de olduğu beklenebilecektir. Bu nedenle bozukluk, karışık bir asidoz olarak sınıflandırılacaktır. Örneğin diyare nedeni ile gastrointestinal kanaldan akut HCO_3^- kaybı olan bir hastada oluşan metabolik asidoza ilaveten amfizem olabilir ve beraberinde solunumsal asidoz oluşumu görülebilir.

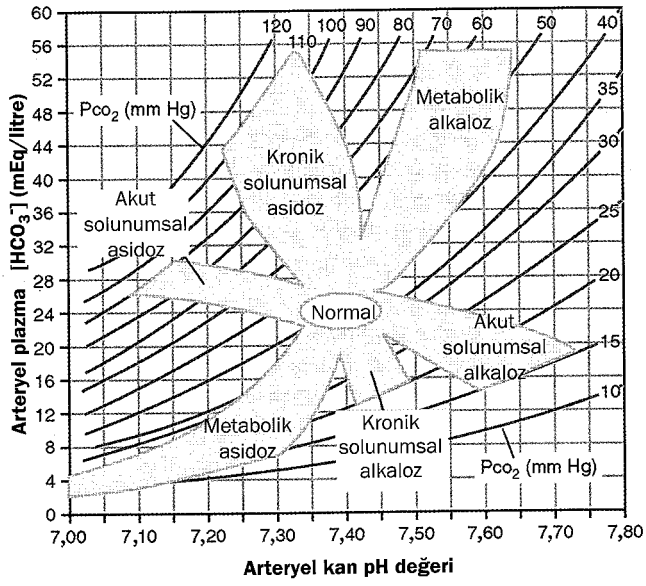
Asit-baz bozukluklarını teşhis için uygun bir yol Şekil 30-11'de görüldüğü gibi bir asit-baz nomogramının kullanımıdır. Bu şekil bir kişideki asidoz veya alkaloz tipini ve şiddetini belirlemede kullanılır. Bu asit-baz diyagramında Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre pH, HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2 değerleri birbirini kesmektedir. Merkezdeki açık daire normal değerleri ve normal sınırlar içinde kabul edilebilecek sapmaları göstermektedir. Şekildeki gölgeli alanlar basit metabolik ve solunumsal bozukluklara karşı olan normal düzenleyici yanıtların %95'lik güvenlik sınırlarını göstermektedir.

Bu şekil kullanıldığında tam bir kompansasyonun oluşumu için yeterli sürenin geçtiği varsayılmalıdır. Bu süreler, primer metabolik bozukluklarda solunumsal kompansasyon için 6-12 saat ve başlıca solunuma bağlı bozukluklarda metabolik kompansasyon için 3-5 gündür. Eğer söz konusu değer koyu bölgelerde ise, basit bir asit-baz bozukluğu olabileceğini gösterir. Diğer taraftan pH, bikarbonat veya Pco_2 değerleri koyu bölgelerin dışında yer almışsa bu durum karışık bir asit-baz bozukluğu olabileceğini belirtir.

Gölgeli bölgelerde bir asit-baz değerinin bulunması, o bozukluğun daima basit bir asit-baz bozukluğu olduğu anlamına gelmediği bilinmelidir. Bu durum akılda tutularak asit-baz nomogramı bir asit-baz bozukluğunun özgül tipi ve ağırlığını belirlemede hızlı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Örneğin, bir hastadan alınan arteryel plazmanın şu değerleri içerdiğini düşünelim: pH 7,30, plazma HCO_3^- konsantrasyonu 12,0 mEq/litre ve plazma Pco_2 25 mm Hg. Bu değerler ile nomograma bakıldığında basit bir metabolik asidoz olduğu, uygun solunumsal kompansasyonunun Pco_2 değerini normal değer olan 40 mm Hg'dan 25 mm Hg'ya düşürdüğü görülebilir.

İkinci bir örnek şu değerlere sahip bir hasta olsun: pH 7,15, plazma HCO_3^- konsantrasyonu 7 mEq/litre ve plazma Pco_2 düzeyi 50 mm Hg. Bu örnekte hasta asidotiktir ve plazma HCO_3^- konsantrasyonu normal değer olan 24 mEq/litreden düşük olduğundan metabolik bir nedenin olabileceği görülür. Ancak normalde Pco_2 değerini düşürecek solunum kompansasyonu yoktur ve Pco_2 normal değer olan 40 mm Hg'nın hafifçe üzerine çıkmıştır. Bu durum, metabolik asidoz ile birlikte asi-



ŞEKİL 30-11

Arteryel kan pH'sı arteryel plazma HCO_3^- ve Pco_2 değerlerini gösteren asit-baz nomogramı. Ortadaki açık bölüm normal şahıslardaki asit-baz durumu için uygun sınırları göstermektedir. Nomogramdaki gölgeli bölgeler ise basit metabolik ve solunuma bozukluklardaki normal kompansasyon için uygun sınırları göstermektedir. Gölgeli bölgeler dışında kalan değerler için karışık asit-baz bozukluğu durumundan şüphelenilmelidir. (Cogan MC, Rector FC, Jr. Acid-Base Disorders in the Kidney 3 rd ed. W.B. Sounders Co., 1986'dan uyarlanmıştır.)

dozun bir solunumsal nedeninin de olduğu karışık asit-baz bozukluklarında mevcuttur.

Asit-baz nomogramı, anormal pH, Pco_2 ve plazma bikarbonat konsantrasyonuna neden olan oluşturan bozuklukların tipini ve şiddetini belirlemede hızlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Klinik ortamda, hastanın anlattıkları ve diğer fiziksel bulgular da asit-baz bozukluklarının nedenleri ve tedavisiyle ilgili önemli ipuçlarını sağlamaktadır.

Asit-Baz Bozukluklarının Tanısında Anyon Farkının Kullanılması

Elektriksel nötraliteyi sağlamak için plazmadaki anyon ve katyon konsantrasyonlarının eşit olması gereklidir. Dolayısıyla, plazmada gerçek bir "anyon farkı" yoktur. Ancak, klinik laboratuvarlarda sadece bazı belirli katyon ve anyonlar rutin olarak ölçülmektedir. Normalde ölçülen katyon Na^+ ve anyonlar da Cl^- ve HCO_3^-'dır. Anyon farkı (ki bu tanısal bir kavramdır) ölçülmeyen anyonlar ile ölçülmeyen katyonlar arasındaki farktır ve yaklaşık olarak hesaplandığında:

$$\text{Plazma anyon farkı} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$$
$$= 144 - 24 - 108 = 10 \text{ mEq/L}$$

Eğer ölçülmeyen anyonlar yükselirse veya ölçülmeyen katyonlar düşerse anyon farkı artacaktır. Ölçülmeyen en önemli katyonlar arasında kalsiyum, magnezyum ve potasyum ile başta gelen ölçülmeyen anyonlar arasında da albümin, fosfat, sülfat ve diğer organik anyonlar sayılabilir. Genellikle ölçülmeyen anyonlar ölçülmeyen katyonlardan fazla olduğu için, anyon farkı 8 ile 16 mEq/L arasındadır.

Plazma anyon farkı temel olarak metabolik asidozun farklı nedenlerinin tanısında kullanılır. Metabolik asidozda, plazmada HCO_3^- düşüktür. Eğer plazma sodyum konsantrasyonu değişmediyse, anyonların konsantrasyonu (ya Cl^- ya da ölçülmeyen bir anyon) elektronötraliteyi korumak için artmak zorundadır. Eğer plazma Cl^-'u plazma HCO_3^-'ındaki düşmeyle orantılı olarak artarsa, anyon farkı normal kalacaktır ve buna sıklıkla *hiperkloremik metabolik asidoz* denilmektedir.

Eğer plazma HCO_3^-'ındaki azalmaya artmış Cl^- eşlik etmezse, ölçülmeyen anyonların düzeyleri artmalıdır ve sonuçta da hesaplanan anyon farkında bir artış olmalıdır. Metabolik asidoz uçucu olmayan asitlerde artış (HCl'nin yanısıra) ile oluşmuşsa, örneğin laktik asit veya ketoasitler gibi, plazma anyon farkı artacaktır çünkü HCO_3^-'daki düşüş Cl^-'daki eşit bir artış ile eşleşmemiştir. Normal ya da artmış anyon farkı ile birlikte olan bazı metabolik asidoz örnekleri Tablo 30-4'de gösterilmiştir. Anyon farkını hesaplayarak metabolik asidozun olası sebeplerinin bazılarına sınırlama getirmemiz mümkün olabilir.

TABLO 30-5

Normal veya Artmış Anyon Farkıyla Birlikte Olan Metabolik Asidoz

Artmış Anyon Farkı (Normokloremi)	Normal Anyon Farkı (Hiperkloremi)
Diyabetes mellitus (ketoasidoz)	Diyare
Laktik asidoz	Renal tübüler asidoz
Kronik böbrek yetmezliği	Karbonik anhidraz inhibitörleri
Aspirin (asetilsalisilik asit) zehirlenmesi	Addison hastalığı
Metil alkol zehirlenmesi	
Etilen glikol zehirlenmesi	
Açlık	

Kaynaklar

Alpern RJ: Renal acidification mechanisms. In Brenner BM (ed):The Kidney, 6th ed. Philadelphia:WB Saunders, 2000, pp 455-519.

Capasso G, Unwin R, Rizzo M, et al: Bicarbonate transport along the loop of Henle: molecular mechanisms and regulation. J Nephrol 15(Suppl 5): S88, 2002.

Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. Physiol Rev 83: 475, 2003.

Gennari FJ, Maddox DA: Renal regulation of acid-base homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The

Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 2015-2054.

Good DW: Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop. Ann Rev Physiol 56: 623, 1994.

Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13: 2171, 2002.

Karet FE: Inherited distal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13: 2178, 2002.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347: 43, 2002.

Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans. Am J Physiol Renal Physiol 285: F811, 2003.

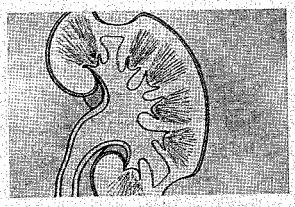
Madias NE, Adrogue HJ: Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. Nephron Physiol 93: 61, 2003.

Wagner CA, Geibel JP: Acid-base transport in the collecting duct. J Nephrol 15(Suppl 5): S112, 2002.

Wesson DE, Alpern RJ, Seldin DW: Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 2055-2072.

White NH: Management of diabetic ketoacidosis. Rev Endocr Metab Disord 4: 343, 2003.

Böbrek Hastalıkları ve Diüretikler



Diüretikler ve Etki Mekanizmaları

Diüretikler adından anlaşıldığı gibi, idrar çıkarma hızını artıran maddelerdir. Diüretiklerin çoğu çözünmüş maddelerin özellikle de sodyum ve klorürün atılmasını artırırlar. Gerçekte klinikte kullanılan diüretiklerin çoğu tübüllerde sodyum geriemilim hızını azaltarak etkirler ve bu da natriüreze (sodyum atımının artışı) ve dolayısıyla diüreze (su atımının artışı) neden olur. Diğer bir deyişle, su atımının artışı birçok olayda tübüler sodyum geriemiliminin inhibisyonu sonucu oluşur, zira tubüllerde kalan sodyum ozmotik olarak su geriemilimini de azaltır. Potasyum, klor, magnezyum ve kalsiyum gibi birçok çözünmüş maddenin renal tubüler geriemilimi de aynı şekilde sodyum geriemiliminden sekonder olarak etkilenir, diüretiklerin çoğu da bu maddelerin atılmasını artırır. Diüretiklerin en yaygın klinik kullanımı, özellikle ödem ve hipertansiyon ile birlikte seyreden hastalıklarda ekstraselüler sıvı hacmini azaltmak amacıyla olur. Bölüm 25'te açıklandığı gibi, vücuttan sodyum atımı genelde ekstraselüler sıvı hacmini de azaltır, bu nedenle ekstraselüler sıvı hacminin arttığı klinik bozukluklarda diüretikler yaygın olarak kullanılır.

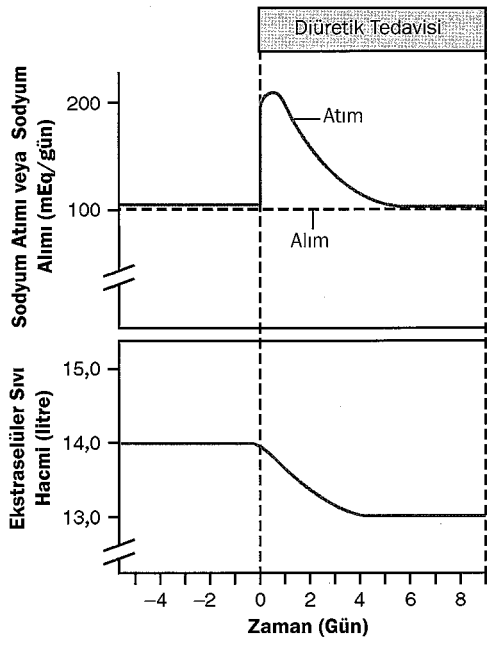
Bazı diüretiklerin verilmesini takiben birkaç dakika içinde idrar çıkışı 20 kat artabilir. Ancak diüretiklerin çoğunun böbreklerin tuz ve su atımına etkileri birkaç gün içinde gelişir (Şekil 31-1). Bunun nedeni azalan ekstraselüler sıvı hacmi etkisiyle diğer düzenleyici mekanizmaların aktive edilmesidir. Örneğin ekstraselüler sıvı hacminde bir azalma genelde arteryel basıncı ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düşürür ve renin salgısı ile anjiyotensin II oluşumunu artırır, bu tepkiler hep birlikte sonuçta idrar çıkışında diüretiklerin kronik etkisini baskılarlar. Böylece başlangıçta diüretiklerin kullanılmasına yol açan hipertansiyon veya ödem azalıp da, arteryel basınç ve ekstraselüler sıvıda azalma meydana geldikten sonra, yani denge durumunda, idrar çıkışı su alımına eşit hale gelir.

Klinik kullanım için değişik etki mekanizmalarına sahip çok sayıda diüretik mevcuttur ve bunlar renal nefronun çeşitli bölgelerinde tübüler reabsorpsiyonu inhibe ederler. Diüretiklerin genel sınıflandırılması ve etki mekanizmaları Tablo 31-1'de gösterilmektedir.

Ozmotik Diüretikler Tübüler Sıvıda Ozmotik Basıncı Artırarak Su Reabsorpsiyonunu Azaltırlar

Kana böbrek tübüllerinden kolayca geriemilemeyen maddelerin enjeksiyonu, örneğin üre, mannitol ve sukroz gibi maddelerin verilmesi, tübüllerde ozmotik olarak aktif moleküllerin konsantrasyonunun belirgin şekilde artışına neden olur. Bu maddelerin ozmotik basınçları su geriemilimini büyük miktarda azaltır ve idrara çok fazla tübüler sıvı geçişine yol açar.

Tübüler sıvıdan fazla miktardaki çözünmüş maddelerin emilmesinin yetersizliği ile birlikte seyreden bazı hastalıklarda da büyük hacimlerde idrar çıkarılır. Örneğin, diabetes mellitusta kan glikoz konsantrasyonu yüksek düzeylere çıkar ve filtre edilen glikoz miktarı artarak tübüllerin glikoz geri emilim kapasitesinin üzerine çıkar (glikozun *transport maksimumunu* aşar). Plazma glikoz konsantrasyonu 250 mg/dl üzerine çıktığında fazla glikozun çok az bir kısmı tübüllerden geri alınabilir, bunun yerine fazlası tübüllerde kalır ve ozmotik diüretik olarak etki yapar ve idrarla fazla sıvı atılmasına neden olur. Diabetes mellituslu hastalarda, yüksek miktarda idrar çıkarılması, susuzluk



ŞEKİL 31-1

Diüretik uygulanması sırasında sodyum atımı ve ekstraselüler sıvı hacmi. Sodyum itrahında ani artışla birlikte ekstraselüler sıvı hacminde bir azalma olmaktadır. Eğer sodyum alımı sabit tutulursa, düzenleyici mekanizmalar sodyum atımını tekrar alıma eşit düzeye getirecek ve böylece sodyum dengesi tekrar oluşacaktır.

mekanizmasının aktive edilmesine bağlı su alımının artışı ile dengelenir.

"Henle Kıvrımı" Diüretikleri Henle'nin Kalın Çıkan Kolunda Aktif Sodyum-Klorür-Potasyum Reabsorpsiyonunu Azaltır

Furosemid, etakrinik asit ve *bumetanid* güçlü diüretiklerdir. Henle kıvrımının kalın çıkan kolunda epitel hücrenin lümen tarafındaki zarlarındaki 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum ortak taşıyıcısını bloke ederek aktif geriemilimlerini azaltırlar. Bu diüretikler klinikte kullanılan en güçlü diüretikler arasındadır.

Bu diüretikler Henle kıvrımında lümen tarafındaki membranda aktif soydum-klorür-potasyum taşınmasını bloke ederek sodyum, klorür, potasyum ve diğer elektrolitlerle birlikte su atımını da artırırlar. Bu etkileri çeşitli şekillerde oluşur: (1) nefronun distal tübülüne geçen çözünmüş madde miktarını çok artırırlar ve bu da su geriemilimini engelleyen bir ozmotik etken olarak etki yapar ve (2) Henle kıvrımından medullanın interstisyel bölgesine iyon geçişini engelleyerek medulla interstisyel sıvı ozmolaritesini düşürürler ve bu da zıt akım işleminin çalışmasını bozar. Bu etki nedeniyle Henle kıvrımı diüretikleri böbreklerin idrarı konsantre etme veya dilüe etme yeteneğine zarar verir. Henle kıvrımında sodyum ve klorür geriemiliminin inhibisyonu nedeniyle bu iyonlar artan su atımı ile birlikte daha fazla atıldıklarında idrarın dilüe edilmesi bozulur. Diğer taraftan, bu iyonların renal medulla sıvısı konsantrasyonunun düşmesi ve bunun sonucu renal medulla ozmolaritesinin düşmesi nedeniyle de, idrarın konsantre edilmesi bozulur. Sonuçta toplayıcı kanallardan sıvı geriemilimi azalır ve böbreklerin maksimum konsantre etme yeteneği de oldukça düşer. Buna ilave olarak, renal medüller interstisyel sıvı ozmolarite azalışı Henle kıvrımının inen kolunda su geriemilimini de azaltır. Çok sayıdaki bu etkiler nedeniyle akut hallerde glomerüler filtratın yüzde 20-30 kadarı idrara geçerek birkaç dakika içinde idrar çıkarılmasının 25 kat kadar artırılmasına neden olur.

TABLO 31-1

Diüretiklerin Sınıflandırılması, Etki Mekanizmaları ve Tübüler Etki Bölgeleri

Diüretik Sınıfı	Etki Mekanizması	Tübüler Etki Bölgesi
Ozmotik diüretikler (mannitol)	Tübüler sıvı ozmolaritesini artırıp su ve çözünmüş madde geriemilimini inhibe eder	Başlıca poksimal tübüller
Henle diüretikleri (furosemid, bumetanid)	Lümen tarafındaki membranda Na^+-K^+-Cl^- taşınmasını inhibe eder	Henle kıvrımının kalın çıkan kolu
Tiazid diüretikler (hidroklorotiazid, klortalidon)	Lümen tarafındaki membranda Na^+-Cl^- geçişinin inhibisyonu	Distal tübüllerin başlangıcı
Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid)	HCO_3^- -geriemiliminin ve H^+ sekresyonunun inhibisyonu ile Na^+ geriemilimini azaltır	Proksimal tübüller
Aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon)	Tübüler reseptörlerde aldosteron etkisini inhibe eder, Na^+ rearbsorpsiyonu azalır, K^+ sekresyonu artar	Toplayıcı kanallar
Sodyum kanal blokerleri (triamteren, amilorid)	Lümen tarafındaki membranda Na^+ kanallarına Na^+ girişini bloke eder. Na^+ reabsorpsiyonu azalır ve K^+ sekresyonu azalır	Toplayıcı kanallar

Tiazid Diüretikler Distal Tübüllerin Başlangıcında Sodyum-Klorür Geriemilimini İnhibe Ederler

Klortiazid gibi tiazid türevleri distal tübüllerin başlangıç kısmında tübül hücrelerinin lümen tarafındaki membranlarında sodyum-klor taşıyıcısını bloke ederek etki yaparlar. Uygun şartlarda bu etkenler glomerüler filtratın yüzde 5-10 kadarının idrara geçişine neden olurlar. Bu miktar normalde distal tübüllerden geriemilen sodyum miktarı kadardır.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Proksimal Tübüllerde Sodyum-Bikarbonat Geriemilimini Bloke Ederler

Asetazolamid, Bölüm 30'da açıklandığı gibi, proksimal tübülde bikarbonat geriemilimi için gerekli olan *karbonik anhidraz* enzimini inhibe eder. Karbonik anhidraz enzimi karbonik anhidraz inhibitörlerinin başlıca etki bölgesi olan proksimal tübülde çok miktarda bulunur. Bir miktar karbonik anhidraz da diğer tübül hücrelerinde, örneğin toplayıcı kanalın interkale hücrelerinde bulunur.

Proksimal tübüllerde hidrojen iyon salgılanması ve bikarbonat geriemilimi, lümen tarafındaki membranda sodyum-hidrojen karşılıklı değişim mekanizması vasıtasıyla, sodyum geriemilimi ile birlikte olduğundan, bikarbonat geriemiliminin azalması sodyum geriemilimini de azaltır. Tübüler sıvıdan sodyum ve bikarbonat geriemilimlerinin bloke edilmesi, bunların tübüler sıvıda kalarak ozmotik diüretik gibi etki yapmalarına neden olur. Tahmin edilebileceği gibi, karbonik anhidraz inhibitörlerinin bir dezavantajı, idrarda aşırı bikarbonat iyonu kaybına bağlı olarak bir miktar asidoza neden olmalarıdır.

Aldosteronun Yarışmalı İnhibitörleri Kortikal Toplayıcı Tübüllerde Sodyum Geriemilimini ve Potasyum Sekresyonunu Azaltır

Spironolakton ve *eplerenon* aldosteron antagonistleridir ve bu ilaçlar kortikal toplayıcı epitel hücrelerdeki aldosteron bağlanan reseptörlere bağlanmak üzere aldosteron ile yarışarak bu tübüler bölümde sodyum geriemilimi ile potasyum sekresyonunu azaltırlar. Böylece tübül içinde kalan sodyum, ozmotik diüretik olarak etki yaparak hem su hem de sodyum atımının artışına neden olur. Bu ilaçlar aldosteron etkisini de bloke ederek tübüllerden potasyum sekresyonunu da düşürdüklerinden potasyum atımını da azaltırlar. Aldosteron antagonistleri potasyumun hücre içinden ekstraselüler sıvıya çıkışına da neden olurlar. Bu durum bazen ekstraselüler sıvı potasyum konsantrasyonunun aşırı artışına neden olur. Bu nedenle spironolakton ve diğer aldosteron inhibitörlerine *potasyum tutucu diüretikler* adı verilir. İdrarda potasyum kaybına neden olan diğer birçok diüretiklerin aksine, aldosteron antagonistleri potasyumu "tutucu" etki yaparlar.

Toplayıcı Tübüllerdeki Sodyum Kanallarını Bloke Eden Diüretikler Sodyum Geriemilimini Azaltır

Amilorid ve *triamteren* de toplayıcı kanallarda spironolakton etkisine benzer şekilde sodyum geriemilimini ve potasyum sekresyonunu inhibe ederler. Ancak hücresel düzeyde bu ilaçlar toplayıcı kanalların epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarının sodyum kanallarını bloke ederek sodyum girişini engeller. Epitel hücrelerine sodyum girişinin azalması nedeniyle hücrelerin bazolateral membranlarından sodyum geçişi de azalır ve böylece sodyum-potasyum adenozin trifosfat aktivitesi de düşer. Bu azalan aktivite hücre içine potasyum taşınmasını da azaltır ve sonuçta tübüler sıvıya potasyum sekresyonunu azaltır. Bu nedenle sodyum kanal bloke edicileri de, potasyum tutucu diüretiklerdendir ve idrarla potasyum atılma hızını düşürürler.

Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları dünyada birçok ülkede ölümün ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Örneğin 2004 yılında Amerika'da 20 milyondan daha fazla sayıda erişkinin kronik böbrek hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Böbrek hastaları iki gruba ayrılabilir: (1) *akut böbrek yetmezliğinde*, böbrek kısmen veya tamamen çalışamaz hale gelir, fakat sonuçta iyileşerek hemen hemen normal fonksiyonuna dönebilir ve (2) *kronik böbrek yetmezliğinde*, zaman içinde gittikçe artan sayıda nefronun fonksiyon kaybı gelişir ve böbrek fonksiyonu azalır. Bu iki grup içinde böbrek kan damarlarını, glomerülleri, tübülleri, böbrek interstisyumunu, üreterler ve idrar kesesi dahil üriner kanalın böbrek dışındaki bölümlerini etkileyen çok çeşitli özel böbrek hastalıkları bulunmaktadır. Bu bölümde böbrek hastalıklarının en önemlilerinin sadece birkaç tanesinde görülen belirgin fizyolojik anomaliler açıklanmaktadır.

Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliğinin nedenleri üç temel gruba ayrılmaktadır.

1. Böbreklere yetersiz kan akımı sonucu olan böbrek yetmezliği. Bu duruma, böbreğe gelmeden başka anomaliler neden olduğu için *prerenal akut böbrek yetmezliği* denir. Bunun nedeni, kalp dakika hacminin azaldığı ve düşük kan basıncı ile seyreden kalp yetmezliği veya şiddetli kanama gibi kan hacminin azalması ve düşük kan basıncı ile ilişkili durumlardır.
2. Böbreğin bizzat içindeki kan damarlarını, glomerülleri veya tübülleri etkileyen anomaliler nedeniyle oluşan *intrarenal akut böbrek yetmezliği*.
3. Kalikslerden idrar torbasına kadar olan üriner sistemin toplayıcı sisteminin herhangi bir

bölgesinin tıkanmasının neden olduğu *postrenal akut böbrek yetmezliği*. Böbreğin dışında, üriner kanalın tıkanmasına sebep olan en önemli nedenler kalsiyum, ürat veya sistin çökmesi sonucu oluşan böbrek taşlarıdır.

Böbrekte Kan Akımı Azalması Sonucu Oluşan Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrekler normalde 1100 ml/dak veya kalp dakika hacminin yüzde 20-25 kadarı olan bir kan akımı almaktadır. Böbreklere bu yüksek miktarda kan akımının temel nedeni, vücut sıvı hacimlerinin ve çözünmüş madde konsantrasyonlarının etkili bir şekilde düzenlenmesi için gerekli olan yüksek glomerüler filtrasyon hızını sağlamak amacıyla, yeterli plazma temin etmektir. Azalan böbrek kan akımına genelde GFR düşüşü ve idrar ile su ve çözünmüş madde atımının azalışı da katılır. Sonuçta, akut olarak böbrek kan akımını azaltan nedenler *oligüriye* neden olur. Bu durumda azalan idrar miktarı, su ve çözünmüş madde alımının altında kalır. Eğer böbrek kan akımı belirgin şekilde düşmüş ise idrar atılması tamamen kesilir ve bu duruma *anüri* denir.

Böbrek kan akımı yaklaşık normalin yüzde 20 veya 25'inin altına düşmediği sürece, eğer iskemi nedeni böbrek hücrelerinde tahribat yapmadan düzeltilirse akut böbrek yetmezliği genelde normale döner. Bazı dokuların aksine, böbrekler, hücrelerde gerçek bir tahribat oluşmadan kan akımında büyük çaplı bir düşüşe maruz kalmaya dayanabilirler. Bunun nedeni, böbrek kan akımı azaldığında, GFR ve glomerüllerden filtre edilen sodyum klorür miktarı da (aynı zamanda su ve diğer elektrolitlerin filtrasyon hızları da) azalır. Bu işlem, normal böbreğin enerjisinin ve oksijen tüketiminin büyük çoğunluğunu kullanan tübüller tarafından geriemilmesi gereken sodyum klorür miktarını da düşürür. Böylece böbrek kan akımı ve GFR azaldığında böbreğin oksijen ihtiyacı da düşer. GFR sıfır değere yaklaşırsa böbreğin oksijen tüketimi, sodyum geriemilimini yapmadan ancak böbrek tübüler hücrelerini canlı tutmaya yetecek düzeye yaklaşır. Kan akımı genellikle bazal düzey olan toplam böbrek kan akımının yüzde 20 veya 25'inin altına düşerse, böbrek hücreleri hipoksik duruma girerler ve böbrek kan akımında ilave düşüşler olur ve eğer uzun sürer ise, böbrek hücrelerinin özellikle tübüler epitel hücrelerinin tahribatına, hatta ölümüne neden olabilir. Eğer prerenal akut böbrek yetmezliğinin nedeni düzeltilmez ve böbrek iskemisi birkaç saatten fazla sürerse, bu tip böbrek yetmezliği aşağıda açıklandığı gibi intrarenal akut böbrek yetmezliğine dönüşebilir. Böbrek kan akımında akut azalma hastanede yatan hastalardaki akut böbrek yetmezliğinin yaygın nedenidir. Tablo 31-2'de azalan böbrek kan akımı ve prerenal akut böbrek yetmezliğinin bazı yaygın sebepleri gösterilmektedir.

Böbrekteki Anomalilerin Neden Olduğu İntrarenal Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrek içinden köken alan ve idrar oluşumunu hızlı bir şekilde düşüren anomaliler, *intrarenal akut böbrek yetmezliği* genel sınıfı içinde yer almaktadırlar. Bu sınıftaki akut böbrek yetmezlikleri daha sonra şu gruplara da ayrılabilir: (1) glomerüler kapiller veya diğer küçük böbrek damarlarını tahrip eden durumlar, (2) böbrek tübüler epitelini tahrip eden durumlar, (3) böbrek interstisyumunda hasara neden olan durumlar. Bu tip sınıflandırma hasarın yerine göre olmaktadır, ancak böbrek damarları ve tübüler sistem fonksiyonel olarak birbirlerine bağımlı olduklarından, böbrek kan damarlarında olan tahribat tübüler hasara yol açarken, belirgin tübüler hasarlar da böbrek kan damarlarında hasara neden olabilir. İntrarenal akut böbrek yetmezliğinin nedenleri Tablo 31-3'de liste halinde verilmektedir.

TABLO 31-2

Prerenal Akut Böbrek Yetmezliğinin Bazı Nedenleri

İntravasküler hacim azalması
- Kanama (travma, operasyon, doğum sonrası, gastrointestinal)
- Diyare veya kusma
- Yanıklar

Kalp yetmezliği
- Miyokard infarktüsü
- Kapak hasarları

Periferik vazodilatasyon ve bunun sonucunda oluşan hipotansiyon
- Anaflaktik şok
- Anestezi
- Sepsis, şiddetli enfeksiyonlar

Primer renal hemodinamik anomaliler
- Renal arter stenozu, renal arter veya vende emboli veya tromboz

TABLO 31-3

İntrarenal Akut Böbrek Yetmezliğinin Bazı Nedenleri

Küçük damar ve/veya glomerüler hasar
- Vaskülit (poliarteritis nodoza)
- Kolesterol embolisi
- Malign hipertansiyon
- Akut glomerulonefrit

Tübüler Epitel Hasarı (tübüler nekroz)
- İskemi sonucu akut tübüler nekroz
- Toksinler nedeniyle akut tübüler nekroz (ağır metaller, etilen glikol, insektisitler, zehirli mantarlar, karbontetraklorür)

Renal İnterstisyel Hasar
- Akut piyelonefrit
- Akut alerjik interstisyel nefrit

Glomerülonefritin Neden Olduğu Akut Böbrek Yetmezliği. Akut glomerulonefrit bir tip *intrarenal* akut böbrek yetmezliğidir ve çoğunlukla glomerülleri tahrip eden anormal bir immün reaksiyon sonucunda olmaktadır. Bu hastalığı olan hastaların yaklaşık yüzde 95'inde glomerüllerin tahribi, vücudun başka bir yerinde, çoğunlukla da bazı A grubu beta streptokokların neden olduğu bir enfeksiyondan 1-3 hafta sonra görülür. Bu enfeksiyon bir streptokoksik boğaz ağrısı, streptotoksik tonsillit veya hatta derinin streptokok enfeksiyonu olabilir. Böbrekleri tahrip eden enfeksiyonun kendisi değildir. Streptokok antijenine karşı takibeden birkaç haftada antikorlar gelişir. Antikorlar antijenlerle reaksiyona girerek erimeyen immün kompleksler yaparlar ve bunlar da glomerüllerde, özellikle glomerülün bazal membranında, tutulurlar.

İmmün kompleks glomerüllerde birikince glomerüllerin birçok hücresi çoğalmaya başlar, fakat özellikle endotel ve epitel katlar arasında yer alan epitel hücreleri ve

mezenşimal hücreler çoğalırlar. Buna ilave olarak glomerüllerde çok sayıda akyuvar tutulur. Bu inflamatuvar tepki sonucunda, glomerüllerin çoğu bloke olur ve bloke olmayanlar da aşırı geçirgen hale gelerek glomerüler kapiller kanından glomerüler filtrata alyuvar ve protein kaçışına yol açarlar. Şiddetli durumlarda böbrek tamamen çalışmayı durdurur.

Glomerüllerin akut inflamasyonu genelde 2 hafta içinde hafifler ve hastaların çoğunda birkaç haftadan birkaç aya kadar olan sürede böbrekler normal fonksiyonuna döner. Ancak bazen glomerüllerin çoğu onarılamayacak düzeyde tahrip olur ve hastaların küçük bir kısmında ise ilerleyen böbrek bozukluğu sürerek bu bölümde daha sonra açıklanacak olan *kronik böbrek yetmezliğine* yol açar.

Akut Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Tübüler Nekroz. İntarenal akut böbrek yetmezliğinin diğer bir nedeni tübüllerdeki epitel hücrelerin tahribi ile oluşan *tübüler nekrozdur*. Tübüler nekrozun bazı yaygın nedenleri: (1) şiddetli iskemi ve tübül epitel hücrelerine yetersiz oksijen ve besin maddesi temini ve (2) tübül epitel hücrelerini yok eden zehirler, toksinler veya ilaçlardır.

Şiddetli Böbrek İskemisinin Neden Olduğu Akut Tübüler Nekroz. Böbreklerde şiddetli iskemi, dolaşım şoku ile veya böbreklere kan teminini aşırı şekilde engelleyen diğer bozukluklar sonucunda oluşabilir. Eğer iskemi böbrek tübül epitel hücrelerine besin maddesi ve oksijen teminini bozacak derecede şiddetli ise ve bu durum uzun sürerse, epitel hücrelerinde hasar veya sonuçta yıkım oluşabilir. Böyle olduğunda tübül hücreleri "dökülür" ve nefronların çoğunu tıkar ve böylece tıkanan nefronlarda idrar akışı olmaz. Etkilenen nefronlar, kan akımı normale döndüğünde bile, tübüller tıkalı olduğu sürece idrar çıkaramazlar. Tübüler epitelde iskemik hasarın en yaygın nedeni daha önce açıklandığı gibi, dolaşım şoku ile ilgili olan akut böbrek yetmezliğinin prerenal sebepleridir.

Toksinler veya İlaçların Neden Olduğu Akut Tübüler Nekroz. Tübül epitelini tahrip ederek akut böbrek yetmezliğine yol açabilen böbrek zehirleri ve ilaçlar uzun bir liste oluşturmaktadır. Bunların bazıları *karbon tetraklorür, ağır metaller* (civa ve kurşun gibi), *etilen glikol* (antifrizin temel maddesi), çeşitli *insektisitler* ve *anbiyotik* olarak kullanılan (tetrasiklinler gibi) ve belirli kanser tedavilerinde kullanılan cis-platinum gibi çeşitli ilaçlardır. Bu maddelerin herbiri böbrek tübüler epitel hücrelerinde farklı toksik etki yaparak birçoğunun ölümüne neden olur. Sonuçta epitel hücreleri bazal membrandan dökülürler ve tübülleri tıkarlar. Bazen bazal membran da tahrip olur. Eğer bazal membran sağlam kalırsa tübül epitel hücreleri yüzey boyunca çoğalarak 10-20 gün içinde kendilerini tamir ederler.

Alt Üriner Kanalın Anomalilerinin Neden Olduğu Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrek kan akımı ve diğer fonksiyonlar başlangıçta normal olsa bile, alt üriner kanaldaki çeşitli anomaliler idrar akımını kısmen veya tamamen durdurur ve böylece akut böbrek yetmezliğine neden olabilirler. Eğer sadece bir böbrekten idrar çıkışı durmuşsa, diğer böbrek ekstraselüler elektrolit ve solüt düzeyini ve ekstraselüler sıvı hacmini nisbeten normal seviyede tutmak amacıyla, çıkardığı idrar miktarını yeteri kadar artırdığından vücut sıvı yapısında büyük bir değişiklik görülmez. Bu tip böbrek yetmezliğinde, eğer problemin temel nedenleri birkaç saat içinde düzeltilirse, böbrek normal fonksiyonuna dönebilir. Ancak üriner kanalın birkaç gün veya haftalar süren kronik tıkanıklıkları geri dönüşü olmayan böbrek tahribatına neden olur. Postrenal akut yetmezliğin bazı nedenleri şunlardır: (1) üreterlerin veya renal pelvislerin büyük taşlar veya kan pıhtıları ile bilateral tıkanması, (2) mesanenin tıkanması ve (3) üretranın tıkanması.

Akut Böbrek Yetmezliğinin Fizyolojik Etkileri

Akut böbrek yetmezliğinin temel fizyolojik etkisi kanda ve ekstraselüler sıvıda su, metabolik ürünler ve elektrolitlerin birikimidir. Bu da su ve tuz yüklenmesine ve dolayısıyla ödeme ve hipertansiyona yol açabilir. Ancak fazla potasyum tutulması, akut böbrek yetmezliği hastalarında daha ciddi tehlikelere neden olabilir, zira plazma potasyum konsantrasyonunun 8 mEq/litre'den daha fazla (normalin sadece iki katı) artışı (hiperkalemi) öldürücü olabilir. Yeterli hidrojen iyonu atılamadığı için akut böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolik asidoz gelişebilir ve bu da öldürücü olabilir veya hiperkalemiyi ağırlaştırır. Şiddetli akut böbrek yetmezliği vakalarının çoğunda tam anüri görülür. Böbrek fonksiyonları normale döndürülemezse veya vücuttaki fazla su, elektrolit ve metabolik atık ürünlerin atılması için böbrek diyalizi kullanılmazsa hasta 8-14 gün içinde ölür. İdrar çıkışının azalmasının diğer etkileri ve yapay böbrek ile tedavi, kronik böbrek yetmezliği ile ilgili olan gelecek bölümde açıklanacaktır.

Kronik Böbrek Yetmezliği: Fonksiyonel Nefronların Sayısında Geridönüşümsüz Azalma

Kronik böbrek yetmezliği çok sayıda fonksiyonel nefronun ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşur. Ciddi klinik belirtiler çoğunlukla fonksiyonel nefron sayısı normalin en az yüzde 70-75'inin altına düşünceye kadar görülmez. Gerçekte fonksiyonel nefron sayısı normal değerin yüzde 20-25'inin altına düşünceye kadar elektrolitlerin çoğunun normal kan konsantrasyonları ve normal vücut sıvı hacmi, nisbeten dengede tutulabilir.

Tablo 31-4'de kronik böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden bazıları verilmektedir. Genelde kronik böb-

TABLO 31-4

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bazı Nedenleri

Metabolik bozukluklar
- Diabetes mellitus
- Obezite
- Amiloidoz

Hipertansiyon

Renal vasküler bozukluklar
- Ateroskleroz
- Nefroskleroz - hipertansiyon

İmmünolojik bozukluklar
- Glomerülonefrit
- Poliarteritis nodoza
- Lupus eritematozus

Enfeksiyonlar
- Piyelonefrit
- Tüberküloz

Primer tübüler bozukluklar
- Nefrotoksinler (analjezikler, ağır metaller)

Üriner kanal tıkanmaları
- Böbrek taşları
- Prostat hipertrofisi
- Üretrada daralma

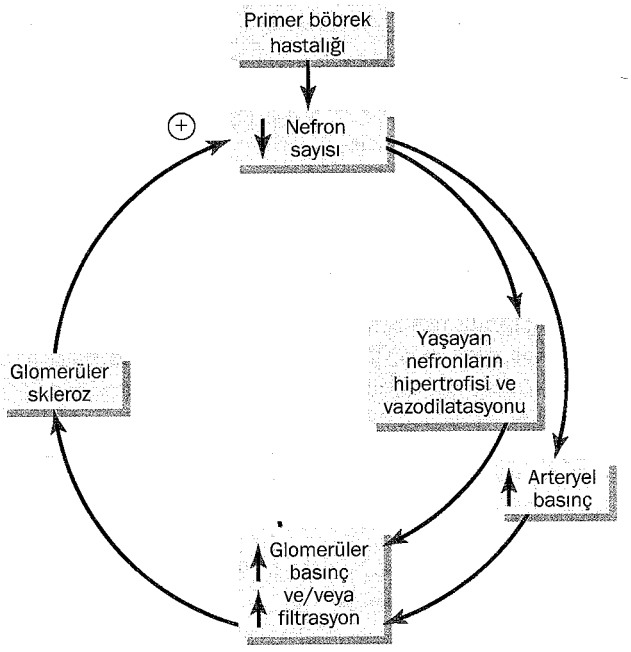
Konjenital bozukluklar
- Polikistik hastalık
- Konjenital böbrek dokusu yokluğu (renal hipoplazi)

rek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği gibi kan damarlarında, glomerüllerde, tübüllerde, böbrek interstisyumunda ve alt üriner kanalda oluşan bozukluklar sonucu görülür. Kronik böbrek yetmezliğine yol açan çok çeşitli hastalıklar olmasına rağmen, sonuç genelde aynı, fonksiyonel nefron sayısında azalmadır.

Son-Dönem Böbrek Hastalığına Yol Açan Kronik Böbrek Yetmezliğinin Kısır Döngüsü

Birçok durumda böbreklerde oluşan ilk hasar, böbrek fonksiyonunun giderek daha fazla bozulmasına ve kişinin yaşamak için diyaliz tedavisine veya böbrek transplantasyonuna gerek duyulacak noktaya ulaşmasına yol açan nefron kayıplarının artışıyla sonuçlanır. Bu duruma *son-dönem böbrek hastalığı* denilmektedir.

Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar, böbreğin büyük bölümlerinin operasyonla alınmasının kalan nefronlarda uyum sağlayıcı değişikliklere yol açarak tek bir nefrondaki kan akımının artışına, GFR artışına ve kalan nefronlarda artmış idrar çıkışına neden olduğunu göstermektedir. Bu değişikliklerde hangi mekanizmanın sorumlu olduğu tam olarak anlaşılmamakla birlikte, buna kalan nefronlarda hipertrofinin yanısıra (yaşayan nefronlardaki çeşitli oluşumların büyümesi) vasküler direnci ve tübüler geriemilimi azaltan fonksiyonel değişikliklerin katıldığı görülmektedir. Bu uyum sağlayıcı değişiklikler, normal böbrek kütlesinin yüzde 20-25 kadarı kalan bir hastada bile, normal miktarda su ve elektrolit atımına imkan vermektedir. Birkaç yıl sonra, renal fonksiyon değişiklikleri, kalan nefronların, özellikle bunların glomerüllerinin tahribatına yol açabilir.



ŞEKİL 31-2

Primer böbrek hastalıklarında görülen kısır döngü. Hastalık nedeniyle nefronların kaybı, kalan glomerüler kapillerlerde basıncı ve akımı artırır. Bunun sonucu bu "normal" kapillerler de tahrip olarak ilerleyen skleroza ve sonuçta bu glomerüllerin de kaybına yol açar.

Sonradan oluşan bu ilave tahribatın nedeni bilinmemektedir, fakat bazı araştırıcılar bunun kalan glomerüllerde gerilmeye veya artan basınca bağlı olduğuna inanmaktadırlar. Bunun nedeni ise, fonksiyonel vazodilatasyon veya artmış kan basıncıdır. Basınçtaki kronik artış ve küçük arteriyollerin ve glomerüllerin gerginliğinin, bu damarların sklerozu ile sonuçlandığına (normal dokunun yerini bağ dokusunun alması) inanılmaktadır. Bu sklerotik lezyonlar böbrek fonksiyonlarının daha da azalmasına yol açarak, kalan nefronlarda yeniden uyum sağlayıcı değişimlere ve yavaş yavaş gelişen kötü bir döngüye ve sonuçta son-dönem böbrek yetmezliğine neden olur (Şekil 31-2). Bu ilerleyen böbrek fonksiyon kaybını yavaşlatan yegane kanıtlanan yöntem, özellikle anjiyotensin II oluşumunu bloke eden anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlar kullanarak arteryel basıncı ve glomerüler hidrostatik basıncı düşürmektir.

Tablo 31-5 son-dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenlerini vermektedir. 1980'li yılların başlarında, *glomerülonefritin* bütün şekillerinin son-dönem böbrek yetmezliğinin başlamasına neden olan en yaygın etken olduğuna inanılırdı. Son yıllarda *diabetes mellitus* ve *hipertansiyonun* son dönem böbrek yetmezliğine yol açan önde gelen faktörler olarak kabul edildiği ve yaklaşık tüm kronik böbrek yetmezliklerinin %70'ine neden oldukları anlaşılmıştır.

Aşırı kilo alımının (obezite) son-dönem böbrek hastalığının iki temel nedeni –diyabet ve hipertansiyon- için en önemli risk faktörü olduğu görülmektedir. Bölüm 78'de incelendiği gibi obezite ile yakın ilişkili olan diyabet tüm di-

TABLO 31-5

Son Dönem Böbrek Hastalıklarının (SDBH) En Yaygın Nedenleri

Neden	Toplam (SDBH) Hastalarının Yüzdesi
Diabetes mellitus	44
Hipertansiyon	26
Glomerülonefrit	8
Polikistik böbrek hastalığı	2
Diğer/bilinmeyen	20

abetes mellitus olgularının yaklaşık %90'ından sorumludur. Aşırı kilo alımı, esansiyel hipertansiyon için de temel nedendir ve erişkinlerde hipertansiyon riski oluşumunun yüzde 65-75'inden sorumludur. Diyabet ve hipertansiyon nedeniyle oluşan böbrek tahribatına ek olarak obezite, hastalardaki mevcut böbrek hastalığının ilerlemesinde hızlandırıcı veya sinerjistik etkiye de sahiptir.

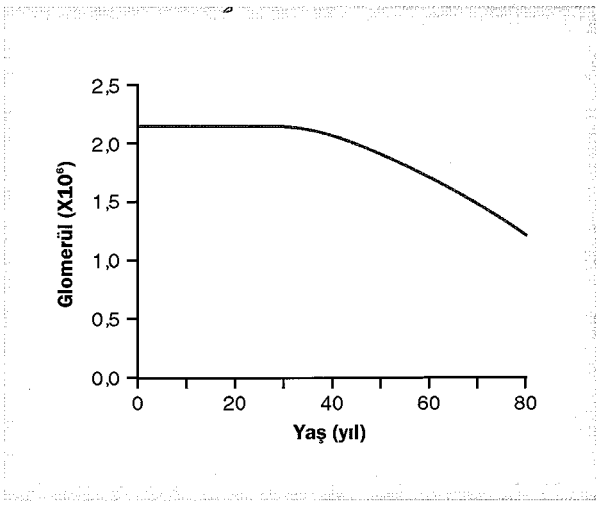
Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Böbrek Damarlarının Hasarı

Vasküler lezyonların birçok tipi böbreklerde iskemiye ve böbrek dokusunun ölümüne yol açabilir. Bunların en yaygınları, (1) ilerleyici sklerotik daralma ile seyreden büyük böbrek arterlerindeki *ateroskleroz*, (2) büyük arterlerden bir veya daha fazlasının tıkanmasına da neden olan *fibromüsküler hiperplazi* ve (3) küçük arterler, arteriyoller ve glomerüllerin sklerotik lezyonlarının neden olduğu yaygın bir durum olan *nefrosklerozdur*.

Büyük arterlerin aterosklerotik veya hiperplazik lezyonları, genelde bir böbreği diğerinden daha fazla etkiler ve böylece tek taraflı böbrek fonksiyonunun kaybolmasına sebep olur. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, bir böbreğin arteri normal iken diğerinin arteri daralırsa sıklıkla hipertansiyon görülür ve bu durum "iki böbrek" Goldblatt hipertansiyonuna benzer.

Böbrek hastalıklarının en yaygın formu olan *benign nefroskleroz*, 60 yaşından sonra ölen insanların yaklaşık yüzde 70'inin postmortem incelenmesinde belirli ölçülerde görülmektedir. Vasküler lezyonların bu tipi, böbreğin küçük interlobuler arterlerinde ve aferent arteriyollerinde görülür. Bu durumun damarların intima tabakalarına plazma sızması ile başladığına inanılmaktadır. Bu damarların orta katlarında fibrinoid kalıntılar birikir ve bunu damar çeperinin yavaş yavaş kalınlaşması izler, sonuçta damarı daraltır ve bazı durumlarda tıkar. Küçük böbrek arterleri arasında kollateral dolaşım olmadığından bu tip tıkanmaların bir veya birden fazlası belirli sayıda nefronun tahribatına neden olur. Bunun sonucunda böbrek dokusunun çoğu küçük miktarlarda fibröz doku ile yer değiştirir. Skleroz, glomerüller içinde oluşursa, bu glomeruler tahribata *glomerülosklerozdenilmektedir*.

Nefroskleroz ve glomerülosklerozinsanların çoğunda 40 yaşından sonra belirli ölçülerde görülür ve bundan sonraki her 10 yılda fonksiyonel nefronların yüzde 10 oranında azalmasına neden olur (Şekil 31-3). Glomerüllerin ve nefron fonksiyonlarının tümündeki bu kayıp hem böbrek kan akımında hem de GFR'de giderek daha fazla azalma ile belirgin olur. "Normal" insanlarda bile, 80 yaşında böbrek plazma akımı ve GFR yüzde 40-50 oranında azalır.



ŞEKİL 31-3

Yaşlanmanın fonksiyonel glomerül sayısı üzerine etkisi.

Nefroskleroz ve glomerülosklerozun sıklığı ve şiddeti, *hipertansiyon* ve/veya *diabetes mellitus* olduğunda aşırı derecede artar. Gerçekte diabetes mellitus ve hipertansiyon, daha önce de açıklandığı gibi son-dönem böbrek hastalığının en yaygın iki nedenidir. Böylece, şiddetli hipertansiyon ile birlikte seyreden benign nefroskleroz, hızla gelişen bir *malign nefroskleroza* yol açabilir. Malign nefrosklerozun belirgin histolojik görünümleri, etkilenen nefronda şiddetli iskemi ile birlikte, arteriyollerde fibrinoid birikimlerin oluşumunu ve damarların kademeli olarak kalınlaşmasını içermektedir. Bilinmeyen nedenlerle, malign nefroskleroz ve şiddetli glomerüloskleroz gelişme insidansları, siyah ırkta, aynı yaşta olup benzer şekilde hipertansiyon veya diyabete sahip beyaz ırka oranla, belirgin oranda daha fazla olmaktadır.

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Glomerüllerin Hasarı—Glomerülonefrit

Kronik glomerülonefrit, böbreğin glomerüllerinin kapiller kıvrımlarında inflamasyon ve tahribata neden olan birkaç hastalığın sonucunda oluşur. Bu hastalığın akut formunun aksine, kronik glomerülonefrit yavaş gelişir ve çoğu kez geridönüşümsüz böbrek yetmezliğine yol açar. Bu, akut glomerülonefriti izleyen primer bir böbrek hastalığı veya *lupus eritematoz* gibi sistemik hastalıklardan sonra sekonder olarak gelişen bir hastalık olabilir.

Çoğunlukla kronik glomerülonefrit, glomerüler membranda antijen-antikor komplekslerinin birikimleri ile başlar. Akut glomerülonefritin aksine, glomerülonefritin kronik formu olan hastaların sadece çok az bir yüzdesine streptokok infeksiyonları neden olmaktadır. Glomerüler membranlarda antijen-antikor komplekslerinin birikiminin sonucunda inflamasyon, membranların giderek artan kalınlaşması

ve neticede glomerüllerin fibröz doku ile kaplanması görülür. Hastalığın daha sonraki döneminde glomerüler membranın kalınlaşması nedeniyle, glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı aşırı derecede azalır. Hastalığın son döneminde birçok glomerülün yerini fibröz doku alır ve bunun sonucu sıvı filtre edemezler.

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Böbrek İnterstisyum Hasarı—Piyelonefrit

Böbrek interstisyumunun primer veya sekonder hastalığına *interstisyel nefrit* denilmektedir. Genelde bu durum, her bir nefronu tahrip eden vasküler, glomerüler veya tübüler yıkım sonucunda oluşabilir veya böbrek interstisyumunun zehirler, ilaçlar ve bakteriyel enfeksiyonlarla tahribatını kapsayabilir.

Bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu renal interstisyel hasara *piyelonefrit* denilmektedir. Enfeksiyon farklı tipteki bakterilerden meydana gelebilir, özellikle üriner kanalın feçesle kontaminasyonu sonucu *Escherichia coli*'den oluşabilir. Bu bakteriler böbreklere ya kan yoluyla ulaşırlar veya daha yaygın olarak alt üriner kanaldan üreterler yoluyla böbreğe çıkabilirler. Normal idrar kesesinin bakterileri kolayca temizleyebilecek özellikte olmasına rağmen, keseden bakterilerin atılmasına engel olan iki genel klinik durum bulunmaktadır: (1) kesenin tam olarak boşalamaması ve içeride bir miktar idrar kalıntısı kalması ve (2) idrar akışına engel olan bir tıkanmanın mevcut oluşu. İdrar kesesinden bakteriler atılamadığında, bunlar çoğalırlar ve kesede inflamasyon gelişir, bu duruma *sistit* denilmektedir. Sistit bir kez oluşunca, böbreklere çıkmadan lokalize olarak kalır veya bazı hastalarda bir ya da her iki üreterin de miksiyon sırasında idrarı yukarı ittirdiği patolojik bir durumda renal pelvise kadar çıkabilir. Bu duruma *vezikoüreteral reflü* denilir ve miksiyon sırasında kese duvarının üreterleri tam kapatamaması neticesinde oluşur. Bunun sonucunda yukarıya böbreklere doğru bir miktar idrar ittirilmiş olur ve onun da taşıdığı bakteriler renal pelvise ve renal medullaya çıkar ve piyelonefrite ilişkin bir enfeksiyon ve inflamasyon başlatabilirler.

Piyelonefrit medullada başladığı için, ilk başladığında medullanın fonksiyonlarını korteksten daha fazla etkiler. Medullanın temel fonksiyonu idrarın konsantre edilmesinde zıt-akım mekanizmasının çalışması olduğu için piyelonefritli hastaların idrarı konsantre etme yeteneklerinde sıklıkla anlamlı bozulmalar vardır.

Uzun süreli piyelonefritte, böbreklerin bakteriler tarafından istilası, sadece renal medulla interstisyumunda değil, tübüller, glomerüller ve böbreğin diğer tüm yapılarında da ilerleyici hasara neden olur.

Nefrotik Sendrom-Artmış Glomerüler Geçirgenlik Sonucunda İdrarla Protein Atılması

Böbrek hastalığı olan birçok hastada, idrarda fazla miktarda plazma proteinlerinin kaybı ile karakterize *nefrotik sendrom* oluşur. Bazen böbreğin fonksiyonlarında başka temel bozukluk belirtileri olmadan da gelişebilir, fakat çoğunlukla belirli derecelerde böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

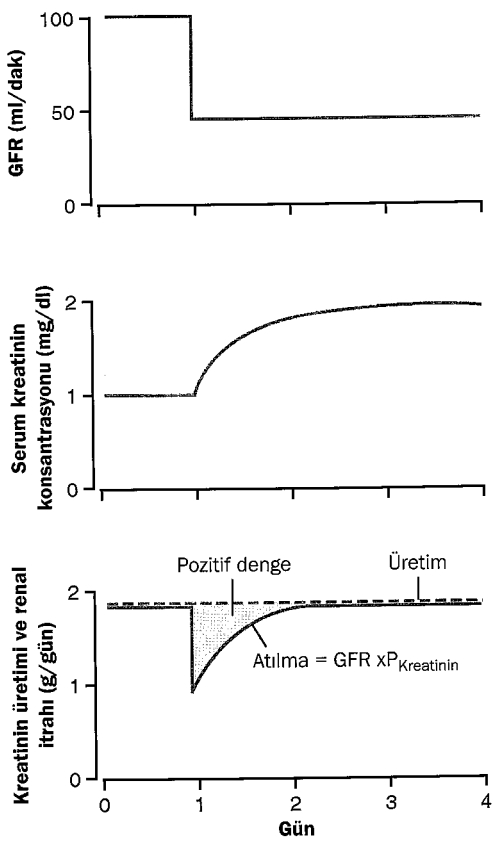
İdrarda protein kaybının nedeni glomerüler membranın geçirgenliğinin artmasıdır. Bundan dolayı, bu membranın geçirgenliğini artıran herhangi bir hastalık nefrotik sendroma neden olabilir. Bu hastalıklar şunlardır: (1) *kronik glomerülonefrit*, glomerülleri etkiler ve glomerüler membran geçirgenliği oldukça artırır: (2) *amiloidoz*, kan damarlarının duvarlarında anormal proteinoid maddelerin birikimi sonucunda oluşur ve glomerüllerin bazal membranında ciddi tahribata neden olur ve (3) *minimal değişimli nefrotik sendrom*, glomerüller ve kapiller membranda ışık mikroskopu ile belirlenebilecek herhangi bir temel bozukluk yoktur. Bölüm 26'da anlatıldığı gibi, minimal değişimli nefropati, normalde glomerüler kapiller bazal membranında mevcut olan negatif yükün kaybı ile ilişkilidir. İmmünolojik çalışmalar, bazı vakalarda, anormal immün reaksiyonların varlığını da gösterdiği için, negatif yükün kaybının membrandaki antikor etkisi sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Glomerüler kapiller bazal membranın negatif yükünün kaybı normalde bazal membrandaki negatif yükün geri ittiği negatif yüklü plazma proteinlerinin, özellikle albüminin, glomerüler membrandan kolaylıkla geçişine yol açar.

Minimal değişimli nefropati erişkinlerde, fakat daha sık olarak 2-6 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Glomerüler kapiller membranın artan permeabilitesi hergün idrarla 40 gr'a kadar çıkabilen plazma proteini kaybına yol açar ve bu miktar bir çocuk için oldukça fazladır. Bunun sonucunda çocuğun plazma protein konsantrasyonu çoğu kez 2 gramın altına ve kolloid ozmotik basınç normal değer olan 28'den 10 mm Hg'nın altına düşer. Plazmadaki bu düşük kolloid ozmotik basınç sonucu, vücudun her bölgesindeki kapiller damarlardan çok miktarda sıvı dokulara sızar ve Bölüm 25'de anlatıldığı gibi şiddetli ödeme neden olur.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nefron Fonksiyonu

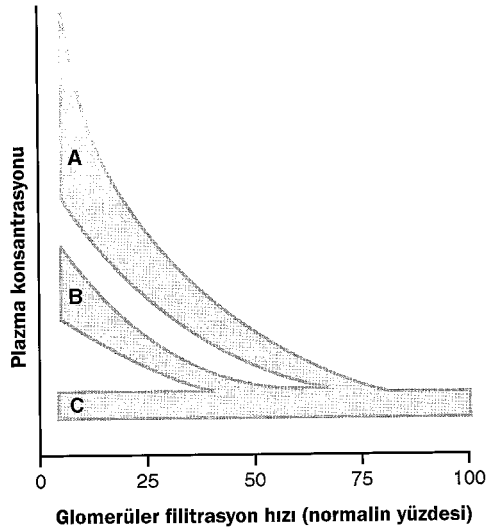
Fonksiyonel Nefronların Kaybı, Kalan Nefronların Daha Fazla Su ve Çözünmüş Madde Atmasını Gerektirir. GFR azalmasına yol açabilecek fonksiyonel nefron sayısındaki azalmanın böbreklerden su ve elektrolit atımını da azaltacağı beklenir. Ancak nefronların yüzde 75 kadarını bile kaybeden hastalar, vücut sıvılarında herhangi bir ciddi birikim olmaksızın normal miktarda su ve elektrolit atımı yapabilmektedirler. Nefron sayısında daha fazla düşüş ise, elektrolit ve sıvı birikimine yol açar ve nefron sayısı normalin yüzde 5-10 düzeyine indiğinde genellikle ölüm olur.

Elektrolitlerin aksine, üre ve kreatinin gibi birçok metabolik artık ürün, tahrip olan nefronların sayısıyla doğru orantılı olarak vücutta birikirler. Bunun nedeni kreatinin ve üre gibi maddelerin atılmalarının büyük öl-



SEKİL 31-4

Kreatinin üretim oranı aynı kaldığı zaman, glomerüler filtrasyon hızının yüzde 50 azaltılmasının serum kreatinin konsantrasyonuna ve kreatinin atımına etkisi.



SEKİL 31-5

Kronik böbrek yetmezliğinde farklı tipteki çözünmüş maddeler için temsili adaptasyon modelleri. A eğrisi üre, kreatinin gibi filtre edilip az emilen maddelerin yaklaşık plazma konsantrasyon değişimlerini göstermektedir, B eğrisi fosfat ve ürat gibi çözünmüş maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını ve C eğrisi sodyum ve klorür gibi maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını göstermektedir.

çüde glomerüler filtrasyona bağlı olmasıdır. Bunlar elektrolitler gibi güçlü bir şekilde geriemilemez. Örneğin kreatinin geriemilemez ve dolayısıyla atım hızı filtre edildiği hıza eşit olur:

Kreatinin filtrasyon hızı
= GFR x Plazma kreatinin konsantrasyonu
= Kreatinin atılma oranı

Bu nedenle, eğer GFR azalırsa kreatinin atılma oranı da aynı şekilde azalarak vücut sıvılarında kreatinin birikimine ve normal düzeye (vücutta üretilen kreatinin oranına eşit) dönünceye kadar kreatinin konsantrasyonunun yükselmesine neden olur (Şekil 31-4). Yani, normal şartlarda, GFR'deki düşüşe rağmen kreatinin atılma oranı kreatinin üretim oranına eşit olur; ancak bu normal kreatinin atılma oranı, Şekil 31-5'deki A eğrisinde gösterildiği gibi, artmış plazma kreatinin konsantrasyonunun kullanılması sayesinde gerçekleşir.

Fosfat, ürat ve hidrojen iyonları gibi maddeler, GFR normalin yüzde 20-30 altına düşünceye kadar, çoğunlukla normal sınırlar içinde tutulurlar. Bunun sonucu olarak, bu maddelerin plazma konsantrasyonu Şekil 31-5'deki B eğrisinde gösterildiği gibi yükselir, ancak bu GFR'nin düşüşüyle orantılı değildir. GFR düştüğünde bu çözünmüş maddelerin nisbeten sabit plazma konsantrasyonlarının sağlanması, bu maddelerin glomerüler kapillerden filtre edilen miktarlarının nisbeten daha fazla fraksiyonunun atılmasıyla gerçekleşir. Bu durum tübüler reabsorbsiyon oranının azaltılması veya bazı durumlarda ise tübüler sekresyon oranının artırılması ile olur.

Sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları GFR'de aşırı bir düşüş olsa bile (Şekil 31-5'de C eğrisi) hemen hemen sabit tutulur. Bu işlem bu elektrolitlerin tübüler reabsopsiyonlarının çok azaltılmasıyla oluşturulur. Örneğin, fonksiyonel nefronların yüzde 75 oranında kaybında, kalan herbir nefron normal şartlardakinin dört katı kadar daha fazla sodyum ve dört katı kadar hacim atımı yapmalıdırlar (Tablo 31-6).

Bu adaptasyon, kısmen, kalan her nefronda hem kan damarları ve glomerüllerin hipertrofileri, hem de kan damarlarının genişlemesine yol açan fonksiyonel değişiklikler sonucunda artmış kan akımı ve artmış GFR'a bağlı olarak oluşur. Toplam GFR'de aşırı bir düşüş olsa

TABLO 31-6

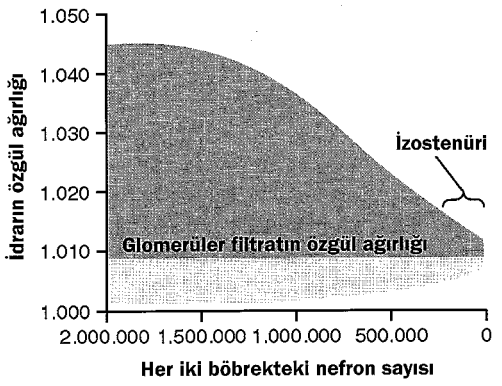
Böbrek Yetmezliğinde Toplam Böbrek İtrahı ve Nefron Başına İtrah

	Normal	Nefronların %75 kaybı
Nefron sayısı	2.000.000	500.000
Toplam GFR (ml/dak)	125	40
Tek nefronda GFR (m/dak)	62,5	80
Tüm nefronlar için atılan hacim (ml/dak)	1,5	1,5
Tek nefrondan atılan hacim (m/dak)	0,75	3,0

bile, tübüllerin su ve elektrolit geriemilim hızlarını düşürmeleri yolu ile böbrek atım hızı normal düzeyde korunabilir.

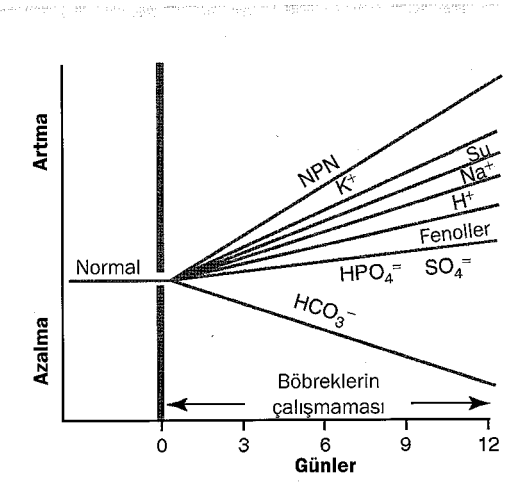
İzostenüri-Böbreklerin İdrarı Konsantre veya Dilüe Edememesi. Hastalıklı böbreklerin kalan nefronlarındaki hızlı tübüler akımın önemli bir etkisi, böbrek tübüllerinin idrarı konsantre etme veya dilüe etme yeteneklerini kaybetmesidir. Böbreğin konsantre etme gücü şu nedenlerle yetersiz olur: (1) tübüler sıvının toplayıcı kanallardan hızlı geçişi yetersiz su geriemilimine yol açar ve (2) hem Henle kıvrımında hem de toplayıcı kanallardaki hızlı akış, zıt-akım mekanizmasının medulla interstisyel sıvı elektrolitlerini etkin bir şekilde konsantre etmesini engeller. Bu nedenle, gittikçe fazla sayıda nefron tahrip oldukça, böbreklerin maksimum konsantre etme yeteneği azalır ve idrarın ozmolaritesi ve özgül ağırlığı (toplam çözünmüş madde konsantrasyonunun bir göstergesi), Şekil 31-6'da gösterildiği gibi, glomerüler filtratın ozmolarite ve özgül ağırlığına yaklaşır.

Henle kıvrımında sıvının hızlı geçişi ve nefronun bu bölümündeki tübüler sıvıda üre gibi çözünmüş maddelerin nisbeten yüksek konsantrasyonda olması nedeniyle, nefron sayısı azaldıkça böbreğin dilüe etme mekanizması da yetersiz olur. Sonuçta, böbreğin dilüe etme kapasitesi tam olmaz ve idrarın minimum ozmolaritesi ve özgül ağırlığı glomerüler filtratınkine yaklaşır. Kronik böbrek yetmezliğinde konsantre etme mekanizması dilüe etme mekanizmasından daha fazla bozulduğu için, önemli bir klinik böbrek fonksiyon testi, hastanın su alımı 12 saat veya daha fazla kısıtlandığı zaman, böbreklerin idrarı ne ölçüde konsantre ettiğinin ölçülmesidir.



ŞEKİL 31-6

Fonksiyonel nefronlarının sayısında azalma olan bir hastada izostenüri gelişimi.



ŞEKİL 31-7

Böbrek yetmezliğinin ekstraselüler sıvı içeriğine etkisi. NPN, protein-dışı azotlu maddeler.

Böbrek Yetmezliğinin Vücut Sıvılarına Etkisi-Üremi

Tam böbrek yetmezliğinin vücut sıvılarına etkisi, (1) su ve gıda alımına ve (2) böbrek fonksiyonundaki bozukluk derecesine bağlıdır. Tam böbrek yetmezliği olan bir hastanın aynı miktarda su ve besin tükettiği düşünüldüğünde, ekstraselüler sıvıdaki çeşitli maddelerin yaklaşık konsantrasyonları Şekil 31-7'de gösterildiği gibi olur. Önemli etkileri şunlardır: (1) su ve tuz tutulmasından dolayı *genel bir ödem*, (2) normal asidik ürünleri vücuttan atan böbreklerdeki yetmezlik sonucu *asidoz*, (3) vücudun protein metabolik son ürünlerini atamaması neticesinde özellikle üre, kreatinin ve ürik asit gibi *protein-dışı azotlu maddelerin yüksek konsantrasyonu* ve (4) böbrekler tarafından atılan *fenoller, sülfatlar, fosfatlar, potasyum* ve *guanidin* bazları gibi *diğer maddelerin yüksek konsantrasyonu*. Bu genel duruma vücut sıvılarındaki yüksek üre konsantrasyonu nedeniyle *üremi* denir.

Nefrojenik Diabetes İnsipidus-Böbreklerin Antidiüretik Hormona Cevap Verememesi. Bazen böbrek tübülleri antidiüretik hormona tepki göstermeyerek fazla miktarda dilüe idrar çıkarılmasına neden olur. Hastaya yüksek miktarda su verildiği müddetçe, bu durum nadiren aşırı bir bozukluk yapar. Ancak yeterli miktarda su verilmezse hasta hızla dehidrate olur.

Fanconi Sendromu–Böbrek Tübüllerinde Yaygın Geriemilim Bozukluğu. Fanconi sendromu genelde hemen hemen tüm amino asitlerin, glikozun ve fosfatın idrarla atılımının artışı ile ilişkilidir. Şiddetli olaylarda başka belirtiler de gözlenir: (1) metabolik asidozla sonuçlanan sodyum bikarbonat geri emilim yetersizliği, (2) potasyum bazen de kalsiyum atılımının artışı ve (3) nefrojenik diabetes insipidustur.

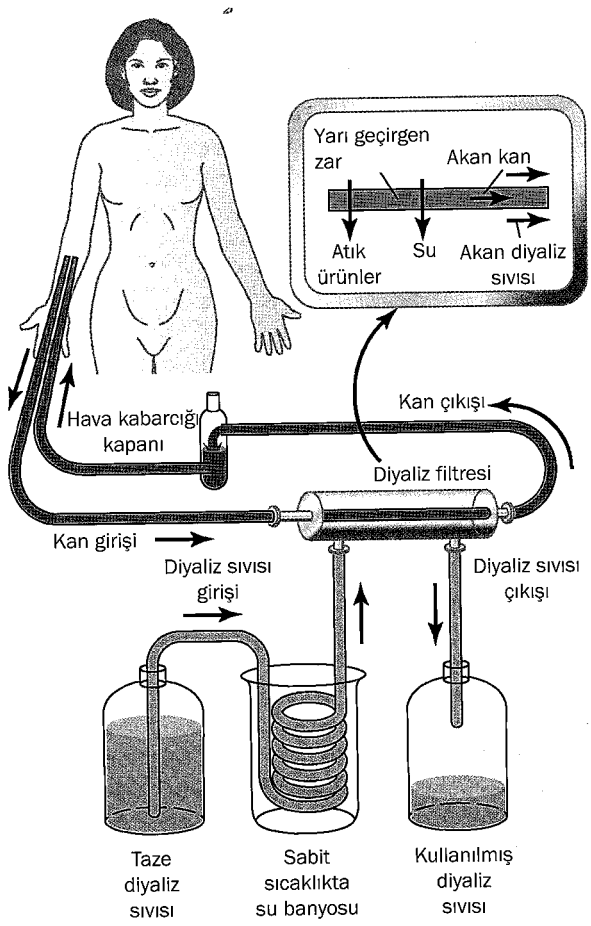
Fanconi sendromunun birçok nedeni vardır ve bunlar böbrek tübüler hücrelerinde çeşitli maddelerin taşınmasının genel bir yetmezliğinden sonuçlanmaktadır. Bu nedenler: (1) hücre taşıma mekanizmalarında kalıtsal bozukluklar, (2) böbrek tübül epitel hücrelerini tahrip eden toksinler veya ilaçlar ve (3) iskemi sonucunda böbrek tübül hücrelerinin hasarıdır. Tübül hasarının neden olduğu Fanconi sendromunda özellikle proksimal tübüller etkilenirler, zira tahrip edici etkisi olan birçok toksin ve ilacın emilim ve salgılanmasını bu hücreler yapmaktadırlar.

Böbrek Yetmezliğinin Yapay Böbrek ile Diyaliz Yapılarak Tedavisi

Akut veya kronik olsun böbrek fonksiyonlarının aşırı kaybı yaşamı tehlikeye sokar ve toksik atık maddelerin vücuttan atılması ve vücut sıvı hacminin ve bileşiminin korunması gerekir. Bu işlem yapay böbrek ile diyaliz yoluyla sağlanır. Belirli tipteki akut böbrek yetmezliklerinde, yapay böbrek hastanın böbreği normal fonksiyonuna dönünceye kadar hastayı rahatlatmak için kullanılabilir. Eğer böbrek kaybı geridönüşümsüz ise, yaşamın sürdürülmesi için diyalizin sürekli olarak yapılması gerekir. Sadece Birleşik Devletlerde geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği veya tam böbrek kaybı nedeniyle yaklaşık 300.000 insan yapay böbrek ile diyalizle yaşamını sürdürmektedir. Diyaliz, normal vücut sıvı bileşimini tam olarak koruyamadığı ve böbreklerin yaptığı çok yönlü fonksiyonların yerini tutamadığı için yapay böbreğe bağlı yaşayan hastaların sağlığı genelde bozuktur. Böbrek fonksiyonlarının kalıcı kaybının daha iyi bir tedavisi, böbrek nakli ile fonksiyonel böbrek dokusu temin edilerek sağlanır.

Diyalizin Temel Prensipleri. Yapay böbreğin temel prensibi ince bir membranla birbirlerine bağlı olan çok küçük kan kanallarından kanın sürekli geçirilmesidir. Membranın diğer tarafında kandaki istenmeyen maddelerin difüzyonla geçtiği bir *diyaliz sıvısı* bulunur.

Şekil 31-8'de içinde iki ince selofan membran arasından kanın ve membranın dışında da diyaliz sıvısının aktığı bir tip yapay böbrek şeması görülmektedir. Selofan, plazmadaki proteinler hariç diğer maddelerin her iki yönde, plazmadan diyaliz sıvısına veya diyaliz sıvısından



ŞEKİL 31-8

Yapay böbrekle diyalizin prensibi.

plazmaya geçişine imkan verecek düzeyde porlu yapıdadır. Eğer bir maddenin plazmadaki konsantrasyonu diyaliz sıvısındakinden fazla ise bu maddenin plazmadan diyaliz sıvısına *net* geçişi olur.

Diyaliz membranında çözünmüş maddelerin geçişi çeşitli faktörlere bağlıdır, (1) iki solüsyon arasındaki çözünmüş madde konsantrasyon farkı, (2) membranın çözünmüş maddeye karşı geçirgenliği, (3) membranın yüzey alanı ve (4) membranda kan ve sıvının temasta kaldığı sürenin uzunluğu. Konsantrasyon farkı en fazla olduğu zaman (diyaliz başladığında) çözünmüş maddelerin maksimum geçişi gerçekleşir ve konsantrasyon farkı azaldığında düşer. "Hemodiyaliz"de olduğu gibi kan ve diyaliz sıvısının yapay böbrekten aktığı bir akış sisteminde, konsantrasyon farkının kaybolması ve çözünmüş maddenin zardan difüzyonunun en uygun düzeyde tutulması, kan veya diyaliz sıvısından birinin veya her ikisinin de akış hızlarının artırılması ile sağlanabilir.

Normal çalışan yapay bir böbrekte kan venlere doğru sürekli veya aralıklı akar. Yapay böbrekteki toplam kan miktarı her zaman genelde 500 mililitreden azdır, akış hızı dakikada birkaç yüz mililitre olabilir ve toplam difüzyon yüzey alanı da 0,6-2,5 metre kare kadardır. Yapay böbrek-

TABLO 31-7

Diyaliz Sıvısı ile Normal ve Üremik Plazmaların Karşılaştırılması

Bileşenleri	Normal Plazma	Diyaliz Sıvısı	Üremik Plazma
Elektrolitler (mEq/L)			
Na^+	142	133	142
K^+	5	1,0	7
Ca^{++}	3	3,0	2
Mg^{++}	1,5	1,5	1,5
Cl^-	107	105	107
HCO_3^-	24	35,7	14
$Laktat^-$	1,2	1,2	1,2
$HPO_4^=$	3	0	9
$Ürat^-$	0,3	0	2
$Sülfat^=$	0,5	0	3
Elektrolit olmayanlar (mg/dl)			
Glikoz	100	125	100
Üre	26	0	200
Kreatinin	1	0	6

te kanın pıhtılaşmasını önlemek için kan yapay böbreğe girerken az miktarda heparin infüze edilmektedir. Çözünmüş maddelerin difüzyonuna ilave olarak diyaliz cihazındaki zarda suyun ve çözünmüş maddelerin filtrasyon işlemini artırıcı hidrostatik basınç uygulanarak, su ve çözünmüş maddelerin büyük miktarlarda geçişi de sağlanabilir ve bu filtrasyon şekline *kütle akımı* denilir.

Diyaliz Sıvısı. Tablo 31-7'de tipik bir diyaliz sıvısı ile normal ve üremik plazma arasındaki içerik farklılıkları görülmektedir. Diyaliz sıvısındaki iyon ve diğer maddelerin konsantrasyonlarının normal plazma veya üremik plazma ile aynı olmadığı dikkat çekicidir. Bunun yerine diyaliz sırasında zardan su ve çözünmüş maddelerin uygun geçişi için gerekli olan düzeylerde tutulmaktadırlar.

Diyaliz sıvısında fosfat, üre, ürat, sülfat ve kreatinin bulunmadığı ancak üremik kanda yüksek konsantrasyonlarda olduğu da görülmektedir. Bu nedenle, üremik bir hastaya diyaliz yapıldığında bu maddeler büyük miktarlarda diyaliz sıvısına geçerler.

Yapay böbreğin etkinliği bir dakikada farklı maddelerden temizlenen plazma hacmi ile ifade edilebilir. Bu ölçüt, Bölüm 27'de açıklandığı gibi, böbreklerin istenmeyen maddeleri vücuttan atmadaki fonksiyonel etkinliklerinin açıklanmasında geçerli olan tanım ile aynıdır. Yapay böbreklerin çoğu plazmadan üreyi 100-225 ml/dak gibi bir oranda temizleyebilir. Bu da üre atımı için yapay böbreğin iki normal böbreğin birlikte fonksiyonlarının iki katı kadar hızda fonksiyon yaptığını göstermektedir, çünkü normal üre klirensi sadece 70 ml/dakikadır. Ayrıca yapay böbrek, bir günde sadece 4-6 saat süreyle ve haftada da üç kez kullanılmaktadır. Bu nedenle, normal böbreğin yerine yapay böbrek çalıştığı zaman, toplam plazma klirensi yine de sınırlı olmaktadır. Bunun yanısıra, yapay böbreğin, normal böbreğin diğer fonksiyonlarını, örneğin alyuvar yapımı için gerekli olan eritropoietin salgılanması gibi işlemleri yapamayacağı da unutulmamalıdır.

Kaynaklar

Andreoli TE (ed): Cecil's Essentials of Medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.

Fishbane SA, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients. Semin Dial 15:144, 2002.

HallJE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hostetter TH: Prevention of the development and progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 14(Suppl 2):S144, 2003.

Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 32:853, 1998.

Luke RG: Chronic renal failure. In: Goldman F, Bennett JC(eds): Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 571-578.

Mitch WE: Acute renal failure. In: Goldman F, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 567-570.

Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 14:265, 2003.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Hypertension 42:1050, 2003.

Schrier RW: Atlas of Diseases of the Kidney. http:// www.kidneyatlas.org/.

Shankar SS, Brater DC: Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. Am J Physiol Renal Physiol 284:F11, 2003.

Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure. JAMA 289:747, 2003.

United States Renal Data System.http://www.usrds.org/.

Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 13:798, 2002.

Kan Hücreleri, Bağışıklık ve Kan Pıhtılaşması

32. Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi

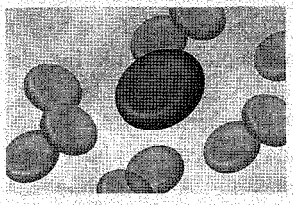
33. Vücudun Enfeksiyona Direnci: I. Lökositler, Granülositler, Monosit-Makrofaj Sistemi ve İnflamasyon

34. Vücudun Enfeksiyona Direnci: II. Bağışıklık ve Alerji

35. Kan Grupları; Transfüzyon; Doku ve Organ Transplantasyonu

36. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması

Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi



Bu bölüm ile *kan hücrelerini* ve kan ile yakından ilişkili *makrofaj sistemi* ve *lenfatik sistem* hücrelerini tartışmaya başlayacağız. İlk olarak kanın tüm hücreleri arasında en çok bulunan ve dokulara oksijen iletmek için gerekli olan alyuvarların işlevlerini tanıtalım.

Alyuvarlar (Eritrositler)

Eritrosit olarak da bilinen alyuvarların esas işlevi akciğerlerden dokulara oksijeni ileten *hemoglobini* taşımaktır. Bazı aşağı sınıf hayvanlarda, hemoglobin, eritrosit içinde değildir, plazmada serbest protein halinde dolaşır. İnsanda, plazmada serbest olarak bulunduğunda, yaklaşık %3 kadarı kanın kapillerlerden her geçişinde, kapiller zarlarından doku aralıklarına veya böbrekte glomerüler membrandan glomerüler filtrata sızar. Bu yüzden hemoglobin, dolaşımda kalabilmek için eritrosit içinde olmalıdır.

Alyuvarların, hemoglobin taşımanın yanında başka işlevleri de vardır. Örneğin, karbonik asit (H_2CO_3) oluşturmak üzere karbon dioksit (CO_2) ve su arasındaki tersinir tepkimeyi katalize eden ve bu tepkimenin hızını binlerce kez artıran *karbonik anhidraz* enzimini büyük miktarda içerirler. Bu tepkimenin çabukluğu sayesinde fazla miktarlarda karbon dioksit, kandaki su ile tepkimeye girerek, dokulardan bikarkonat iyonu (HCO_3^-) halinde akciğerlere taşınır ve burada tekrar CO_2'ye çevrilerek vücut atık ürünü olarak atmosfere verilir. Hücre içindeki hemoglobin mükemmel bir *asit-baz tamponudur* (çoğu protein gibi), bu yüzden alyuvarlar tam kanın tamponlama gücünün önemli bir kısmından sorumludurlar.

Alyuvarların Şekli ve Büyüklüğü. Şekil 32-3'de görüldüğü gibi, normal alyuvarlar bikonkav disk şeklinde olup, ortalama çapları yaklaşık 7,8 mikrometre ve kalınlıkları da en kalın noktada 2,5 mikrometre, merkezde ise 1 mikrometre veya daha azdır. Alyuvar ortalama hacmi ise 90-95 mikrometreküptür.

Alyuvarların şekli, hücreler kapillerlerden geçerken belirgin olarak değişebilir. Gerçekte alyuvarlar "kese" gibidirler ve hemen hemen her şekle değişebilirler. Hatta normal hücrelerde, hücre zarı, hücre içeriğine göre geniş olduğu için şekil değişikliği sırasında zar çok fazla gerilmez ve sonuçta hücre diğer birçok hücrenin aksine yırtılmaz.

Kanda Alyuvar Konsantrasyonu. Normalde bir milimetreküpteki alyuvar sayısı erkekte 5.200.000 (±300.000) ve kadında 4.700.000 (±300.000) dir. Yükseklerde yaşayan bireylerde alyuvar sayıları daha yükseltir. Bu daha sonra tartışılacaktır.

Hücre İçindeki Hemoglobin Miktarı. Alyuvarlar hücre sıvılarında hemoglobini 34 gr/dl hücre düzeyine kadar yoğunlaştırma yeteneğindedirler. Yoğunluk hiçbir

zaman bu değeri aşmaz, çünkü hücrelerin hemoglobin oluşturma mekanizmasının metabolik sınırı bu kadardır. Hatta normal bireylerde hemoglobin yüzdesi hemen daima her bir hücrenin maksimum değerine yakındır. Ancak, hemoglobin yapımında yetersizlik olduğunda, hücrelerdeki hemoglobin yüzdesi bu değerin belirgin olarak altına düşebilir ve hücreyi dolduran hemoglobin miktarı azaldığı için alyuvar hacmi azalabilir.

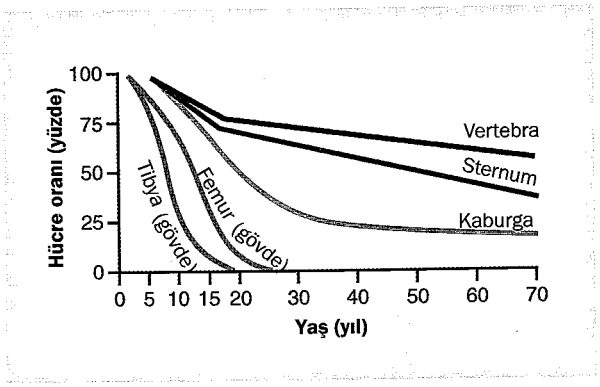
Hematokrit değeri (kan hücrelerinin yüzdesi normalde %40-45 kadardır) ve her bir hücredeki hemoglobin miktarı normal olduğunda, tüm kandaki hemoglobin miktarı erkeklerde ortalama 15 gr/dl, kadınlarda ortalama 14 gr/dl' dir.

Bölüm 40'da oksijenin kanla taşınması ile ilgili olarak tartışıldığı gibi, saf hemoglobinin 1 gramı yaklaşık 1,34 mililitre oksijen ile bağlanma yeteneğindedir. Bu nedenle, normalde her desilitre kanda erkekte yaklaşık 20 mililitre, kadında da 19 mililitre oksijen taşınabilir.

Alyuvarların Üretimi

Alyuvar Üreten Vücut Bölgeleri. Embriyonik yaşamın ilk haftalarında ilkel, çekirdekli alyuvarlar *vitellüs kesesinde* üretilir. Gebeliğin ikinci trimesteri sırasında *dalak ve lenf düğümlerinde* de önemli miktarda eritrosit yapımı olmakla birlikte alyuvarların üretildiği esas organ *karaciğerdir*. Gebeliğin son ayında ve doğumdan sonra ise alyuvarlar tümüyle *kemik iliğinde* yapılır.

Şekil 32-1'de görüldüğü gibi 5 yaşına kadar tüm kemiklerin ilikleri alyuvarları üretir. Yaklaşık 20 yaşından sonra humerus ve tibyanın proksimal bölümleri dışında uzun kemiklerin ilikleri yağlanır ve alyuvar yapımı durur. Bu yaştan sonra eritrosit yapımı vertebralar, sternum, kostalar ve ilyak kemik gibi membranöz kemiklerin iliklerinde devam eder. Yaş arttıkça, bu kemiklerde bile ilik daha az üretken olur.



ŞEKİL 32-1

Farklı yaşlarda, çeşitli kemik iliklerine ait alyuvar üretim hızları.

Kan Hücrelerinin Oluşması

Çok-Yönlü Hematopoietik Kök Hücreler, Büyüme Uyarıcıları ve Farklılaşma Uyarıcıları. Dolaşan kandaki tüm hücreler yaşamlarına, kemik iliğinde, *çok-yönlü hematopoietik kök hücre* adlı tek tip hücrelerden kaynaklanarak başlarlar. Şekil 32-2 çok yönlü hücrelerin dolaşan çeşitli kan hücrelerini oluşturmak üzere birbiri ardına bölünmelerini göstermektedir. Bu hücreler çoğalırken, küçük bir kısmı özgün çok yönlü hücrelerin aynısı olarak kemik iliğinde kalır ve kaynak oluştururlar, ancak sayıları yaşla birlikte azalmaktadır. Üretilmiş kök hücrelerin büyük bölümü ise, Şekil 32-2'nin sağ tarafında görülen diğer hücre tiplerini oluşturmak üzere farklılaşırlar. Ara evre hücreler çok yönlü kök hücreye daha fazla benzerler ancak özel bir hücre serisine yönlenmeye başlamışlardır ve *yönlenmiş kök hücreler* olarak adlandırılırlar.

Farklı yönlenmiş kök hücreler, kültür ortamlarında özel tipte kan hücrelerine ait koloniler oluştururlar. Eritrositleri üreten yönlenmiş kök hücreye, *koloni oluşturan birim-eritrosit* (colony-forming unit-erythrocyte) denir ve CFU-E kısaltması bu kök hücre tipini tanımlamak için kullanılır. Benzer şekilde granülositleri ve monositleri oluşturan koloni yapıcı birimler de CFU-GM olarak tanımlanır.

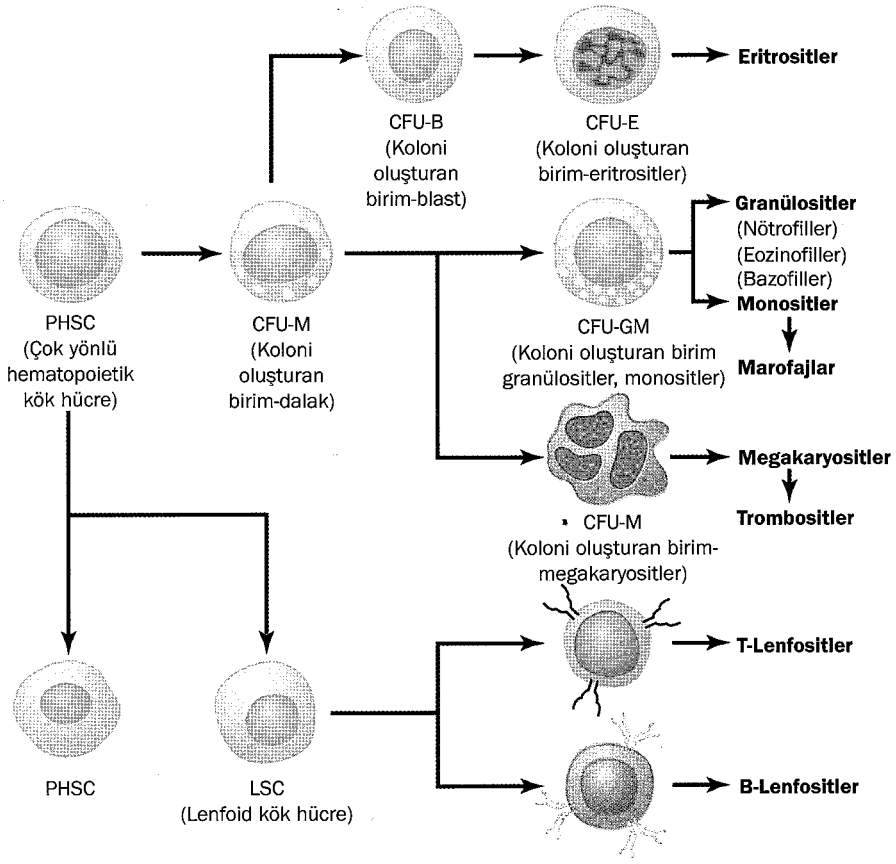
Farklı kök hücrelerin büyüme ve çoğalmaları *büyüme uyarıcıları* olarak adlandırılan çok sayıda protein tarafından kontrol edilir. Her birinin farklı özellikleri olan dört temel büyüme uyarıcı tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi olan *interlökin-3*, farklı tipteki tüm yönlenmiş kök hücrelerinin büyüme ve üremesini kolaylaştırırken, diğerleri yanlızca hücrelerin özel tiplerinin büyümesini kolaylaştırır.

Büyüme uyarıcıları, hücrelerin farklılaşmasını değil, büyümeyi kolaylaştırırlar. *Farklılaşma uyarıcıları* adını alan bir diğer grup protein de hücrelerin farklılaşmasını kolaylaştırma fonksiyonunu üstlenir. Bunların herbiri kök hücrelerin bir tipinin, erişkin kan hücrelerin son şekline doğru bir veya daha fazla basamakta farklılaşmasına neden olur.

Büyüme ve farklılaşma uyarıcılarının oluşumu kemik iliği dışındaki faktörler tarafından kontrol edilir. Örneğin, bu bölümde daha sonra tartışacağımız gibi, kanın düşük oksijene uzun süre maruz kalması sonucunda büyüme ve farklılaşmanın uyarılması ile eritrosit (alyuvar) sayısında büyük artış olur. Bazı akyuvarlarda olduğu gibi, enfeksiyon hastalıkları büyüme, farklılaşmaya neden olur ve sonuçta enfeksiyonla savaşmada gerekli olan özel tipte akyuvarların oluşumuna yol açar.

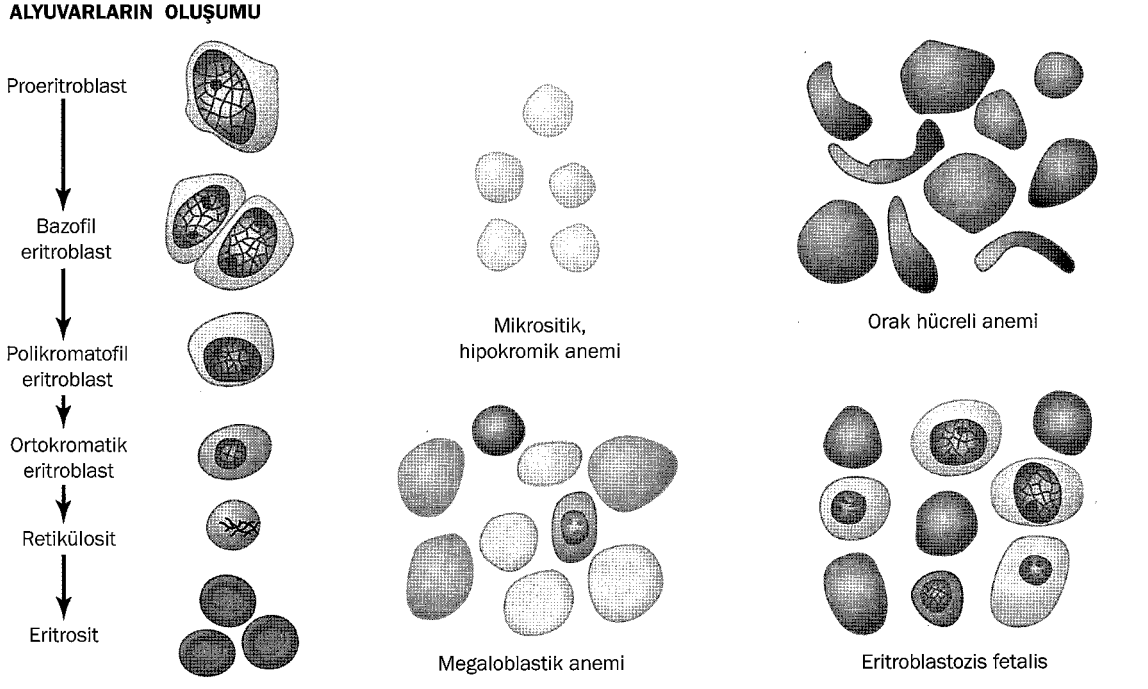
Alyuvarların Farklılaşma Evreleri

Alyuvar serisine ait tanımlanabilen ilk hücre, Şekil 32-3'ün başlangıç noktasında görülen *proeritroblasttır*. Bu



ŞEKİL 32-2

Kemik iliğinde başlangıçtaki *çok yönlü hematopoietik kök hücreden* (PHSG) çeşitli farklı periferik kan hücrelerinin oluşumu.



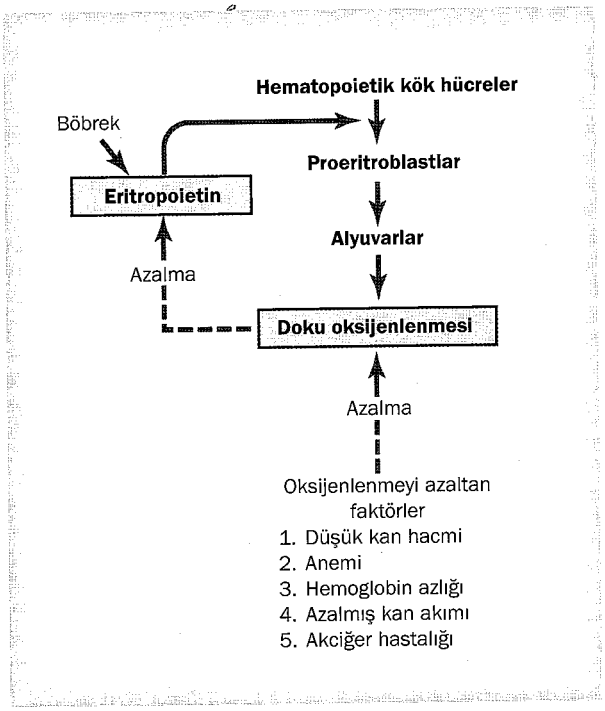
ŞEKİL 32-3

Normal alyuvarların oluşumu ve farklı anemi tiplerindeki alyuvarların özellikleri.

hücrelerin büyük kısmı, uygun uyaranlar sonucu, CFU-E kök hücrelerinden oluşurlar.

Proeritroblast bir kez oluşunca, çeşitli kereler bölünerek sonuçta pek çok olgun alyuvarları oluşturur. İlk kuşak hücrelere, bazik boyalarla boyandıkları için *bazofil eritroblastlar* denir, bu evredeki hücrelerde çok az miktarda hemoglobin vardır. Sonraki kuşaklarda Şekil 32-3'de görüldüğü gibi hücreler yaklaşık %34'e kadar hemoglobinle dolmaya başlar, çekirdek yoğunlaşarak küçülür ve sonuçta kalıntısı sindirilir veya hücre dışına atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum da reabsorbe edilir. Bu evredeki hücreye *retikülosit* denir, çünkü daha az miktarda da olsa Golgi apareyi kalıntısı, mitokondri ve diğer az miktardaki sitoplazmik organelden oluşan bazofilik materyal içerir. Bu retikülosit evresi sırasında, hücreler kemik iliğinden *diyapedez* yoluyla (kapiller membranın porlarından sıkışarak) kan kapillerlerine geçerler.

Retikülositte geriye kalan bazofilik materyal normalde 1-2 günde kaybolur ve hücre artık *olgun eritrositir*. Retikülositlerin ömrü kısa olduğu için konsantrasyonları normalde kanın tüm alyuvarlarının yüzde birinden daha azdır.



ŞEKİL 32-4

Doku oksijenlenmesi azaldığı zaman, eritropoietin mekanizmasının alyuvar üretimini artırma fonksiyonu.

Alyuvar Üretiminin Düzenlenmesi-Eritropoietinin Rolü

Dolaşım sistemindeki toplam alyuvar kütlesi, dar sınırlar içinde düzenlenir. Öyle ki, akciğerden dokulara yeterli oksijen taşınmasını sağlayacak uygun miktarda alyuvarın daima bulunmasına rağmen, hücreler kan akımına engel olacak kadar fazla miktara da ulaşmaz. Bu kontrol mekanizması hakkında bildiklerimiz Şekil 32-4'de gösterilmiştir ve aşağıdaki gibidir.

Doku Oksijenlenmesi Alyuvar Üretiminin Temel Düzenleyicisidir. Dokulara taşınan oksijen miktarının azalmasına neden olan her koşul alyuvar üretim hızını artırır. Böylece kişi, kanama veya bir başka nedenle aşırı *anemik* hale gelmeye başladığında kemik iliği derhal büyük miktarda alyuvar üretmeye başlar. Yine, kemik iliğinin büyük bir kısmının herhangi bir nedenle, özellikle X-ışını ile tedavi sonucu harabiyeti, kalan kemik iliğinin hiperplazisine neden olur, böylece vücudun alyuvar gereksinimini sağlamaya çalışır.

Havadaki oksijen miktarının büyük oranda azaldığı çok yüksek yerlerde, dokulara yetersiz oksijen taşınır ve alyuvar yapımı belirgin olarak artar. Alyuvar üretim hızını kontrol eden, kandaki alyuvar yoğunluğu değil, dokunun oksijen gereksinimine göre taşınan oksijen miktarıdır.

Periferik damarlarda kan akımında azalmaya neden olan çeşitli dolaşım bozukluklarında ve özellikle de akciğerlerden kanın geçişi sırasında oksijen alınmasında yetersizliğe neden olan durumlarda da alyuvar üretim hızı artabilir. Bu özellikle uzun süreli *kalp yetmezliğinde* ve çeşitli *akciğer hastalıklarında* görülür, çünkü bu koşullar sonucundaki doku hipoksisi, alyuvar üretim hızını artırarak hematokritte artışa ve genelikle toplam kan hacminde de artışa neden olur.

Eritropoietin Alyuvar Üretimini Uyarır ve Hipoksiye Yanıt Olarak Yapımı Artar. Azalmış oksijen koşullarında alyuvar üretimini uyaran esas faktör dolaşımdaki yaklaşık 34.000 moleküler ağırlıkta bir glikoprotein hormon olan *eritropoietin'dir*. Eritropoietin yokluğunda, alyuvar üretiminin uyarılmasında, hipoksi ya çok az etkindir veya etkisizdir. Diğer yandan, eritropoietin sistemi işlevsel iken, hipoksi, eritropoietin yapımında belirgin artışa neden olur ve eritropoietin de hipoksi düzelinceye kadar alyuvar yapımını artırır.

Eritropoietin Yapımında Böbreklerin Rolü. Normal kişilerde tüm eritropoietinin %90'ı böbreklerde, geriye kalanı da esas olarak karaciğerde yapılır. Eritropoietinin böbreklerdeki kesin yapım yeri bilinmemektedir. Olasılıkla, böbrek tübül epitel hücreleri eritropoietin salgılamaktadır, çünkü anemik kan, tübül kapillerlerden yüksek oranda oksijen harcayan peritübüler hücrelerin yeterli oksijeni sağlayamaz, böylece eritropoietin yapımı uyarılır.

Hipoksi, böbreklerde değil de vücudun diğer bölgelerinde olduğu zaman da, böbrek eritropoietin salınımını uyarır, bu da, bu hormonun üretimi için böbreklere ilave sinyaller gönderen böbrek dışı bazı algılayıcıların olabileceğini düşündürür. Özellikle hem epinefrin hem de norepinefrin ve bazı prostaglandinler eritropoietin üretimini uyarır.

Her iki böbreği çıkarılan insanlarda veya böbrekler bir renal hastalıkla haraplandığında, kişide derin bir anemi gelişir, çünkü normal eritropoietinin %10'u diğer dokularda (esas olarak karaciğerde) yapılır, bu da vücudun ihtiyacı olan alyuvar yapımının yanlızca üçte biri veya yarısına yetecek kadardır.

Eritrosit Yapımı Üzerine Eritropoietinin Etkisi. İnsan ya da hayvan düşük oksijenli bir atmosfere konulduğunda, eritropoietin dakikalar ile saatler içinde yükselmeye başlar ve 24 saat içinde en yüksek düzeye ulaşılır. Ancak yaklaşık 5 gün sonraya kadar dolaşımda hemen hiç yeni alyuvar görülmez. Bu faktörün yanı sıra daha başka araştırmalar da, eritropoietinin önemli etkisinin kemik iliğinde hematopoietik kök hücreden proeritroblast üretimini uyarmak olduğunu göstermiştir. Ayrıca bir kez proeritroblastlar oluşunca eritropoietin, bu hücrelerin farklı eritroblastik evreleri normalden daha hızlı geçmelerine neden olarak, yeni hücrelerin üretimini hızlandırır. Hücrelerin hızlı üretimi, birey düşük oksijen ortamında kaldığı sürece veya düşük oksijene rağmen dokulara yeterli düzeyde oksijeni taşıyabilecek kafi miktarda alyuvar oluşana kadar sürer; bu durumda, eritropoietin üretim hızı gerekli alyuvar yapımını koruyacak fakat fazlasına yol açmayacak düzeye iner.

Eritropoietin yokluğunda, kemik iliğinde az sayıda alyuvar yapılır. Bir diğer aşırılık ise çok fazla eritropoietin yapıldığında olur ve eğer yeterli miktarda demir ve diğer gerekli besin maddeleri varsa, alyuvarların yapım hızı belki de on kat veya daha fazla artabilir. Bu yüzden, alyuvar üretiminde eritropoietin kontrol mekanizması çok güçlüdür.

Alyuvarların Olgunlaşması- B_{12} Vitamini (Siyanokobalamin) ve Folik Asit Gereksinimi

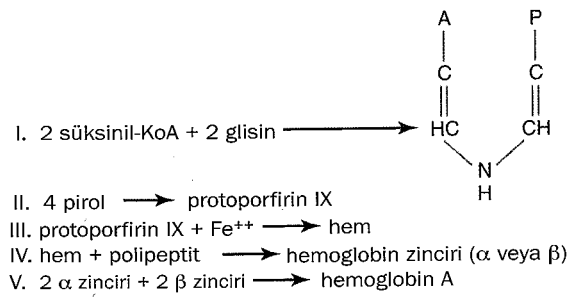
Azalan alyuvarların yeniden yapılması için gereksinim devam ettiğinden, kemik iliğindeki eritropoietik hücreler, vücudun en hızlı büyüyen ve üreyen hücreleridir. Bu yüzden de tahmin edilebileceği gibi, olgunlaşmaları ve üretim hızları bireyin beslenme durumundan şiddetle etkilenir.

Alyuvarların son olgunlaşmalarında iki vitamin, *B_{12} vitamini* ve *folik asit* özellikle önemlidir. Her ikisi de DNA sentezi için gereklidir, çünkü her ikisi de DNA'nın temel yapı taşlarından biri olan timidin trifosfatın yapımında, farklı yollarda gereklidir. Bu yüzden, vitamin B_{12} veya folik asidin yokluğunda, DNA azalır ve buna bağlı olarak çekirdek olgunlaşması ve bölünmesi yetersiz olur. Bundan başka, kemik iliğindeki eritroblastik hücreler, üreme hızlarının yavaşlamasına ilaveten *makrosit* diye adlandırılan normalden büyük, hücre zarı dayanıksız, sıklıkla düzensiz, büyük, alışılmış bikonkav disk yerine oval şekilli alyuvarlar üretirler. Bu iyi gelişmemiş hücreler dolaşıma katıldıktan sonra, oksijeni normal olarak taşıyabilirler, fakat dayanıksızlıkları nedeniyle yaşam süreleri kısa olup normalin yarısı veya üçte biri kadardır. Bu yüzden, B_{12} vitamini veya folik asit eksikliğinin eritropoiezde *olgunlaşma yetersizliğine* neden olduğu söylenir.

Vitamin B_{12} vitamininin Sindirim Kanalından Yetersiz Emilimine Bağlı Olgunlaşma Kusuru-Pernisiyöz Anemi. Alyuvar olgunlaşma yetersizliğinin yaygın bir nedeni sindirim kanalından B_{12} vitaminin emilim yetersizliğidir. Bunun sıklıkla görüldüğü *pernisiyöz aneminin* temel nedeni *atrofik mide mukozası'nın* normal mide salgılarını yetersiz üretmesidir. Mide bezlerinin paryetal hücrelerinden, gıdalardaki B_{12} vitamini ile bağlanarak vitaminin barsaktan emilim için uygun hale getiren *intrensek faktör* diye adlandırılan bir glikoprotein salgılanır. Bunu şu yolla yapar: (1) intrensek faktör B_{12} vitamini ile sıkıca bağlanır. Bu bağlı durumda B_{12} vitamini gastrointestinal salgılarla sindirilmekten korunur. (2) Bağlı durumda iken, intrensek faktör ileumun mukoza hücrelerinin fırçamsı kenarı zarlarındaki özgül reseptör bölgelerine bağlanır. (3) Bundan sonraki birkaç saatte pinositoz ile kana taşınır, intrensek faktör ve vitamin zarda birlikte taşınırlar. Bu yüzden intrensek faktör yokluğu vitaminin emilim bozukluğu nedeni ile B_{12} vitamininden yararlanımın azalmasına neden olur.

B12 vitamini sindirim kanalından emilince, öncelikle büyük miktarlarda karaciğerde depolanır ve kemik iliğinin gereksinimi oldukça yavaş yavaş salınır. Her gün normal alyuvar olgunlaşması için yalnızca 1 ila 3 mikrogram gibi minimum miktarda B_{12} vitamini gerekir ve karaciğer ve diğer vücut dokularındaki normal depo ise bu miktarın yaklaşık 1000 katı kadardır. Bu yüzden olgunlaşma kusuru anemisi için B_{12} vitamini emilim bozukluğunun 3-4 yıl sürmesi gerekir.

Folik Asit (Pteroyilglutamik Asit) Eksikliğine Bağlı Olgunlaşma Kusuru. Folik asit normalde, yeşil sebzelerde, bazı meyvelerde, ve etlerde (özellikle karaciğer) bulunur. Ama pişirme sırasında kolaylıkla haraplanır. Ayrıca sık görülen bir ince barsak hastalığı olan *şupru* gibi sindirim kanalı emilim bozukluğu olan bireylerde hem folik asit hem de B_{12} vitamini emilimi ciddi şekilde güçleşmiştir. Bu yüzden çeşitli olgunlaşma kusuru durumlarında neden, hem folik asit hem de B_{12} vitamini emiliminde yetersizliktir.



ŞEKİL 32-5

Hemoglobinin yapımı.

Hemoglobin Yapımı

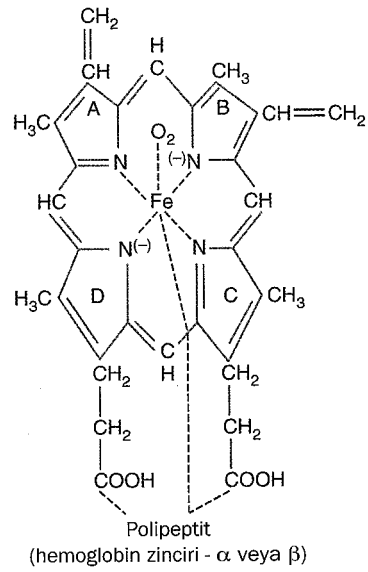
Hemoglobin sentezi proeritroblastlarda başlar ve önemsiz düzeyde de olsa alyuvarların retikülosit evresinde bile devam eder. Çünkü retikülositler kemik iliğini terk edip kana geçtikten sonra az miktarda da olsa olgun eritrosit haline gelinceye kadar bir - iki gün hemoglobin yapımını sürdürürler.

Şekil 32-5 hemoglobin yapımının temel kimyasal aşamalarını göstermektedir. İlk önce, Krebs metabolik döngüsünde süksinil-KoA oluşur (Bölüm 67'de açıklandığı gibi), glisin ile bağlanarak pirol molekülünü oluşturur. Ardından dört pirol birleşerek protoporfirin IX'u yapar, daha sonra demir ile birleşerek *hem* molekülünü oluşturur. En sonunda her hem molekülü, ribozomlarda sentezlenen *globin* adlı bir uzun polipeptit zinciri ile bağlanarak hemoglobinin bir alt birimi olan bir *hemoglobin zincirini* yapar (Şekil 32-6). Bu zincirlerin her birinin meloküler ağırlığı yaklaşık 16.000'dir, dört tanesi gevşekçe bağlanarak tüm hemoglobin molekülünü oluşturur.

Farklı hemoglobin alt tiplerinde polipeptit kısmının amino asit içeriğine bağlı olarak çeşitli ufak farklılıklar vardır. Zincirlerin farklı tipleri, *alfa zincirleri, beta zincirleri, gama zincirleri* ve *delta zincirleridir*. Erişkin insanda en sık rastlanan hemoglobin çeşidi olan *hemoglobin A, iki alfa zinciri* ve *iki beta zincirinin* birleşmesinden oluşur. Hemoglobin A'nın moleküler ağırlığı 64.458'dir.

Her bir hemoglobin zincirinde bir demir atomu içeren bir hem prostetik grubu olduğu için ve her hemoglobin molekülünde de dört hemoglobin zinciri olduğu için, her hemoglobin molekülünde dört demir atomu bulunur; bunların her biri de bir molekül oksijen ile bağlanabildiğinden, her hemoglobin molekülü ile dört molekül oksijen (sekiz atom oksijen) taşınabilir.

Hemoglobin molekülündeki hemoglobin zincirlerinin tipi, hemoglobinin oksijen bağlama eğilimini belirler. Zincir anormallikleri hemoglobin molekülünün fiziksel niteliklerini değiştirebilir. Örneğin, *orak hücreli anemide* iki beta zincirin her birinde bir noktada *glutamik asit*, *valin* amino asidi ile yer değiştirmiştir. Böyle bir hemoglobin düşük oksijen basıncında kalırsa, alyuvar içinde uzunluğu bazen 15 mikrometreyi bulan kristaller oluşturur. Bu da hücrelerin çok küçük kapillerlerden geçişini hemen hemen olanaksız hale getirir ve kristallerin sivri uçları hücre zarlarını yırtarak orak hücreli anemiye neden olur.



ŞEKİL 32-6

Hemoglobin molekülünün temel yapısı; hemoglobin molekülünü oluşturmak üzere biraraya gelen dört hem zincirinden bir tanesi görülüyor.

Hemoglobinin Oksijenle Birleşmesi. Hemoglobin molekülünün en önemli özelliği oksijenle gevşek ve tersinir olarak bağlanma yeteneğidir. Vücutta hemoglobinin başlıca fonksiyonu akciğerlerde oksijenle bağlanabilme

ve ardından, oksijen gaz basıncı akciğerlerden çok daha düşük olan doku kapillerlerinde bu oksijeni bırakma yeteneğine bağlı olduğundan, bu nitelik solunum sistemi ile ilişkili Bölüm 40'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Oksijen, hemoglobin molekülündeki demirin iki pozitif bağı ile *birleşmez*. Bunun yerine demir atomunun koordinasyon bağlarından bir tanesi ile gevşekçe bağlanır. Bu aşırı derecede zayıf bir bağdır, bu yüzden birlik kolayca bozulabilir. Ayrıca oksijen iyonik oksijen değildir, moleküler oksijen (iki oksijen atomundan oluşur) halinde taşınır, dokularda bağlantının zayıflığı ve kolayca tersinir olması nedeniyle iyonik oksijen yerine çözünmüş moleküler oksijen halinde doku sıvılarına geçer.

Demir Metabolizması

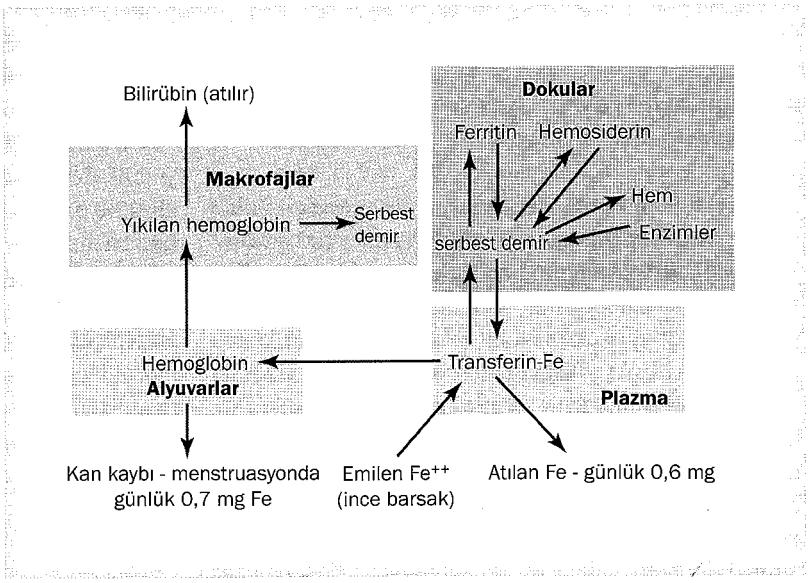
Demir yanlız hemoglobinin yapımı için değil, vücuttaki diğer temel elementler (örn. *miyoglobin ve sitokromlar, sitokrom oksidaz, peroksidaz, katalaz*) için de önemli olduğundan vücutta demirin hangi yollarla kullanıldığının anlaşılması gereklidir. Vücuttaki toplam demir miktarı ortalama 4-5 gramdır, bunun yaklaşık yüzde 65'i hemoglobindedir. Yüzde 4 kadarı miyoglobinde, yüzde 1'i de hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerindedir, yüzde 0,1'i de kan plazmasında tranferrin proteini ile birleşir ve yüzde 15 ile 30 kadarı da esas olarak ferritin halinde retiküloendoteliyal sistem ve karaciğer parankim hücrelerinde daha sonra kullanılmak üzere depolanır.

Demirin Taşınması ve Depolanması. Demirin taşınması, depolanması ve metabolizması Şekil 32-7'de gösterilmiştir ve aşağıdaki gibi açıklanabilir: Demir ince barsaktan emildikten sonra hızla kan plazmasındaki bir beta globulin olan *apotransferin* ile birleşerek *transferin'i* oluşturur ve plazmada taşınır. Demir, transferin ile gevşekçe bağlandığı için, sonuçta vücudun herhangi bir noktasındaki herhangi bir doku hücresine serbestlenebilir. Kandaki fazla demir, vücudun tüm hücrelerinde fakat *özellikle* karaciğer hepatositlerinde ve daha az oranda da kemik iliğinin retiküloendotelyal hücrelerinde birikir.

Hücre sitoplazmasında demir başlıca *apoferritin* proteini ile bağlanarak *ferritini* yapar. Apoferritinin moleküler ağırlığı yaklaşık 460.000'dir ve bu büyük molekül ile değişik miktarlarda demir radikalleri birleşebilir, bu yüzden ferritin büyük miktarlarda veya yalnızca küçük miktarda demir içerebilir. Ferritin şeklinde depolanan bu demire *depo demir* adı verilir.

Depo havuzundaki demirin daha küçük miktarı *hemosiderin* adı verilen çözünmeyen formdadır. Bu, özellikle, vücuttaki toplam demir miktarı, apoferritin depo havuzunun kapasitesini aşacak miktarda olduğu zaman geçerlidir. Hemosiderin, hücrelerde büyük yığınlar oluşturur ve mikroskopik olarak büyük partiküller halinde gözlenebilir. Tersine, ferritin partikülleri çok küçük ve dağılmış olduğu için genellikle yalnızca elektron mikroskopu ile hücre sitoplazmasında görülebilir.

Plazmadaki demir miktarı çok düşük düzeylere indiğinde ferritin depo havuzundan demir oldukça kolay ayrılır ve plazmada transferin halinde taşınarak vücudun gereksinim duyulan bölgelerine iletilir. Transferin molekülünün kendine has bir özelliği kemik iliğindeki eritroblastların hücre membranlarındaki reseptörlerle kuvvetle bağlanmasıdır. Ardından, bağlı demir ile birlikte eritroblastların içine endositoz ile alınır. Burada transferin demiri hemin sentezinin yapıldığı mitokondrilere doğrudan bırakır. Kanlarında uygun miktarlarda transferin bulunmayan bireylerde eritroblastlara demir taşınması yetersiz olacağı için ciddi *hipokromik anemiye* neden olabilir, bu durumda alyuvarların hemoglobin içerikleri de normalden azdır.



ŞEKİL 32-7

Demir taşınması ve metabolizması.

Alyuvarlar ömürlerini tamamlayıp yıkıldıkları zaman hücrelerden salınan hemoglobin, monosit-makrofaj hücreleri tarafından sindirilir. Burada serbest demir ayrılır ve esas olarak ferritin havuzunda depolanarak gerektikçe yeni hemoglobin sentezi için kullanılır.

Günlük Demir Kaybı. İnsanda her gün yaklaşık 0,6 miligram demir başlıca feçes ile atılır. Kanama olduğunda kaybedilen demir miktarı artar. Kadınlarda menstrüel kan ile uzun dönemde ortalama olarak 1,3 mg/gün kadar demir kaybı eklenir.

Demirin Sindirim Kanalından Emilimi

Demir ince barsağın her kesiminden çoğunlukla aşağıdaki mekanizma ile emilir. Karaciğer ortalama bir miktarda *apotransferin*'i safraya salgılar ve bu safra kanalı ile duodenuma akar. Burada apotransferin, serbest demir ve diyetteki demirin en önemli iki kaynağı olan etteki miyoglobin ve hemoglobin gibi bazı demir bileşikleri ile bağlanır. Bu bileşime *transferin* denir. Barsak epitel hücrelerine doğru çekilerek membran reseptörlerine bağlanır. Ardından, transferin molekülü, pinositoz yolu ile taşıdığı demir ile birlikte epitel hücrelerine emilir ve daha sonra bu hücrelerden alttaki kan damarlarına salınarak *plazma transferinini* oluşturur.

Demir emilim hızı oldukça yavaştır, en yüksek hız, günde ancak bir kaç miligramdır. Bu demektir ki, besinlerde aşırı miktarda demir olsa dahi bunun yalnızca küçük bir kısmı emilebilir.

Emilim Hızının Kontrolü ile Toplam Vücut Demirinin Düzenlenmesi. Vücut demir ile doygun hale geldiğinde, demir depo bölgelerindeki tüm apoferritin, demir ile bağlanmıştır ve demirin barsaklardan emilim hızı büyük oranda azalmaya başlar. Diğer yandan, demir depoları azalmaya başladığında, emilim hızı, beş kat veya daha fazla artar. Böylece, toplam vücut demiri, büyük oranda emilim hızının değiştirilmesiyle düzenlenir.

Alyuvarların Yaşam Süresi ve Yıkımı

Alyuvarlar kemik iliğinden dolaşım sistemine çıktıkları zaman normalde yıkılmadan önce ortalama 120 gün dolaşımda kalırlar. Olgun alyuvarlarda çekirdek, mitokondri veya endoplazmik retikulum olmamasına rağmen, yine de glikozu metobilize edebilen az miktarda adenozin trifosfat oluşturabilen sitoplazmik enzimler vardır. Bu enzimler aynı zamanda: (1) hücre zarının şekil değiştirebilmesini devam ettirir; (2) iyonların zardan geçişini sürdürür; (3) hücrenin hemoglobinindeki demiri ferrik form yerine ferroz formda tutar ve (4) alyuvarlardaki proteinlerin oksidasyonunu önler. Yaşlı alyuvarlardaki bu metabolik sistemler zamanla giderek daha az aktif hale gelir ve yaşamsal olaylar zayıfladığı için hücre daha kırılgan olmaya başlar, yaşamsal süreçler tükenir.

Alyuvar membranı kolay zedelenebilir hale gelmeye başladığında, dolaşımdaki bazı dar noktalardan geçerken hücreler yırtılır. Alyuvarların çoğu dalağın kırmızı pulpasından geçerken sıkışarak parçalanır. Burada, 8 mikrometre çapındaki alyuvarların geçmesi gereken kırmızı pulpanın yapısal trabekülaları arasındaki aralık 3 mikrometre genişliktedir. Dalak çıkarıldığı zaman dolaşan kandaki yaşlı, anormal alyuvarların sayısı belirgin olarak artar.

Hemoglobinin Yıkımı. Alyuvarlar parçalandıkları ve hemoglobinlerini saldıkları zaman vücudun çeşitli kesimlerindeki fakat özellikle karaciğerdeki Kupffer hücreleri, dalakta ve kemik iliğindeki makrofajlar tarafından hemoglobin hızla fagosite edilir. Sonraki birkaç saat ile gün içinde makrofajlar hemoglobinden demiri ayırarak, kana geri verirler. Demir de kanda transferin ile taşınarak ya kemik iliğinde yeni alyuvar üretiminde kullanılır veya karaciğer ve diğer dokularda ferritin halinde depolanır. Hemoglobin molekülünün porfirin kısmı makrofajlarda bir dizi değişim basamağından geçerek safra pigmenti *bilüribine* çevrilip kana verilir ve sonra karaciğer tarafından safraya salgılanır; bu karaciğer fonksiyonları ile ilgili olarak Bölüm 70'de tartışılmıştır.

Anemiler

Anemi, kandaki hemoglobinin eksikliği demektir, alyuvarların çok az olması veya hücrelerin içindeki hemoglobinin çok az olması nedeniyle olabilir. Bazı anemi tipleri ve fizyolojik nedenleri şunlardır:

Kan Kaybı Anemisi. Hızlı kan kaybından sonra, vücut plazmanın sıvı kısmını 1 ile 3 gün içinde yerine koyar, fakat bu alyuvar yoğunluğunun düşmesine neden olur. Eğer ikinci bir kanama olmazsa, alyuvar yoğunluğu 3 ile 6 haftada normale döner.

Kronik kan kaybında, kişi hemoglobin oluşumu için yeterli demiri sıklıkla kaybedilen hızla barsaklardan absorbe edemez. Bu yüzden alyuvarların içinde az miktarda hemoglobin üretilerek Şekil 32-3'de görüldüğü gibi *mikrositik hipokromik anemi* ortaya çıkar.

Aplastik Anemi. *Kemik iliği aplazisi*, işlevsel kemik iliğinin yokluğu anlamındadır. Örneğin, kemik iliğinin tamamen yıkımına neden olacak şiddetli nükleer bombardımanlarda gamma ışını radyasyonuna maruz kalan bireyde birkaç hafta içinde öldürücü anemi olur. Aynı şekilde aşırı X-ışını uygulanması, bazı endüstriyel kimyasal maddeler ve hatta ilaçlar, kişiyi duyarlı hale getirerek benzer etkiye neden olabilir.

Megaloblastik Anemi. B_{12} vitamini, folik asit ve mide mukozasındaki intrensek faktöre ilişkin daha önceki tartışmadan rahatlıkla anlaşılacağı gibi bu faktörlerden herhangi birinin azalması, kemik iliğinde eritroblast üretimini yavaşlatabilecektir. Sonuç olarak, tuhaf şekilli, geniş alyuvarlar gelişir ve *megaloblastlar* olarak adlandırılır. Yani, *pernisiyöz anemide* olduğu gibi mide mukozasının atrofisi tam gastrektomi sonucu midenin tamamen yokluğu megaloblastik anemiye neden olur. Ayrıca B_{12} vitamini ve diğer B vitamini bileşiklerinin emiliminin azaldığı intestinal şuprulu hastalarda sıklıkla megaloblastik anemi gelişir. Eritroblastlar, normal sayıda alyuvar oluşturmak için yeterli hızda bölünemedikleri için normalden daha büyük, garip şekilli ve dayanıksız zarlı hücreler oluşur. Bu hücreler kolaylıkla parçalanır, bireyin yeterli sayıda alyuvarlara şiddetle gereksinim duymasına yol açar.

Hemolitik Anemi. Birçoğu kalıtsal edinilen çeşitli alyuvar anormallikleri, hücreleri dayanıksız hale getirerek özellikle dalaktaki kapillerlerden geçerken kolaylıkla parçalanmalarına yol açar. Bazı hemolitik hastalıklarda alyuvarlar normal sayıda veya normalden daha fazla üretilse bile, dayanıksız alyuvarın yaşam süresi o denli kısadır ki, ciddi anemi ile sonuçlanır. Bu tip anemilerin bazıları şunlardır:

Herediter sferositozis'te alyuvarlar çok küçüktür ve bikonkav disk yerine *küreseldir*. Bu hücreler sıkışma kuvvetine dayanamazlar çünkü bikonkav disklerdeki kese benzeri hücre zar yapısının normal gevşekliği yoktur. Dalak pulpasından geçerken hafif bir sıkışma ile bile kolaylıkla parçalanırlar.

Batı Afrika ve Amerikalı siyah ırkta yüzde 0,3 ile 0,1 oranında bulunan *orak hücreli anemide*, bu bölümde daha önce açıklandığı şekilde, hücreler hemoglobin molekülünün anormal beta zincirleri nedeniyle oluşan *hemoglobin S* adlı anormal tipte hemoglobin içerirler. Bu hemoglobin düşük yoğunlukta oksijenle karşılaştığında, alyuvar içinde uzun kristaller halinde çöker. Bu kristaller hücreyi uzatarak, bikonkav disk yerine orak görünümü verirler. Hemoglobin çöküntüleri aynı zamanda hücre zarını da zedeler, bu yüzden hücreler son derece dayanıksız olmaya başlar, ciddi anemiye neden olur. Bu tarz hastalar sıklıkla orak hücre hastalığı "kriz"i diye adlandırılan bir kısır döngüye girerler, dokulardaki düşük oksijen basıncı oraklaşmaya neden olur, alyuvarlar parçalanır, bu durum oksijen basıncını daha da düşürerek daha fazla oraklaşma ve alyuvar yıkımına yol açar. Bu süreç bir kez başladığında hızla ilerleyerek birkaç saat içinde alyuvarlarda ciddi bir azalma ile sıklıkla ölüme götürür.

Eritroblastozis fetalis'de fetüsün Rh-pozitif alyuvarları Rh-negatif annenin antikorları ile saldırıya uğrarlar. Bu antikorlar Rh- pozitif hücreleri dayanıksız hale getirerek yırtılmalarına yol açar ve bebeğin ciddi bir anemi ile doğmasına neden olur. Bu durum Bölüm 35'de kandaki Rh faktörü ile ilgili olarak tartışılmıştır. Eritroblastozis fetaliste yıkılmış hücrelerin yerine yeni alyuvar yapımının çok hızlanması, kemik iliğinden kana salınan alyuvarların erken *blast* formlarının sayılarının artmasına neden olur.

Aneminin Dolaşım Sistemi İşlevine Etkileri

Kanın viskozitesi, Bölüm 14'de tartışıldığı gibi hemen tümüyle alyuvarların kandaki yoğunluğuna bağlıdır. Normalde kanın viskozitesi suyun yaklaşık 3 katı olduğu halde ağır anemide kan viskozitesi suyun 1,5 katına kadar düşebilir. Bu, periferik damarlarda kan akımına direnci azaltır, bu yüzden normalden daha fazla miktarda kan dokulardan geçerek kalbe döner, dolayısıyla kalbin debisi artar. Hatta kanda oksijen taşınımının azalması sonucunda gelişen hipoksi, periferik damarlarda gevşemeye neden olarak, kalbe dönen kan miktarını daha da artırır, kalp debisi daha da yükselerek bazen normalin üç-dört katına ulaşır. Böylece aneminin önemli etkilerinden birisi kalbin debisinin artması kadar, *kalbin pompalamaya bağlı iş yükünün artmasıdır.*

Anemide artmış kalp debisi aneminin azalmış oksijen taşıma etkisinin çoğunu kısmen ortadan kaldırır. Çünkü her birim miktardaki kan yalnızca küçük miktarda oksijen taşımasına rağmen, kan akım hızı yeterince artarak, dokulara hemen hemen normal miktarda oksijeni bırakabilir. Ancak anemili kişi egzersize başlarsa, kalbi bu durumda pompaladığından daha fazla kanı pompalama yeteneğinde değildir. Sonuç olarak, egzersiz sırasında dokunun oksijen gereksinimi çok artacağından, ciddi doku hipoksisine bağlı olarak genellikle *akut kalp yetmezliği* gelişir.

Polisitemi

Sekonder Polisitemi. Yüksek yerlerde olduğu gibi solunum havasındaki oksijen azlığı nedeniyle veya kalp yetmezliğinde olduğu gibi dokulara oksijen bırakılmasında yetersizlik nedeniyle, doku hipoksik olmaya başladığında, kan yapıcı organlar otomatik olarak daha fazla miktarda alyuvar üretirler. Bu duruma *sekonder polisitemi* denir ve alyuvar sayısı sıklıkla 6-7 milyon/mm^3'e, normalin yaklaşık %30 üstüne yükselir.

Sekonder polisiteminin en yaygın tipi atmosferdeki oksijenin çok düşük olduğu 4000-5000 metre yükseklikte yaşayan yerlilerde olan *fizyolojik polisitemidir.* Kan sayımı genellikle 6-7 milyon mm^3'tür, bu durumda bireyler yoğunluğu azalmış atmosferde bile iş verimliliklerini yüksek düzeyde tutabilme yeteneğindedirler.

Polisitemia Vera (Eritremi). Fizyolojik polisteminin yanısıra *polisitemia vera* olarak bilinen patolojik durumda alyuvar sayısı 7-8 milyon/mm^3 ve hematokrit değeri de normaldeki yüzde 40-45 yerine yüzde 60-70 olabilir. Polisitemia vera alyuvar üreten hemositoblastik hücre serisinde genetik bozukluk nedeniyle olur. Kök hücreler alyuvar üretimini, hücreler çok fazla sayıda olduğu zaman bile durdurmaz. Meme hücrelerinin özel bir tipinin aşırı yapımının yol açtığı bir meme tümöründekine benzer tarzda, buna da alyuvarların aşırı üretimi neden olur. Bu durumda genellikle akyuvarlar ve trombositlerin de yapımı artmıştır.

Polisitemia verada yalnız hematokrit artmaz, aynı zamanda toplam kan hacmi de bazı durumlarda normalin iki katına kadar artar. Sonuçta, tüm damar sistemi şiddetle dolgunlaşır. Ayrıca, kapillerlerin çoğu akıcılığı az kan ile tıkanmaya başlar çünkü polisitemia verada kanın viskozitesi bazen normalin 3 katına kadar çıkarak suyun viskozitesinin 10 misline ulaşır.

Polisiteminin Dolaşım Sistemi İşlevine Etkisi

Polisitemide kanın viskozitesi çok arttığı için, damarlarda kan akışı genellikle çok yavaşlar. Kalbe kan dönüşünü düzenleyen faktörlere bağlı olarak Bölüm 20'de tartışıldığı gibi, viskozitenin artışı kalbe venöz dönüş hızının *azalmasına* yol açar. Diğer yandan polisitemide kan hacminin büyük oranda artması da venöz dönüşün *artmasına* neden olur. Gerçekte polistemide kalp debisi normalden çok fazla değişim göstermez, çünkü bu iki faktör az veya çok birbirini dengeler.

Polisitemili bireylerin çoğunda arteryel basınç normaldir ancak üçte birinde basınç yükselmiştir. Bu demektir ki, kan basıncını düzenleyen mekanizmalar viskozite artışına bağlı periferik direnç artışını ve buna bağlı kan basıncı artışı eğilimini etkisiz duruma getirebilir. Belli sınırların ötesinde bu düzenleme çalışmaz ve hipertansiyon gelişir.

Cilt rengi, büyük oranda subpapiller venöz pleksustaki kan miktarına bağlıdır. Polisitemia verada bu pleksustaki kan miktarı çok artmıştır. Hatta kan, venöz pleksusa geçmeden önce kapillerlerden yavaşlayarak geçerken, normalden daha fazla miktarda hemoglobin deoksijene olur. Bu deoksijene hemoglobinin mavi rengi, oksijene hemoglobinin kırmızı rengini maskeler. Bu yüzden polisitemia veralı bireyin cilt rengi, hafif mavimsi kırmızı (siyanotik) görünümlüdür.

Kaynaklar

Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.

Brissot P, Troadec MB, Loreal O: The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. Curr Hematol Rep 3:107, 2004.

Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease. BMJ 327:1151, 2003.

Fandrey J: Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. Am J Phsiol Regul Integr Comp Physiol 286:R977, 2004.

Hallberg L: Perspectives on nutritional iron deficiency. Annu Rev Nutr 21:1, 2001.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: moleculer control of mammalian iron metabolism. Cell 117:285, 2004.

Lappin T: The cellular biology of erythropoietin receptors. Oncologist 8(Suppl 1):15, 2003.

Maxwell P: HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. J Am Soc Nephrol 14:2712, 2003.

Persons DA: Update on gene therapy for hemoglobin disorders. Curr Opin Mol Ther 5:508, 2003.

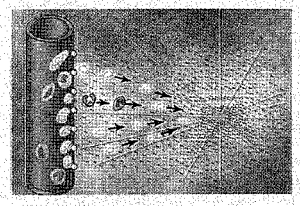
Pietrangelo A: Hereditary spherocytosis-a new look at an old disease. N Engl J Med 350:2383, 2004.

Shah S, Vega R: Hereditary spherocytosis. Pediatr Rev 25:168, 2004.

Tefferi A: A contemporary approach to the diagnosis and management of polycthemia vera. Curr Hematol Rep 2:237, 2003.

Trigg ME: Hematopoietic stem cells. Pediatrics 113(4 Suppl): 1051, 2004.

Vücudun Enfeksiyona Direnci: I. Lökositler, Granülositler, Monosit-Makrofaj Sistemi ve İnflamasyon



Vücudumuz bakteri, virüs, mantar ve parazitlere karşı her zaman açıktır, bunların hepsi normalde deride, ağızda, solunum yollarında, sindirim kanalında, gözün zarlarında ve hatta üriner kanalda değişen miktarlarda bulunur. Bu enfeksiyon etkenlerinin çoğu, eğer daha derin dokulara yayılırsa, fizyolojik işlevlerin ciddi olarak bozulmasına neden olabilirler. Ayrıca bu normalde var olanlara ek olarak, yüksek oranda enfeksiyöz diğer bakteri ve virüslerle zaman zaman karşılaşırız ve bunlar pnömoni, streptokok enfeksiyonu ve tifo gibi öldürücü hastalıklara neden olabilir.

Vücudumuz, farklı enfeksiyöz ve toksik ajanlarla savaşmak için özel bir sisteme sahiptir. Bu sistem kandaki lökositler (akyuvarlar) ve lökositlerden kaynaklanan doku hücrelerinden oluşmuştur. Bu hücreler birarada çalışarak, iki yolla hastalıkları önlerler: (1) Yayılımcı bakteri veya virüsleri *fagositoz* ile harap ederek ve (2) *antikorlar* ve *duyarlı lenfositler* oluşturarak; bunların biri ya da ikisiyle birlikte yayılımcıyı, harap edebilir veya yayılımını durdurabilir. Bu bölüm bu yöntemlerden ilkini içermektedir. Bölüm 34 ise ikincisi ile ilgilidir.

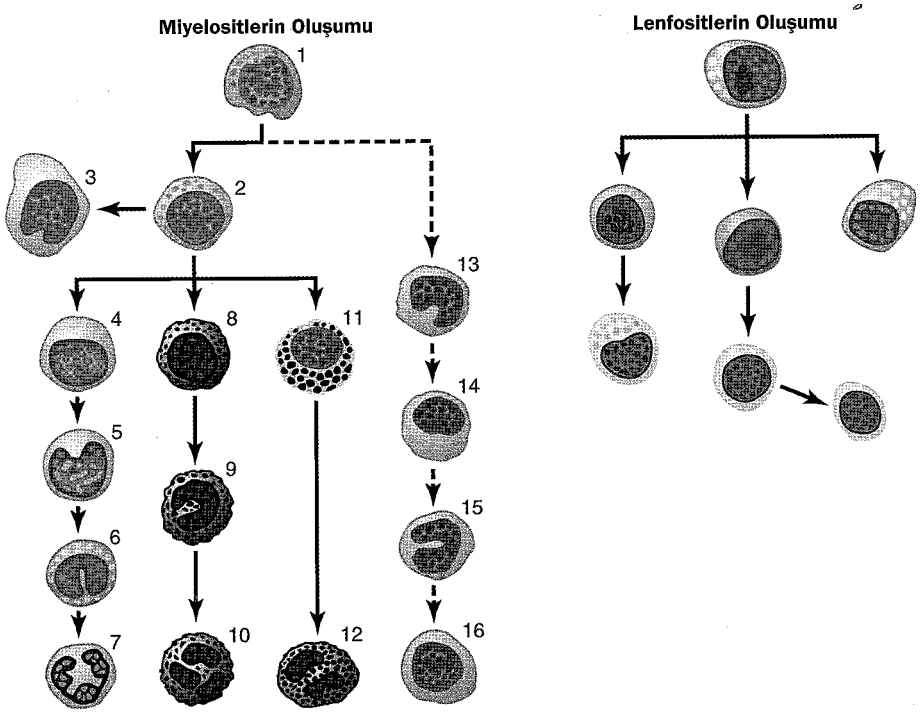
Lökositler (Akyuvarlar)

Lökositler vücudun savunma sisteminin *hareketli birimleridir*, *akyuvarlar* olarak da adlandırılırlar. Kısmen kemik iliğinde (*granülositler, monositler* ve az sayıda *lenfositler*) ve kısmen de lenf dokusunda (*lenfositler* ve *plazma hücreleri*) oluşurlar. Oluştuktan sonra, kan ile gereksinim duyulan farklı vücut bölgelerine taşınırlar.

Akyuvarların gerçek önemleri çoğunun özellikle ciddi enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine taşınmalarıdır, böylece enfeksiyon etkenlerine karşı hızlı ve güçlü bir savunma sağlarlar. Daha sonra göreceğimiz gibi, granülositler ve monositler yabancı yayılımcıyı "arayıp bulma ve haraplama" özel yeteneğine sahiptir.

Lökositlerin Genel Özellikleri

Akyuvar Tipleri. Kanda normalde altı çeşit akyuvar bulunur. Bunlar *polimorfonükleer nötrofiller, polimorfonükleer eonizofiller, polimorfonükleer bazofiller, monositler, lenfositler* ve seyrek olarak da *plazma hücreleridir*. Ayrıca çok sayıda trombosit bulunur, bunlar kemik iliğinde bulunan ve akyuvarlara benzeyen bir başka hücre tipi olan *megakaryositlerin* parçalarıdır. İlk üç tip hücre polimorfonükleer hücrelerdir. Şekil 33-1'de 7, 10 ve 12 numaralar ile gösterildiği gibi gra-



ŞEKİL 33-1

Akyuvarların oluşumu. Miyeloid serideki farklı hücreler. 1, Miyeloblast; 2, Promiyelosit; 3, Megakaryosit; 4, Nötrofil miyelosit; 5, Genç nötrofil metamiyelosit; 6, "Çomak" nötrofil metamiyelosit; 7, Polimorfonükleer nötrofil; 8, Eozinofil miyelosit; 9, Eozinofil metamiyelosit; 10, Polimorfonükleer eozinofil; 11, Bazofil miyelosit; 12, Polimorfonükleer bazofil; 13-16, Monosit oluşum evreleri.

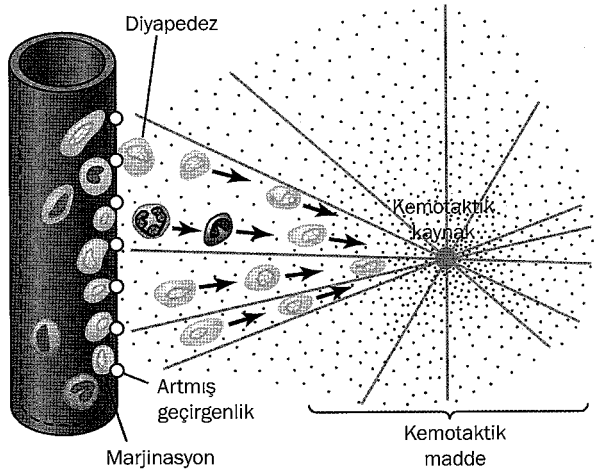
nüler görünümlü oldukları için *granülositler* olarak veya klinik terminolojide çok çekirdekli oldukları için "poli" diye adlandırılırlar.

Granülositler ve monositler yayılımcı organizmayı esas olarak sindirerek -yani *fagositoz* ile- vücudu korurlar. Lenfosit ve plazma hücrelerinin işlevi ise temelde immün sistem ile ilişkilidir ve bu konu Bölüm 34'de tartışılmıştır. Son olarak trombositlerin fonksiyonu kanın pıhtılaşma mekanizmasını aktive etmektir, bu da Bölüm 36'da tartışılmıştır.

Kandaki Çeşitli Akyuvarların Konsantrasyonları. Erişkin insanda milimetre küp kanda 7.000 kadar akyuvar vardır (5 milyon alyuvar ile karşılaştırın). Tüm akyuvarların farklı hücre tiplerinin normal yüzdeleri yaklaşık olarak şöyledir:

Polimorfonükleer nötrofiller	%62,0
Polimorfonükleer eozinofiller	%2,3
Polimorfonükleer bazofiller	%0,4
Monositler	%5,3
Lenfositler	%30,0

Yalnızca hücre parçacıkları olan trombositlerin sayıları milimetre küp kanda normalde 300.000 kadardır.



ŞEKİL 33-2

Nötrofillerin diyapedez ile kapiller porlarından ve *kemotaksi* ile zedelenmiş doku bölgesine doğru hareketi.

Akyuvarların Oluşumu

Çok yönlü hematopoietik kök hücrenin, yönlenmiş kök hücrelerin farklı tiplerine doğru erken farklılaşması önceki bölümde Şekil 32-2'de gösterilmiştir. Bu hücrelerden *alyuvar* yapımı için yönlenmeden başka akyuvar oluşumu için iki ana seri, miyelositik ve lenfositik seriler de oluşur. Şekil 33-1'in sol tarafında *miyeloblasttan* başlayarak *miyelositik seri* ve sağ tarafında da *lenfoblasttan* başlayarak *lenfositik seri* görülmektedir.

Granülositler ve monositler yalnız kemik iliğinde oluşur. Lenfositler ve plazma hücreleri esas olarak çeşitli lenfoid dokularda-özellikle lenf bezleri, dalak, timus,

tonsiller ve vücudun çeşitli yerlerindeki lenfoid dokularda, örneğin kemik iliğinde ve barsak duvarı epiteli altında uzanan Peyer plaklarında üretilirler.

Kemik iliğinde oluşan akyuvarlar, dolaşım sisteminde gerek duyuluncaya kadar, ilikte depolanırlar. Ardından, gereksinim olduğunda çeşitli faktörler bunların serbestlenmesine yol açar (bu faktörler daha sonra tartışılacaktır). Normalde tüm kanda dolaşanın üç katı kadar akyuvar ilikte depolanır. Bu miktar, bu hücrelerin yaklaşık altı günlük kaynağını sağlar.

Geçici olarak kanda taşınan az sayıda lenfosit dışında da lenfositlerin çok büyük kısmı lenfoid dokunun çeşitli bölgelerinde depolanır.

Şekil 33-1'de görüldüğü gibi, magakaryositler (3 nolu hücre) de kemik iliğinde oluşur. Bu megakaryositler kemik iliğinde parçalanır, *trombosit* olarak bilinen küçük parçaları kana geçer. Bunlar kan pıhtılaşmasını başlatmada çok önemlidirler.

Akyuvarların Yaşam Süresi

Granülositlerin ömrü kemik iliğinden salındıktan sonra normalde dolaşım kanında 4-8 saat ve gereksinim duyulan dokularda da 4-5 gündür. Ciddi doku enfeksiyonlarında, bu toplam yaşam süresi genellikle birkaç saate kadar düşer çünkü granülositler daha hızla enfekte bölgeye gider, işlevlerini yerine getirir ve süreç içinde kendi kendilerini haraplarlar.

Monositlerin taşınma zamanı da kısadır, kapiller zarlardan dokulara geçmeden önce 10-20 saat kadar dolaşımda kalırlar. Dokularda şişerek genişlerler, *doku makrofajları* haline gelmeye başlarlar ve bu formda fagositik işlevleri sırasında yıkılmadıkça aylarca yaşayabilirler. Daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacak olan bu doku makrofajları, *doku makrofaj sisteminin* temelini oluşturarak dokularda enfeksiyonlara karşı sürekli bir savunma sağlarlar.

Lenfositler, lenf düğümleri ve diğer lenfoid dokulardan lenfatik drenaj ile sürekli olarak dolaşıma katılırlar. Ardından birkaç saat sonra, diyapedez ile dokulara geçerler. Daha sonra tekrar lenfe girerler ve kana geri dönerler; bu süreç tekrar tekrar devam eder, böylece tüm vücutta lenfositlerin sürekli dolaşımı vardır. Lenfositlerin yaşam süresi, vücudun bu hücrelere gereksinimine göre haftalarca veya aylarca olabilir.

Kandaki trombositler yaklaşık her on günde bir değişir, bir başka deyişle, her gün, milimetre küp kan için yaklaşık 30.000 trombosit oluşur.

Enfeksiyonlara Karşı Korunmada Nötrofiller ve Makrofajlar

Esas olarak nötrofiller ve doku makrofajları yayılımcı bakteriler, virüsler ve diğer zedeleyici etkenlerle savaşır ve harap ederler. Nötrofiller, bakterilerle dolaşan kanda bile savaşıp, onları harap edebilen olgun hücrelerdir. Diğer yandan doku makrofajları yaşamlarına, enfeksiyon etkenleri ile savaşma yetenekleri kısıtlı, henüz tam gelişmemiş kan monositleri şeklinde başlarlar. Ancak dokulara geçtiklerinde şişmeye başlarlar, bazen çapları beş misli artarak 60 ila 80 mikrometreye kadar ulaşır, çıplak gözle rahatlıkla görülebilirler. Artık bu hücrelere *makrofaj* denir ve hastalık etkenleri ile savaşma yetenekleri fazladır.

Akyuvarlar Doku Aralıklarına Diyapedez ile Girer. Nötrofiller ve monositler kan kapillerlerinin porlarından sıkışarak *diyapedez* ile geçebilirler. Por, hücre büyüklüğünden çok küçük olduğunda bile bu mümkündür, başlangıçta hücrenin küçük bir kısmı pordan kayar, Şekil 33-2'de görüldüğü gibi kayan kısım aniden porun genişliğine uyacak kadar sıkışır.

Akyuvarlar Doku Aralıklarında Ameboid Hareketle İlerler. Hem nötrofiller hem de makrofajlar Bölüm 2'de anlatıldığı gibi dokularda ameboid hareketle ilerlerler. Hücrelerin bir kısmı 40 μm/ dak gibi büyük bir hızla hareket ederek, çoğu kez her dakika kendi boylarının birkaç katı kadar yol alırlar.

Akyuvarlar İnflamasyonlu Doku Bölgelerine Kemotaksi ile Çekilirler. Dokudaki çok çeşitli kimyasal maddeler hem nötrofillerin hem de makrofajların bu kimyasal madde kaynağına doğru hareketine neden olurlar. Şekil 33-2'de görülen bu olay *kemotaksi* olarak bilinir. Dokuda inflamasyon başladığında, inflamasyonlu bölgeye doğru kemotaksiye neden olan en az bir düzine farklı ürün ortaya çıkar. Bunlar (1) bazı bakteriyel ya da viral toksinler, (2) inflamasyonlu dokunun kendisinden açığa çıkan zedeleyici ürünler, (3) inflamasyonlu dokuda aktive olan "kompleman kompleksi"nin (Bölüm 34'de tartışılmıştır) çeşitli tepkime ürünleri ve (4) inflamasyonlu bölgede plazma pıhtılaşmasının neden olduğu çeşitli tepkime ürünleri ile diğer maddelerdir.

Şekil 33-2'de görüldüğü gibi kemotaksi, kemotaktik maddenin yoğunluk farkına bağlıdır. Yoğunluk, kaynağın yakınında en fazladır ve akyuvarların tek yönlü hareketini yönlendirir. Kemotaksi inflamasyonlu dokudan 100 mikrometre uzağa kadar etkindir. Hemen hiçbir doku kapillerlerden 50 mikrometreden daha uzakta olmadığı için, kemotaktik sinyal kapillerlerden inflamasyonlu bölgeye doğru kalabalık bir akyuvar kitlesini rahatlıkla hareket ettirebilir.

Fagositoz

Nötrofil ve makrofajların en önemli işlevleri olan *fagositoz*, saldırgan etkenin hücresel sindirimi demektir. Fagositler, fagosite edilecek maddelerde seçici olmalıdır, aksi takdirde vücudun normal yapıları ve hücreleri de

sindirilebilir. Fagositozun olup olmaması özellikle üç seçici işleme dayanır.

İlk olarak, vücudun doğal yapılarının pek çoğu fagositoza dirençli olan pürüzsüz yüzeylere sahiptir. Fakat eğer yüzey pürüzlü hale gelirse, fagositoz olasılığı artar.

İkincisi, vücudun doğal yapılarının çoğu, fagositleri iten koruyucu, protein kılıflara sahiptir. Diğer yandan ölü dokuların ve yabancı parçacıkların çoğunda genellikle koruyucu kılıf yoktur, bu da onları fagositoz için uygun hale getirir.

Üçüncü olarak, vücudun immün sistemi (Bölüm 34'de ayrıntısıyla tartışılmıştır), bakteri gibi enfeksiyöz etkenlere karşı *antikorlar* geliştirir. Ardından antikorlar bakteri zarlarına tutunur ve böylece bakteri fagositoz için elverişli hale getirilir. Bunu yapmak için, antikor molekülü gelecek bölümde tartışılan immün sistemin bir parçası olan *kompleman şelalesinin* C3 ürünü ile birleşir. Daha sonra C3 molekülü fagosit zarındaki reseptörlere tutunur, böylece fagositoz başlar. Bu seçme ve fagositoz sürecine *opsonizasyon* denir.

Nötrofiller Tarafından Fagositoz. Dokulara giren nötrofiller, olgun hücreler oldukları için derhal fagositoza başlayabilirler. Fagosite edilecek parçacığa yaklaşınca nötrofil önce parçacığa tutunur ve sonra parçacık çevresinde her yöne doğru yalancı ayaklar uzatır. Karşılıklı yalancı ayaklar birbiri ile kaynaşır. Böylece içinde fagosite edilen parçacığı bulunduran kapalı bir bölme yaratır. Ardından bu bölme sitoplazma boşluğunun içine doğru çöker ve hücre zarından ayrılarak sitoplazma içinde serbestçe yüzen *fagositik vezikülü* (*fagozom* da denir) oluşturur. Tek bir nötrofil, kendisi inaktive olup, ölmeden önce genellikle 3 -20 bakteriyi fagosite edebilir.

Makrofajlar Tarafından Fagositoz. Makrofajlar, kandan dokulara giren monositlerin son basamak ürünüdür. Bölüm 34'de tanımlandığı şekilde immün sistem tarafından aktive edildiklerinde, nötrofillerden çok daha güçlü fagositoz yapabilirler, genellikle 100 bakteriyi fagosite edebilecek yetenektedirler. Nötrofiller, bakterilerden daha büyük parçacıkları fagosite edemezken, bunlar çok daha büyük parçacıkları örneğin, tüm bir alyuvarı veya nadiren de olsa sıtma parazitlerini bile yutabilirler. Ayrıca makrofajlar, parçacıkları sindirdikten sonra, artık ürünlerini atabilir ve çoğunlukla daha aylarca yaşayabilir ve işlevlerini sürdürebilirler.

Parçacıkların Çoğu Fagosite Edildikten Sonra İntraselüler Enzimler Tarafından Sindirilir. Yabancı bir parçacık fagosite edildiğinde, nötrofil ve makrofajlardaki lizozomlar ve diğer sitoplazmik granüller derhal fagositik vezikül ile temasa geçerler ve zarları kaynaşarak, çeşitli sindirim enzimlerini ve bakterisidal (bakteri öldürücü) etkenleri vezikül içine boşaltırlar. Böylece fagositik vezikül *sindirim vezikülü* haline gelir ve derhal fagosite edilen parçacığın sindirimi başlar.

Nötrofiller ve makrofajlar, özellikle bakterileri ve diğer yabancı proteinleri sindirmeye yarayan *proteolitik enzimler* ile dolu bol miktarda lizozoma sahiptir. Makrofajların lizozomları (nötrofillerin değil), tüberküloz basili gibi bazı bakterilerde bulunan kalın lipit zarları sindiren fazla miktarda *lipazlar* da içerirler.

Nötrofiller ve Makrofajlar Bakterileri Öldürebilirler. Yutulan bakterilerin fagozomlarda sindirimine ek olarak nötrofiller ve makrofajlar lizozomal enzimlerin yetersiz kaldığı durumlarda bile birçok bakteriyi öldüren *bakterisidal ajanlara da* sahiptirler. Bu özellikle sindirim enzimleri ile yıkımlarını önleyen koruyucu kılıflar veya diğer faktörlere sahip bazı bakteriler için önemlidir. Öldürücü etkinin çoğu, fagozom zarlarındaki enzimler veya *peroksizom* diye adlandırılan özel organeller tarafından oluşturulan çeşitli güçlü *okside edici etkenlerin* sonucudur. Bu okside edici etkenler büyük miktarda *süperoksit* (O_2^-), *hidrojen peroksit* (H_2O_2) ve *hidroksil iyonları* ($-OH^-$) nı kapsar, hepsinin az miktarları bile birçok bakteri için öldürücüdür. Ayrıca lizozomal enzimlerden bir tanesi olan miyeloperoksidaz, H_2O_2 ile klorür iyonları arasındaki reaksiyonu katalize ederek aşırı derecede bakterisidal olan hipoklorit oluşumunu sağlar.

Ancak bazı bakteriler, özellikle tüberküloz basili, lizozomal sindirime dirençli kılıfa sahiptir ve bazen de nötrofil ve makrofajların öldürücü etkilerine dirençli maddeler salgılarlar. Bu çeşit bakteriler, tüberküloz örneğinde olduğu gibi çeşitli kronik hastalıklara neden olurlar.

Monosit-Makrofaj Hücre Sistemi (Retiküloendotelyal Sistem)

Yukarıdaki paragraflarda, makrofajları dokular arasında gezebilme yeteneği olan, hareketli hücreler olarak tanımladık. Ancak monositlerin çok büyük bir kısmı, dokuya geçtikten ve makrofaj haline geldikten sonra, dokulara tutunmaya başlar ve özel koruyucu işlevlerini sergilemek üzere çağrılıncaya kadar aylarca hatta yıllarca tutunmuş olarak kalırlar. Bunlar da, büyük miktarda bakteri, virüs, ölü doku ve dokudaki diğer yabancı parçacıkları hareketli makrofajlarla aynı oranda fagosite etme yeteneğindedirler. Uygun şekilde uyarıldıklarında, bağlı konumlarından ayrılırlar ve tekrar hareketli makrofajlar haline gelerek, kemotaksiye ve inflamatuvar süreç ile ilgili diğer uyaranlara cevap verirler. Böylece, vücudun tüm doku bölgelerinde geniş bir yayılımı olan "monosit-makrofaj sistemi" bulunur.

Monositler, hareketli makrofajlar, sabit doku makrofajları ve kemik iliği, dalak ve lenf düğümlerindeki az

sayıda özelleşmiş endotel hücrelerinin hepsine birden *retikülоendotelyal sistem* denir. Ancak bu hücrelerin hepsi veya hemen hemen hepsi monositik kök hücrelerden kaynaklanmıştır. *"Retikülondotelyal sistem"* terimi tıp literatüründe *"monosit-makrofaj sistemi"* nden daha iyi bilindiği için, tüm dokularda, fakat özellikle harap edilmesi gereken fazla miktarda parçacık, toksin veya istenmeyen diğer maddellerin bulunduğu doku bölgelerinde bulunan, yaygın fagositik sistem olarak hatırlanmalıdır.

Deri ve Derialtı Dokulardaki Doku Makrofajları (Histiyositler). Normalde deri, enfeksiyon etkenlerine geçirgen olmamasına karşın, cilt zedelendiğinde bu durum bozulur. Deri altı dokularda enfeksiyon başladığı zaman, ardından lokal inflamasyon gelişir, doku makrofajları bölünebilir ve daha çok makrofaj oluşur. Daha sonra, önceden anlatıldığı şekilde enfeksiyon etkenlerine tutunarak, haraplayıcı normal işlevlerini sergilerler.

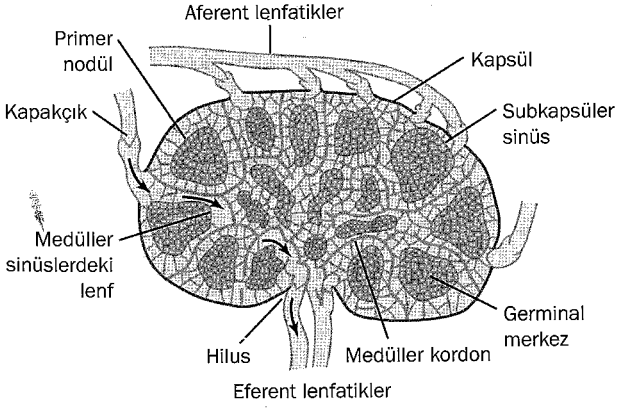
Lenf Düğümlerindeki Makrofajlar. Dokulara giren, bakteri gibi parçacıklı oluşumların hiçbiri gerçekte kapiller zarlardan kana doğrudan absorbe edilemez. Bunun yerine, parçacıklar dokuda lokal olarak harap edilmezse, lenfe girer ve lenf damarları yolu ile lenfatik akış boyunca aralıklı yerleşmiş bulunan lenf düğümlerine doğru taşınırlar. Yabancı parçacıklar sinüslerin ağsı yapısında bulunan *doku makrofajları* tarafından tutulurlar.

Şekil 33-3 lenf düğümünün genel yapısını göstermektedir; lenf, lenf düğümünün kapsülünden *aferent lenfatiklerle* girer, ardından *nodal medüller sinüslere* doğru akar ve son olarak *hilustan* geçerek *eferent lenfatiklere* girer, sonuçta venöz kana boşalır.

Lenf sinüsleri çok sayıda makrofaj ile kaplıdır ve eğer herhangi bir parçacık lenf yoluyla sinüslere girerse makrofajlar onu fagosite eder ve vücuda yayılımını önler.

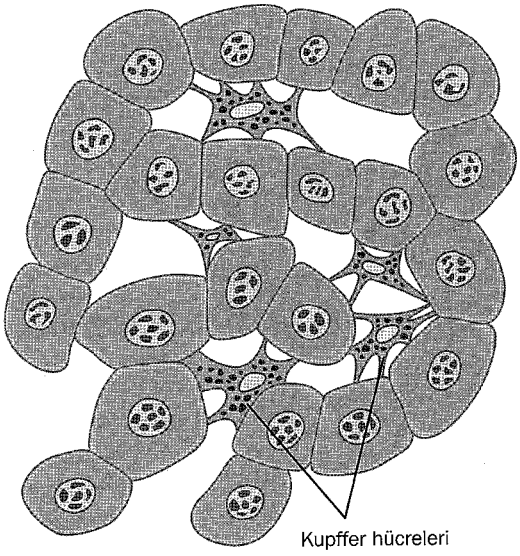
Akciğerlerdeki Alveoler Makrofajlar. Yayılımcı organizmaların vücuda sıklıkla girdiği bir diğer yol da akciğerlerdir. Alveol duvarının yapısında çok sayıda doku makrofajı bulunur. Bunlar alveollere tutunmaya başlayan parçacıkları fagosite edebilirler. Eğer parçacıklar sindirilebilirse, makrofajlar bunları sindirebilir ve sindirim ürünlerini lenfe salarlar. Eğer parçacık sindirilemezse, yavaşça eritilene kadar -şayet mümkünse- makrofajlar parçacık etrafında sıklıkla bir "dev hücre" kapsülü oluştururlar. Bu tarz kapsüller sıklıkla tüberküloz basili, silisyum toz parçacıkları ve hatta karbon parçacıkları etrafında oluşur.

Karaciğer Sinüslerindeki Makrofajlar (Kupffer Hücreleri). Bakterilerin vücuda yayılmasında bir diğer yol da sindirim kanalıdır. Sindirilen besinlerdeki çok sayıda bakteri sürekli olarak sindirim sistemi mukozasından portal kana girer. Bu kan, genel dolaşıma katılmadan önce, karaciğer sinüslerinden geçer, bu sinüsler Şekil 33-4'de görüldüğü gibi *Kupffer hücreleri* denilen doku makrofajları ile kaplıdır. Bu hücreler o denli etkin bir parçacık süzme sistemi oluştururlar ki, sindirim kanalındaki bakterilerin hemen hemen hiç biri portal kandan genel sistemik dolaşıma geçmeyi başaramaz. Gerçekten de Kupffer hücrelerinin yaptığı fagositozun hareketli resimleri, 1/100 saniyeden daha kısa süre içinde tek bir bakterinin fagositozunu göstermektedir.



ŞEKİL 33-3

Bir lenf düğümünün fonksiyonel şeması (Ham: Histology. Philadelphia), J-B Lippincott Company, 1969'dan alınarak yeniden çizilmiştir.



ŞEKİL 33-4

Karaciğer sinüslerini döşeyen Kupffer hücrelerinin Çini mürekkebi partiküllerini fagosite edişleri görülüyor. (Copenhaver et al: Baileys Textbook of Histology. Baltimore, Williams, 1971'den alınarak yeniden çizilmiştir.)

Dalak ve Kemik İliği Makrofajları. Eğer yayılımcı organizma genel dolaşıma girmeyi başarırsa, burada doku makrofaj sistemi savunmasının diğer savunma hatları, özellikle dalak ve kemik iliği makrofajları ile karşılaşır. Her iki dokuda da makrofajlar bu iki organın retiküler ağına tutunmuşlardır ve yabancı parçacıklarla temasa geçtiklerinde onları fagosite ederler.

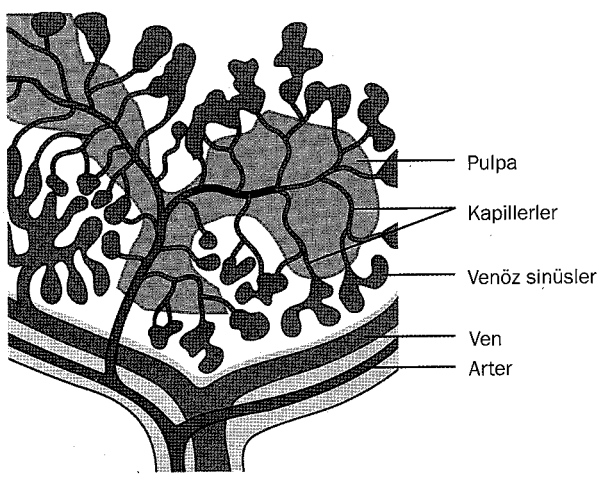
Dalak, lenf düğümlerine benzer, yalnızca dalakta doku aralıklarından lenf yerine kan akar. Şekil 33-5 dalak dokusunun küçük periferik bir kesitini göstermektedir. Küçük bir arterin dalak kapsülünden geçerek *dalak pulpasına* girdiğine ve küçük kapillerlerde sonlandığına dikkat ediniz. Kapillerler bol porludur, tüm kanın, kapillerlerden *kırmızı pulpa kordonlarına* geçmesine izin verirler. Kan bu kordonların trabeküler ağından *sıkışarak* geçer ve sonuçta venöz sinüslerin endotel duvarlarından geçerek sistemik dolaşıma döner. Kırmızı pulpanın trabekülalarında çok sayıda makrofaj bulunur ve *venöz sinüslerde* de yine makrofajlar boldur. Kanın, kırmızı pulpa kordonları arasındaki bu özgün geçişi, özellikle yaşlı ve anormal alyuvarlar dahil olmak üzere kandaki istenmeyen artıkların fagositozu için mükemmel bir olanak sağlar.

İnflamasyon: Nötrofil ve Makrofajların Rolü

İnflamasyon

Bakteri, travma, kimyasal maddeler, sıcaklık ve herhangi diğer bir olay nedeniyle, doku yaralanması olduğunda, yaralanan dokudan, çevredeki yaralanmamış dokuda çarpıcı ikincil değişikliklere neden olan çeşitli maddeler salınır. Tüm bu doku değişiklikleri kompleksine *inflamasyon* denir.

İnflamasyonun özellikleri: (1) lokal kan damarlarında vazodilatasyona bağlı lokal kan akımı artışı, (2) kapiller geçirgenliğin artması ile büyük miktarda sıvının interstisyel aralığa sızması, (3) interstisyel aralıktaki sıvının, kapillerlerden sızan fazla miktardaki fibrinojen ve diğer proteinler nedeniyle sıklıkla pıhtılaşması, (4) çok sayıda granülosit ve monositin dokuya göçü ve (5) doku hücrelerinin şişmesidir. Bu tepkimelere neden olan birçok doku ürünlerinden bazıları *histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandinler, kompleman sisteminin çeşitli farklı reaksiyon ürünleri* (Bölüm 34'de tanımlanmıştır), *kan pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri* ve duyarlı T hücreleri (Bölüm 34'de tartışıldığı gibi immün sistemin bir kısmıdır) tarafından salınan *lenfokin* diye adlandırılan çeşitli maddelerdir. Bu maddelerin çoğu, makrofaj sistemini kuvvetle aktive eder ve birkaç saat içinde, makrofajlar yaralanmış dokuyu parçalamaya başlar. Hatta bazen makrofajlar halen canlı olan doku hücrelerine de zarar verirler.



ŞEKİL 33-5

Dalağın fonksiyonel yapıları (Bloom and Fawcett. Textbook of Histology. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1975'den değiştirilerek alınmıştır.

İnflamasyonun "Duvar Örme" Etkisi. İnflamasyonun ilk sonuçlarından birisi, yaralanan bölge ile diğer doku arasında "duvar örmesi"dir. İnflamasyonlu bölgedeki doku aralıkları ve lenfatikler fibrinojen pıhtısı ile engellenir ve sıvı aralıklardan güçlükle akar. Bu duvar örme olayı bakteri veya toksik ürünlerin yayılımını geciktirir.

İnflamatuvar olayın şiddeti genellikle doku yaralanmasının derecesi ile orantılıdır. Örneğin, *stafilokoklar* dokulara yayıldığında aşırı derecede öldürücü hücresel toksinler salarlar. Sonuçta inflamasyon, stafilokokun kendisinin çoğalma ve yayılma hızından çok daha hızla gelişir. Bu yüzden lokal stafilokok enfeksiyonlarında tipik olarak hızla duvar örülür ve vücuda yayılımı engellenir. Diğer yandan, streptotoklar böyle lokal doku harabiyetine neden olmazlar. Bu yüzden duvar-örme olayı saatleri aşan sürelerde yavaş gelişirken, streptokoklar çoğalır ve yayılır. Sonuç olarak, stafilokoklar dokularda daha tahrip edici oldukları halde streptokokların vücuda yayılım eğilimleri çok daha büyüktür ve stafilokoklardan daha çok doku hasarına neden olurlar.

İnflamasyon Sırasında Makrofaj ve Nötrofil Yanıtları

Enfeksiyona Karşı İlk Savunma Hattı Doku Makrofajıdır. İnflamasyon başladıktan sonra, dakikalar içinde dokuda var olan makrofajlar deri altı dokulardaki histiyositler, akciğerdeki alveoler makrofajlar, beyindeki mikrogliyalar ve diğerleri, hemen fagositik etkinliklerine başlarlar. İnflamasyon veya enfeksiyon ürünleri ile uyarıldıklarında ilk etki bu hücrelerin hızla genişlemeleridir. Sonra,

daha önce sabit olan makrofajların çoğu bağlarından ayrılarak hareketli hale gelirler ve ilk bir kaç saat içinde enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Bu erken mobilize olan makrofajların sayıları genellikle çok fazla değildir, fakat yaşam kurtarıcıdırlar.

İnflamasyon Bölgesine Nötrofil Yayılımı İkinci Savunma Hattıdır. İnflamasyon başladıktan sonraki ilk saat içinde veya daha sonra çok sayıda nötrofil kandan inflamasyon bölgesine doğru yayılmaya başlar. Bunun nedeni inflamasyon bölgesinden açığa çıkan ürünlerin aşağıdaki tepkimeleri başlatmasıdır. (1) Kapiller endotelinin iç yüzünü değiştirerek nötrofillerin inflamasyon bölgesinde kapiller duvarlarına yapışmalarına neden olurlar. Bu etkiye *marjinasyon* denir ve Şekil 33-2'de görülmektedir. (2) Kapillerlerin ve küçük venüllerin endotel hücrelerinin arasındaki hücrelerarası tutunmaları zayıflatarak, nötrofillerin kandan doku aralıklarına *diyapedez* ile geçmesine yetecek büyüklükte açıklıklar oluştururlar. (3) Ardından inflamasyonun diğer ürünleri önceki bölümde açıklandığı gibi, nötrofillerin zedelenme bölgesine *kemotaksisine* neden olurlar.

Böylece doku yaralanması başladıktan sonra, birkaç saat içinde, bölge nötrofillerle dolar. Nötrofiller olgun hücreler oldukları için, derhal bakterileri öldürüp yabancı oluşumları uzaklaştırıcı temizlik işlevlerine başlamaya hazırdırlar.

Kandaki Nötrofil Sayısında Akut Artış-"Nötrofili". Akut, ciddi inflamasyon başladıktan sonra, birkaç saat içinde kandaki nötrofilllerin sayısı dört-beş misli artarak, normalde mikrolitrede 4000-5000 iken, 15.000-25.000'e çıkarlar. Bu duruma *nötrofili* denir, kandaki nötrofil sayısının artması anlamındadır. Nötrofili, kana geçen inflamasyon ürünlerinin kemik iliğine taşınması ve iliğin depo nötrofillerini etkileyerek, onları hareketli hale getirip dolaşan kana katılmasını sağlaması sonucu ortaya çıkar. Bu da iltihaplı doku bölgesinde daha çok sayıda nötrofil bulunmasına yol açar.

Üçüncü Savunma Hattı Olarak İnflamasyonlu Dokuya İkinci Makrofaj Yayılımı. Nötrofillerin yayılımı ile birlikte monositler de kandan inflamasyonlu dokuya göç eder ve genişleyerek makrofaj haline gelirler. Ancak, dolaşan kandaki monosit sayısı düşüktür, ayrıca kemik iliğindeki monositlerin depo havuzu, nötrofillerinkinden daha azdır. Bu yüzden inflamasyonlu doku bölgesinde makrofajların yerleşmesi, nötrofillerden biraz daha yavaştır, etkin olmaları için günler gerekir. Hatta inflamasyonlu dokuya yayıldıktan sonra bile monositler hala gelişmemiş (immatür) hücrelerdir, daha büyük çapa ulaşıncaya kadar şişmeleri ve sayısız miktarda lizozom geliştirmeleri için 8 saat veya daha uzun süre gereklidir, ancak bundan sonra fagositoz için *doku makrofajlarının* tam yetkinliğini kazanırlar. Kemik iliğinde yeni monosit üretimi daha sonra açıklandığı şekilde çok artacağı için, ancak günler, haftalar sonra, sonuçta makrofajlar inflamasyonlu doku bölgesindeki en baskın fagositik hücre haline gelirler.

Daha önce işaret edildiği gibi makrofajlar nötrofillere oranla daha fazla bakteriyi (yaklaşık beş katı) ve daha büyük partikülleri, hatta nötrofillerin kendilerini bile ve büyük miktarda ölü dokuyu fagosite edebilirler. Ayrıca makrofajlar, Bölüm 34'de tartıştığımız gibi antikorların gelişiminin başlamasında önemli rol oynarlar.

Dördüncü Savunma Hattı Olarak Kemik İliğinde Granülosit ve Monosit Yapımının Artması. Dördüncü savunma hattı, kemik iliğinde hem granülositlerin, hem de monositlerin yapımının artmasıdır. Bu, iliğin granülositik ve monositik öncü (progenitör) hücrelerinin uyarılması ile olur. Ancak yeni oluşan granülosit ve monositlerin iliği terk edecek evreye gelmeleri 3-4 gün sürer. Eğer inflamasyonlu dokudaki uyaran devam ederse, kemik iliği bu hücreleri aylarca hatta yıllarca fazla miktarda, bazen normalin 20-50 katı oranında üretemeye devam edebilir.

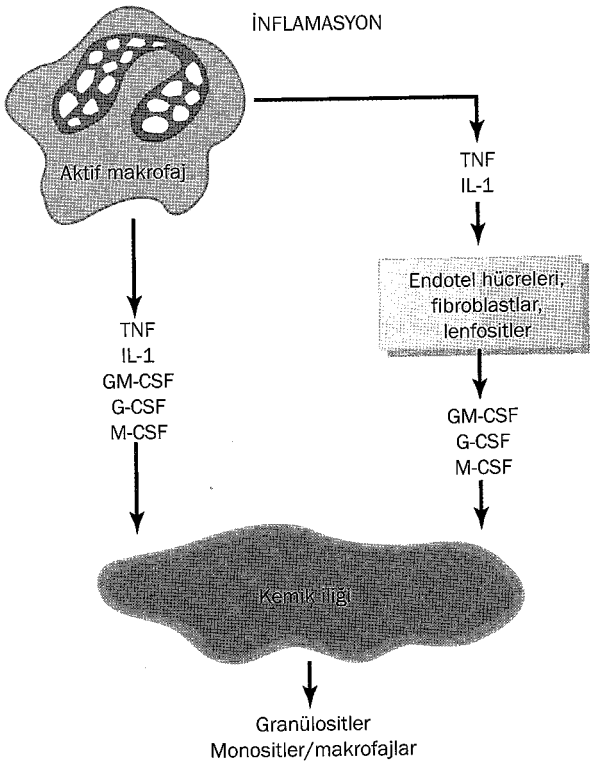
Makrofaj ve Nötrofil Cevabının Geribildirim Kontrolü

İnflamasyona makrofaj cevabının kontrolünde iki düzineden fazla faktör işe karışmakla birlikte bunlardan beş tanesinin baskın rol oynadığına inanılır. Şekil 33-6'da görüldüğü gibi bunlar başlıca: (1) *tümör-nekroz faktörü* (TNF), (2) *interlökin-1* (IL-1), (3) *granülosit-monosit koloni-uyarıcı faktör* (GM-CSF), (4) *granülosit koloni-uyarıcı faktör* (G-CSF), ve (5) *monosit koloni-uyarıcı faktör* (M-CSF)'dür. Bu faktörler inflamasyonlu dokudaki aktif makrofaj hücreleri tarafından ve daha az miktarda da inflamasyonlu dokudaki diğer hücreler tarafından oluşturulur.

Granülosit ve monositlerin kemik iliğinde üretiminin artmasının nedeni başlıca üç koloni- stimüle edici faktördür. Bunlardan biri olan GM-CSF, hem granülosit, hem de monosit üretimini uyarırken, diğer ikisi, G-CSF ve M-CSF sırasıyla granülosit ve monosit yapımını uyarır. TNF, IL-1 ve koloni-uyarıcı faktörlerin bu bileşimi, doku inflamasyonu ile başlayan ve çok sayıda koruyucu akyuvarların oluşumu ile devam eden ve inflamasyon nedenini uzaklaştırmaya yarayan güçlü bir geribildirim mekanizması sağlar.

Püy (İrin) Oluşumu

Nötrofiller ve makrofajlar çok sayıda bakteri ve nekrotik dokuyu yuttuğunda, sonuçta, nötrofillerin tamamı, makrofajların da çok büyük olmayan bir kısmı ölür. Günler sonra, inflamasyonlu dokuda, içinde değişen miktarlarda nekrotik doku parçaları, ölü nötrofiller, ölü makrofajlar ve doku sıvısı bulunduran bir boşluk oluşur. Bu karışım genellikle *püy* (irin) olarak bilinir. Enfeksiyon bastırıldıktan sonra, püydeki ölü hücreler ve nektrotik doku, günler içinde giderek otolize uğrar ve son ürünler genellikle doku hasarının belirtilerinin çoğu



ŞEKİL 33-6

İnflamasyonlu dokudaki aktif makrofajlardan serbestleyen çeşitli büyüme faktörlerine cevap olarak granülositler ve monosit-makrofajların kemik iliğinde üretiminin kontrolü. (TNF, tümör nekroz faktörü; IL-1, interlökin-1; GM-CSF, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör; G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör; M-CSF, monosit koloni uyarıcı faktör.)

kaybolunca kadar, çevredeki dokular ve lenf tarafından sindirilir.

Eozinofiller

Eozinofiller normalde kandaki tüm lökositlerin yüzde 2 kadarını oluşturur. Eozinofiller zayıf fagositlerdir ve kemotaksi gösterirler, fakat nötrofillerle kıyaslandığında eozinofillerin sık görülen tipteki enfeksiyonlara karşı korunmada önemleri kuşkuludur.

Diğer yandan eozinofiller paraziter enfeksiyonlu kişilerde sıklıkla çok miktarda üretilirler ve parazitli dokulara fazla sayılarda göçerler. Parazitlerin çoğu eozinofiller veya diğer fagositik hücreler tarafından fagosite edilemeyecek kadar büyük olmasına rağmen eozinofiller özel yüzey molekülleri yoluyla parazitlere tutunurlar ve birçoğunu öldüren maddeleri salgılarlar. Örneğin, dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biri olan *şistozomiyazis*, bazı üçüncü dünya ülkelerinde toplumun üçte birinde bulunan bir parazit enfeksiyonudur ve parazit vücudun herhangi bir bölgesine yayılabilir. Eozinofiller kendilerini parazitin genç formlarına bağlarlar ve çoğunu öldürürler. Bunu çeşitli yollarla yaparlar: (1) modifiye lizozomlar olan granüllerinden hidrolitik enzimleri serbestleyerek, (2) olasılıkla, parazitler için özellikle öldürücü olan, oksijenin yüksek derecede reaktif formlarını serbestleyerek ve (3) granüllerinden, *ana temel protein* olarak adlandırılan yüksek derecede larvasidal polipeptidi serbestleyerek.

Dünyada pek az bölgede eozinofiliye neden olan bir diğer paraziter hastalık *trişinozistir* ve pişmemiş infekte domuz eti yedikten sonra *trişinella* paraziti ("domuz kurdu") nin kaslara yayılması ile olur.

Eozinofiller özellikle alerjik reaksiyonların olduğu dokularda, örneğin astımlı kişilerde akciğerlerin peribronşiyal dokularında ve alerjik cilt reaksiyonlarından sonra deride toplanma eğilimindedirler. Bunun nedeni, bir sonraki paragrafta tartışacağımız gibi kısmen çok sayıda mast hücresi ve bazofillerin alerjik reaksiyonlara katılmalarıdır. Mast hücreleri ve bazofiller, eozinofillerin inflamasyonlu alerjik dokuya göç etmesine neden olan *eozinofil kemotaktik faktörü* salarlar. Eozinofillerin, mast hücreleri ve bazofillerden salgılanan inflamasyonu uyarıcı maddelerin bir kısmını detoksifiye ettiğine inanılır ve olasılıkla alerjen-antikor kompleksini yıkar ve fagosite eder, böylece lokal inflamatuvar sürecin yayılımını önlerler.

Bazofiller

Dolaşan kandaki bazofiller, vücuttaki kapillerlerin çoğunun hemen dışında yerleşik büyük doku *mast hücrelerine* benzer. Hem bazofiller, hem de mast hücreleri, kanın pıhtılaşmasını önleyen *heparin'i* kana serbestlerler.

Mast hücreleri ve bazofiller, *histamin* ve az miktarda *bradikinin* ve *serotonin* de serbestlerler. Gerçekten de inflamasyon sırasında bu maddeleri serbestleten başlıca hücreler inflamasyonlu dokudaki mast hücreleridir.

Mast hücreleri ve bazofiller alerjik reaksiyonların bazı tiplerinde çok önemli rol oynarlar. Çünkü alerjik reaksiyona sebep olan antikor tipi olan immünglobulin E (IgE) tipi (Bkz. Bölüm 34) mast hücreleri ve bazofillere özel tutunma eğilimindedir. Daha sonra, IgE antikoru için özgün antijen, antikor ile tepkimeye girdiğinde, antijenin antikora bağlanması mast hücresi veya bazofilde yırtılmaya neden olur ve çok büyük miktarlarda *histamin, bradikinin, serotonin, heparin, anaflaksinin yavaş tepkiyen maddesi* ve birkaç *lizozomal enzim* serbestlenir. Bunlar, lokal vasküler ve doku reaksiyonlarına yol açarak, çoğuna olmasa da, pek çok alerjik belirtiye neden olurlar. Bu reaksiyonlar ayrıntılarıyla Bölüm 34'de tartışılmıştır.

Lökopeni

Lökopeni olarak bilinen ve nadiren ortaya çıkan klinik durumda, kemik iliği çok az sayıda akyuvar üreterek,

vücudu çeşitli bakterilere ve dokuları istila edebilen diğer etkenlere karşı korunmasız bırakır.

Normalde, insan vücudu birçok bakteri ile simbiyoz halinde yaşar, çünkü vücudun bütün müköz membranları sürekli olarak çok sayıda bakteri ile karşılaşır. Ağızda hemen daima, çeşitli spiroket, pnömokok ve streptokok türü bakteriler bulunur ve aynı bakteriler, daha az miktarda tüm solunum yollarında vardır. Sindirim kanalının distal bölümü özellikle kolon basili ile doludur. Hatta gözlerin yüzeyinde, üretra ve vajinada daima bakteriler bulunabilir. Akyuvar sayısındaki herhangi bir azalma, zaten var olan bakterilerin derhal komşu dokulara yayılmasına yol açar.

Kemik iliği akyuvar yapımını durdurduktan iki gün sonra ağız ve kolonda ülserler görülebilir veya kişide ağır solunum enfeksiyonları gelişir. Ardından ülserlerdeki bakteriler hızla çevre dokulara ve kana yayılırlar. Tedavi edilmezse, akut total lökopeninin başlamasından bir haftadan az bir süre sonra sıklıkla ölüm gerçekleşir.

Nükleer patlama nedeniyle vücudun gamma ışınları ile irradiyasyonu, veya benzen veya antrasen çekirdeği içeren kimyasal maddeler veya ilaçlarla karşılaşma, kemik iliği aplazisine neden olur. Gerçekten de bilinen ilaçların bazıları örneğin kloramfenikol (bir antibiyotik), tiyourasil (tirotoksikoz tedavisinde kullanılır) ve hatta çeşitli barbitürat hipnotikler, çok ender durumlarda lökopeniye neden olurlar, böylece bu hastalığın tüm enfeksiyon aşamaları gelişir.

Kemik iliğinin ılımlı irradiyasyon harabiyetinden sonra, bazı kök hücreler, miyeloblastlar ve hemositoblastlar genellikle ilikte zedelenmeden kalırlar ve yeterli zaman sağlandığında kemik iliğini rejenere etme yeteneğindedirler. Transfüzyona ilaveten enfeksiyonları engelleyen antibiyotikler ve diğer ilaçlarla uygun şekilde tedavi edilen hastada, genellikle birkaç hafta ile birkaç ay içinde kan hücreleri yoğunluğunu normale getirecek düzeyde kemik iliği gelişir.

Lösemiler

Akyuvarların kontrolsüz üretimi, bir miyeloid ya da lenfoid hücrenin kanseröz (kanser yapıcı) bir mutasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu, dolaşan kanda anormal akyuvarların sayısının çok artması ile karakterize *lösemiye* neden olur.

Lösemi Tipleri. Lösemiler iki genel tipe ayrılır: *Lenfoid lösemiler* ve *miyeloid lösemiler*. Lenfoid lösemiler, lenfoid hücrelerin kanseröz üretimi nedeniyle olur, genellikle bir lenf düğümü veya diğer lenfositik dokularda başlar ve sonra vücudun diğer bölgelerine yayılır. İkinci lösemi tipi olan miyeloid lösemi, kemik iliğindeki genç miyeloid hücrelerin kanseröz üretimi ile başlar ve sonra vücuda yayılır, çünkü, akyuvarlar çeşitli ekstramedüller organlarda özellikle de lenf düğümleri, dalak ve karaciğerde üretilir.

Miyeloid lösemide, kanseröz süreç ara sıra, kısmi farklılaşmış hücreler üretir, bunlar *nötrofilik lösemi, eozinofilik lösemi, bazofilik lösemi* veya *monositik lösemi* olarak adlandırılabilirler. Ancak daha sıklıkla lösemi hücreleri şekilsiz, farklılaşmamış ve normal akyuvarların hiçbirine benzemeyen türdendir. Genellikle daha az farklılaşmış hücreler daha *akut* lösemiye neden olur ve eğer tedavi edilmezse genellikle birkaç ay içinde ölüme yol açar. Daha iyi farklılaşmış hücrelerde süreç oldukça *kronik* olabilir, bazen 10-20 yıla kadar yavaş yavaş gelişir. Lösemik hücreler, özellikle çok farklılaşmış hücreler, akyuvarların enfeksiyonlara karşı genel koruma sağlayıcı fonksiyonundan yoksundurlar.

Löseminin Vücuttaki Etkileri

Löseminin ilk etkisi, vücudun anormal bölgelerinde lösemik hücrelerin metastatik gelişimidir. Kemik iliğindeki lösemik hücreler, o denli hızla çoğalabilir ki, çevredeki kemiğe hızla yayılırlar, ağrıya neden olurlar ve sonunda kolay kemik kırıklarına eğilim olur.

Hemen hemen tüm lösemiler, löseminin kemik iliği veya lenf düğümlerinden kaynaklanmasına bakmaksızın dalak, lenf düğümleri, karaciğer ve diğer damar bölgelerine yayılırlar. Löseminin genel etkileri, enfeksiyonların gelişmesi, ağır anemi ve trombositopeni (trombositlerin eksikliği)'ye bağlı kanama eğilimidir. Bu etkiler, normal kemik iliği ve lenfoid hücrelerin fonksiyonsuz lösemik hücreler ile yer değiştirmesi sonucudur.

Son olarak, löseminin vücuttaki belki de en önemli etkisi, büyüyen kanserli hücreler tarafından metabolik maddelerin aşırı kullanımıdır. Lösemik doku yeni hücreleri o kadar hızlı üretir ki, vücut depolarında besin maddelerine, özgül amino asitlere ve vitaminlere gereksinim çok artar. Buna bağlı olarak hastanın enerjisi çok azalır ve amino asitlerin aşırı kullanımı, vücudun normal protein dokularının hızla azalmasına neden olur. Böylece lösemik doku büyürken, diğer dokular gerilemeye başlar. Metabolik açlık yeterince uzun sürdükten sonra, tek başına ölüm nedeni olmaya yeterlidir.

Kaynaklar

Alexander JS, Granger DN: Lymphocyte trafficking mediated by vascular adhesion protein-1: implications for immune targeting and cardiovascular disease. Circ Res 86:1190, 2000.

Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. Science 304:1014, 2004.

Bleakley M, Riddell SR: Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. Nat Rev Cancer 4:371, 2004.

Ferrajoli A, O'Brian SM: Treatment of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 31 (Suppl 4) : 60, 2004

Heasman SJ, Giles KM, Ward C, et al: Glucocorticoid-mediated regulation of granulocyte apoptosis and macrophage phagocytosis of apoptotic cells: implications for the resolution of inflammation. J Endocrinol 178:29, 2003.

Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing. Nat Rev Immunol 3:822, 2003.

Kvietys PR, Sanding M: Neutrophil diapedesis: paracellular or transcellular? News Physiol Sci 16:15, 2001.

Ley K, Kansas GS: Selectins in T-cell recruitment to nonlymhoid tissues and sites of inflammation. Nat Rev Immunol 4:325, 2004.

Moser B, Wolf M, Walz A, Loetscher P: Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. Trends Immunol 25:75, 2004.

Muller WA: Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. Trends Immunol 24:327, 2003.

Ossovskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev 84:579, 2004.

Park JE, Barbul A: Understanding the role of immune regulation in wound healing. Am J Surg 187:11S, 2004.

Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 350:1535, 2004.

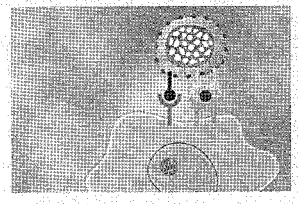
Roufosse F, Cogan E, Goldman M: The hypereosinophilic syndrom revisited. Annu Rev Med 54:169, 2003.

von Herrath MG, Harrison LC: Regulatory lymphocytes: antigen-induced regulatory T cell in autoimmunity. Nat Rev Immunol 3:223, 2003.

Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 83:835, 2003.

Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business. Science 304:1123, 2004.

Vücudun Enfeksiyona Direnci: II. Bağışıklık ve Alerji



Doğal Bağışıklık

İnsan vücudu doku ve organlarına zarar verebilecek hemen her türde organizma ve toksine karşı direnç gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özellik *bağışıklık (immünite)* adını alır. Bağışıklığın büyük bölümü vücudun ancak bir bakteri, virüs ya da toksinle karşılaşmadan sonra çoğunlukla haftalar ya da aylar içinde geliştirdiği *edinsel bağışıklıktır*. Diğer bir bölüm bağışıklık ise hastalık oluşturan organizmalara yönelik özgül bir süreçten çok genel özelliklerin sonucudur. Bu tip bağışıklık *doğal bağışıklık* adını alır ve şu süreçleri kapsar:

1. Bakteri ve diğer saldırganların kan akyuvarları ve doku makrofaj sistemi hücreleri tarafından fagosite edilmesi (Bölüm 33'de açıklanmıştır).
2. Ağız yoluyla alınan organizmaların mide asit salgısı ve sindirim enzimleri ile haraplanması.
3. Derinin saldırgan organizmaların istilasına karşı direnci.
4. Kanda yabancı organizma ve toksinlere bağlanıp zarar veren kimyasal aracıların bulunması. Bu aracıların bazıları (1) bakterilere saldırıp onların parçalanmalarına neden olan mukolitik polisakkarit yapıdaki *lizozim*; (2) bazı gram-pozitif bakterilerle etkileşen ya da onları inaktif hale getiren *bazik polipeptitler*; (3) daha sonra anlatılacak olan ve bakterileri haraplamak üzere çeşitli yollarla aktiflenebilen 20 kadar proteinin oluşturduğu *kompleman kompleksi ve* (4) yabancı hücre, tümör hücresi ve hatta bazı enfekte olmuş hücreleri tanıyıp öldürme yeteneği olan *doğal öldürücü lenfositlerdir*.

Bu doğal bağışıklık insan vücudunu hayvanların bazı paralitik viral enfeksiyonlarına, domuz kolerası, sığır vebası ve infekte köpeklerin çoğunu öldüren "distemper" (gençlik hastalığı) gibi hastalıklara karşı dirençli kılar. Diğer yandan daha aşağı gelişme aşamasındaki birçok hayvan ise insan için haraplayıcı ve öldürücü olabilen poliyomiyelit, kabakulak, insan kolerası, kızamık ve sifiliz gibi hastalıklara karşı dirençli hatta bağışıktırlar.

Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık

Doğal bağışıklık yanında, insan vücudu öldürücü bakteriler, virüsler, toksinler ve hatta diğer hayvanların yabancı dokularına karşı çok güçlü özgül bağışıklık geliştirme yeteneğine sahiptir. Buna *edinsel* ya da *kazanılmış bağışıklık* denir. Edinsel bağışıklık özgül organizmalara ve toksinlere saldırıp yok eden antikorları ve/veya aktif lenfositleri üreten özel bir immün sistem tarafından sağlanır. Bu bölümde bu edinilen immün mekanizmalar ve bunlarla ilişkili reaksiyonlar (özellikle alerjik reaksiyonlar) ele alınacaktır.

Edinsel bağışıklık sıklıkla çok güçlü korunma sağlar. Örneğin botulinumun paralitik toksini ya da tetanusun tetaniye sokucu toksini gibi bazı toksinlerin öldürücü miktarının 100.000 katına karşı korunmak bağışıklık ile olanaklı olmaktadır. Bu bölümde ele alınacağı gibi, *aşılama* olarak bilinen bağışıklama işlemi-

nin insanların hastalık ve toksinlere karşı korunmasındaki önemi de bu nedenledir.

Edinsel Bağışıklığın Temel Tipleri

Vücutta birbiriyle yakından ilişkili iki tür edinsel bağışıklık gelişir. Birisinde vücut saldırgana karşı globulin yapısında, dolaşan *antikorlar* geliştirir. Bu tip bağışıklık *hümoral bağışıklık* ya da *B-hücre bağışıklığı* (antikorları B lenfositleri ürettikleri için) adını alır. İkinci tip edinsel bağışıklık ise çok sayıda aktif lenfositin oluşumu ile geliştirilir. Bu özgül lenfositler yabancı saldırganı yok etmeye yöneliktir. Bu tip bağışıklık *hücresel bağışıklık* ya da *T-hücre bağışıklığı* (aktif lenfositler T lenfositleri olduğu için) adını alır. Hemen ileride göreceğimiz gibi, antikorlar ve aktif lenfositler vücutta lenfoid dokuda üretilir. Önce *antijen* ile uyarılan immün yanıt sürecinin başlangıcı ele alınacaktır.

Edinsel Bağışıklığın Her İki Türü de Antijenler Tarafından Başlatılır

Edinsel bağışıklık yabancı organizma ya da toksinle karşılaşmadan önce gelişmediğine göre vücudun ilk saldırıyı algılayabilen mekanizmaları bulunmalıdır. Her toksin ya da her organizma kendisine özgü en az bir ya da daha çok kimyasal bileşik taşır. Genel olarak bu bileşikler protein ya da büyük polisakkarit yapısındadır ve edinsel bağışıklığı bu yapı taşları başlatır. Bu maddeler *antijen* adını alır (*anti*kor *jen*eratörü).

Bir maddenin antijenik olabilmesi için genellikle yüksek molekül ağırlıklı, 8000 ya da daha fazla ağırlıklı olması gerekir. Ayrıca antijenik olma özelliği büyük bir molekülün yüzeyinde düzenli olarak tekrarlanan ve *epitop* adı verilen moleküler grupların bulunmasına bağlıdır. Protein ve büyük polisakkaritlerin kimyasal özellikleri bu tip grupların varlığını göstermekte ve bu (stereokimyasal) özellik her iki grubun kuvvetli antijenik özelliğini açıklamaktadır.

Lenfositler Edinsel Bağışıklıktan Sorumludur

Edinsel bağışıklık vücut lenfositlerinin ürünüdür. Lenfositlerin genetik nedenlere bağlı eksikliğinde, radyasyon ya da kimyasallarla haraplanmasında edinsel bağışıklık gelişemez. Bu tür bir bozukluğu olan bir bebek yoğun tedavi almazsa doğumu izleyen günlerde ağır bakteryel infeksiyonlarla kaybedilir. Dolayısıyla lenfositler insanın hayatta kalması için gereklidir.

Lenfositlerin çok büyük bir miktarı *lenf düğümlerinde* yer alır, ancak bir kısmı da *dalak, gastrointestinal kanalın submukoza tabakası, timus* ve *kemik iliği* gibi özelleşmiş lenfoid dokularda da bulunur. Lenfoid doku vücutta, saldırgan organizma ya da toksinin henüz daha fazla yayılmadan yakalanmasını sağlayacak şekilde dağılmıştır.

Çoğunlukla saldırgan ajan önce doku sıvılarına geçer, sonra lenfatik damarlar aracılığıyla lenf düğümlerine ve diğer lenfoid dokulara taşınır. Örneğin, gastrointestinal kanalın lenfoid dokusu barsak yoluyla giren antijenleri karşılar. Boğaz ve farinks bölgesi lenfoid dokusu (bademcikler ve adenoidler) üst solunum yolu ile giren antijenleri yakalayabilecek şekilde yer alır. Lenf düğümlerindeki lenfoid doku vücudun periferik dokularından giren antijenleri karşılar. Son olarak dalak, timus ve kemik iliği ise dolaşan kana ulaşan antijenik ajanların yakalanmasında önemli rol almaktadır.

Hücre Aracılı ve Hümoral Bağışıklığı İki Tip Lenfosit, T ve B Lenfositleri Geliştirir. Normal lenfoid dokunun lenfositleri mikroskopta incelendiğinde birbirine benzer görünse de aslında bu hücreler iki ana gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan biri olan T lenfositleri "hücresel bağışıklığı" sağlayacak olan aktif lenfositlerin oluşumundan sorumlu iken, diğer grup olan B lenfositleri ise "hümoral" bağışıklığı sağlayan antikorların yapımından sorumludur.

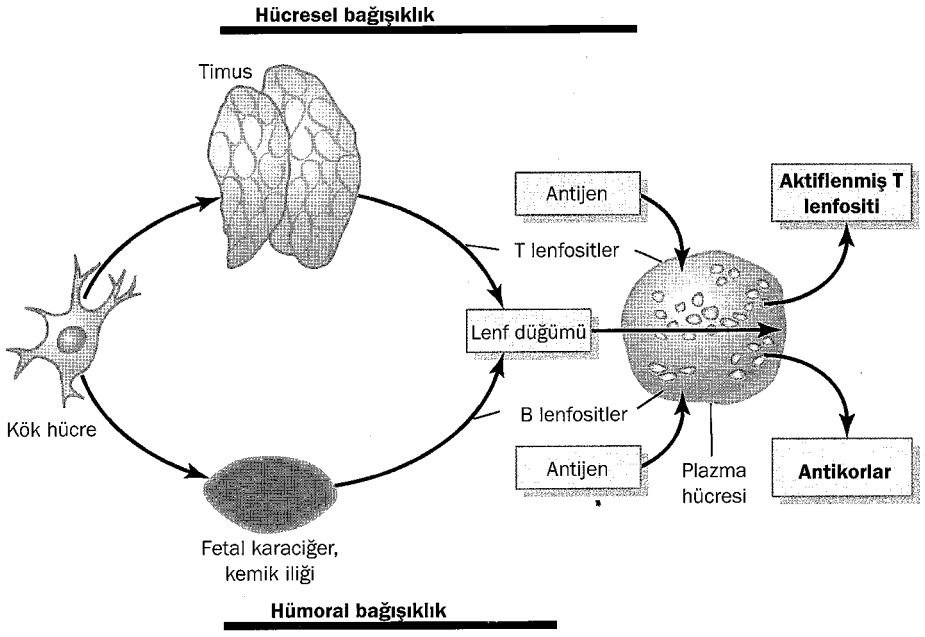
Her iki tip lenfosit embriyoda *pluripotent hemopoietik kök hücreden* kaynaklanarak farklılaşır ve olgun lenfositleri oluşturur. Oluşan lenfositlerin büyük çoğunluğu sonuç olarak lenfoid dokuya yerleşir. Ancak bu aşamadan önce farklılaşmalarını tamamlamak ya da ön işlenmeden geçmek üzere farklı yollar izlerler.

Lenfositlerden aktif T lenfositlerini oluşturacak olanlar önce *timus* bezine göç eder ve bu organda işlenirler. Bu nedenle *T lenfositleri* adını alan bu lenfositler hücresel (hücre-aracılı) bağışıklıktan sorumludur.

Lenfositlerin antikor yapımını üstlenen B lenfositleri grubu ise fötal yaşamın orta döneminde karaciğerde, geç fötal dönem ve doğum sonrasında ise kemik iliğinde işlenir. Bu hücre grubu önce kuşlarda keşfedilmiş ve kuşların özel bir ön-işleme organı olan *bursa Fabricius* adlı yapıda işlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle bu hücre grubu *"B" lenfositleri* olarak adlandırılır ve hümoral bağışıklıktan sorumludur. Şekil 34-1 her iki lenfosit sisteminde sırasıyla, (1) aktif T lenfositi ve (2) antikor oluşumunu göstermektedir.

T ve B Lenfositlerin İşlenmesi

Vücuttaki lenfositlerin tümü *lenfositik yönde yönlenmiş kök hücreden* gelişirse de, bu kök hücreleri kendi başlarına aktif T lenfositi ya da antikor oluşturma yeteneğine



ŞEKİL 34-1

Bir lenf düğümünde antijene yanıt olarak antikor ve duyarlılaştırılmış lenfositlerin oluşumu. Bu şekil aynı zamanda lenf düğümünde hücresel ve hümoral immün süreçlerden sorumlu timus kaynaklı (T) ve bursa kaynaklı (B) lenfositlerin kökenini göstermektedir.

sahip değildir. Bu yeteneği kazanabilmeleri için, aşağıda anlatılacağı gibi, uygun işlenme alanlarında farklılaşmalarını sürdürmeleri gerekmektedir.

Timus Bezi T Lenfositlerini İşler. T lenfositleri kemik iliğinde geliştikten sonra önce timus bezine göçer. Burada çok hızlı bölünerek çoğalır ve çok sayıda farklı antijene karşı yanıt geliştirebilecek şekilde çeşitlendirilirler. Bu gelişim, bir timus lenfositinin bir antijene karşı özgül yanıt verecek şekilde gelişmesi ile olur. Bir sonraki lenfosit başka bir antijene özgüllük geliştirir. Bu süreç milyonlarca farklı antijenin her birini tanıyan başka bir timus lenfositi gelişinceye dek sürer. Bu şekilde işlenmiş çok sayıda farklı T lenfositi timusu terkeder ve vücut lenfoid dokularında konaklamak üzere dağılır.

Timus aynı zamanda timusu terkeden T lenfositlerin vücudun kendi dokularında bulunan protein ve diğer antijenlere karşı yanıt vermemesini de sağlar, yoksa bu T lenfositleri yalnızca birkaç günde organizmayı öldürebilir. Timus, olgunlaşan ve timustan serbestlenecek olan T lenfositlerinin seçiminde önce lenfositleri organizmanın tüm özgül "öz-antijen" leri ile karşılaştırır. Bu karşılaşmada bu antijenlere yanıt veren T lenfositleri yok edilir ve timustan salıverilmek yerine fagosite edilir. Bu timusta olgunlaşan lenfositlerin %90'ının başına gelir. Böylece geriye kalıp timustan serbestlenenler vücudun kendi antijenlerine yanıt vermez, bakteri, toksin ya da başka birinden aktarılan doku gibi sadece yabancı kaynaklı antijenlere yanıt verirler.

Timusta T lenfositlerinin ön-işlenmesi büyük oranda doğumdan hemen önce ya da doğumu izleyen birkaç ayda gerçekleşir. Bu dönemden sonra timus bezinin uzaklaştırılması bağışıklık sisteminin T lenfosit işlevlerini zayıflatır, ancak ortadan kaldırmaz. Oysa ki, timus bezinin doğumdan aylar önce uzaklaştırılması tüm hücresel bağışıklığın gelişimini engeller. Hücresel bağışıklık ise kalp ve böbrek gibi organ nakillerinde doku reddinden sorumlu olduğu için, doğumdan belirli bir süre önce timusu uzaklaştırılmış hayvanlara yapılan organ naklinde doku reddi söz konusu olmaz.

Karaciğer ve Kemik İliği B Lenfositlerini İşler. B lenfositlerin gelişimi ve olgunlaşması ile ilgili bilgiler T lenfositlerine göre çok daha azdır. İnsanda B lenfositlerinin ön işlenmesinin fetal dönemin ortasında karaciğerde, geç fetal dönemde ve doğumdan sonra ise kemik iliğinde gerçekleştiği bilinmektedir.

B lenfositleri iki açıdan T lenfositlerinden farklıdır: İlk olarak antijene yanıtı, T hücrelerinde olduğu gibi hücrenin kendisi değil, B lenfositlerinin aktif olarak salgıladığı antikor oluşturmaktadır. Antikorlar antijenik maddeleri bağlama ve yok etme özelliğine sahip büyük protein moleküllerdir. Bu mekanizmalar bu bölüm ve Bölüm 33'de açıklanmaktadır. İkinci farkları ise B lenfositlerinin T lenfositlerinden de daha fazla çeşitlilik göstermesi, milyonlar düzeyinde farklı antijeni özgü olarak tanıyan B lenfosit antikorunun üretilebilmesidir. B lenfositleri de, T lenfositleri gibi, önişlenmeden sonra vücutta bulunan lenfoid dokuya göçer ve bu dokuda T lenfositlere yakın, fakat farklı bölgelerde konaklar.

T Lenfositleri ve B Lenfosit Antikorları Antijenlerini Çok Özgül Olarak Tanır-Lenfosit Klonlarının Rolü

Özgül bir antijen lenfoid dokuda T ve B lenfositleri ile karşılaşırsa, belirli T lenfositleri uyarılır ve aktif T hücrelerini oluşturur ve belirli B lenfositlerini uyararak antikor üretimini başlatır. Aktif T hücreleri ve antikorlar yine özgül olarak yalnızca gelişimlerini uyaran antijene yanıt verir. Bu özgül yanıtın mekanizması aşağıdaki şekilde gelişir.

Milyonlarca Özgül Lenfosit Lenfoid Dokuda Hazır Beklemektedir. Milyonlarca farklı özgül T hücresi ya da özgül antikor oluşturacak T ve B lenfositi önceden hazırlanmış olarak lenfoid dokuda depolanmaktadır. Bu hazır lenfositlerin her biri tek bir antijeni tanıyan tek bir T hücresi ya da tek bir tip antikor oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Ve yalnızca kendi özgül antijeni bu hücreyi uyarabilmektedir. Özgül uyarı gerçekleştiğinde uyarılan lenfosit olağanüstü sayıda artar ve bölünerek kendisinin aynısından çok sayıda lenfosit üretir. Eğer bu hücre bir B lenfositi ise, bundan gelişen hücreler antikor salgılayacak ve bu antikorlar vücutta yayılarak dolaşacaktır. Eğer uyarılan hücre bir T lenfositi ise, bundan gelişen hücreler duyarlılaştırılmış T hücreleri olacak, bunlar lenf sıvısına salınacak, buradan kana ve doku sıvılarına taşınacak ve lenf sıvısına geri dönecek, bu dolaşımı aylar hatta yıllarca sürdürebileceklerdir.

Tek bir tip antikor üretimi ya da T hücre gelişimine kaynaklık edebilen farklı lenfositlerin her biri bir *lenfosit klonu (kolonisi)* adını almaktadır. Her klonun tüm lenfositleri birbirine benzer ve temel olarak tek bir özgül lenfositten kaynaklanmaktadır.

Çok Sayıda Lenfosit Klonunun Kökeni

Yalnızca birkaç yüz ya da bin kadar gen tüm farklı antikor ve T lenfositlerini kodlamaktadır. Başlangıçta, özellikle her farklı proteinin yapımı için bir genin gerektiği göz önüne alındığında, böyle az sayıda genle lenfoid dokuda milyonlarca farklı antikor molekülü ya da T hücresinin nasıl geliştiği bir sırdı. Bu sır artık çözülmüştür.

Bağışıklık sisteminin hücrelerini oluşturan ana kök hücrede T ve B hücre tiplerinin oluşumu için gerekli genlerin tümü bulunmamaktadır. Tüm gen yerine çok sayıda gen segmenti - aslında bu segmentlerden yüzlerce- bulunmaktadır. T ve B lenfositlerinin gelişim aşamalarında bu gen segmentleri rastgele birbiriyle birleşir ve tam genleri oluşturur.

Her hücrede yüzlerce farklı gen segmenti bulunması ve bunların her hücrede birleşme sıralamalarında rastgele oluşabilecek çeşitlilik göz önüne alındığında, milyonlar farklı hücreye kaynaklık eden gen çeşidinin oluşması anlaşılabilmektedir. Sonuç olarak oluşan her işlevsel T ve B lenfositinde oluşan gen yapısı tek antijene özgü kodlamayı sağlar. Bu olgun hücreler özgül T ve B hücreleri olarak lenfoid dokuya dağılan ve yerleşen hücreleri oluşturmaktadır.

Bir Lenfosit Klonunu Uyarma Mekanizması

Her lenfosit klonu yalnızca tek bir tip antijene (ya da aynı stereokimyasal özelliklere sahip çok benzer antijenlere) yanıtlıdır. Bunun nedeni şudur: B lenfositlerinde, her hücrenin membran yüzeyinde, yalnızca tek tip özgül antijen ile özgül olarak bağlanabilecek 100.000 antikor molekülü yer alır. Bu yüzden uygun antijen ortaya çıkarsa hızla hücre membranındaki antikora yapışacak, bu bağlanma aşağıda ayrıntısıyla anlatılacak olan aktivasyon sürecini başlatacaktır. T lenfositlerinde ise antikorlara benzeyen ve *yüzey reseptör proteinleri* (ya da *T hücre işaretleri*) adını alan moleküller hücre membran yüzeyinde yer alır ve bunlar da bu hücreleri uyaran özgül antijene özgü yapılardır.

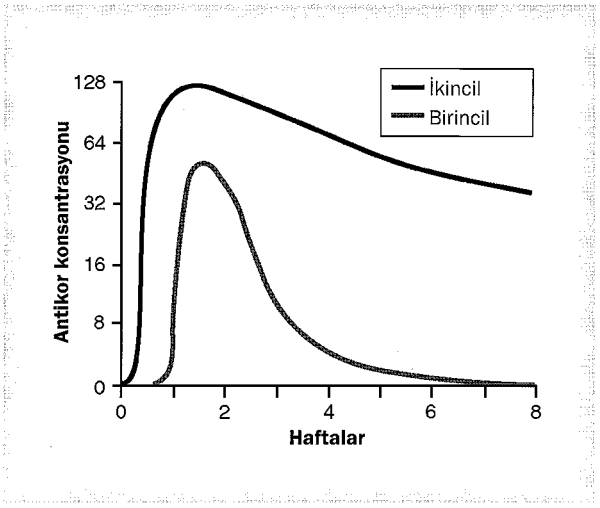
Aktivasyon Sürecinde Makrofajların Rolü. Lenfoid dokuda lenfositlerin yanında milyonlarca makrofaj da bulunmaktadır. Bunlar lenf düğümünde, dalakta ve diğer lenfoid dokuda sinüzoidleri döşer ve lenf düğümü lenfositlerinin karşısında yer alır. Vücuda giren saldırganların büyük bir kısmı önce makrofajlarca fagosite edilir ve kısmen sindirime uğrar, saldırgandan kaynaklanan antijenik yapılar makrofajın sitozolünde açığa çıkar. Makrofajlar bu antijenleri doğrudan hücreden hücreye ilişki ile lenfositlere geçirir ve özgül lenfosit klonunun aktivasyonuna yol açar. Ayrıca makrofaj özgül lenfositlerin büyüme ve çoğalmasını kolaylaştıran bir aktivatör madde salgılar. Bu madde *interlökin-1* adını alır.

B Lenfositlerin Aktivasyonunda T Lenfositlerinin Rolü. Antijenlerin büyük çoğunluğu T lenfositleri ve B lenfositlerini birlikte uyarır. Oluşan T hücrelerinin *yardımcı hücre* adını alan bir kısmı genel olarak *sitokinler* adı verilen ve B lenfositlerini uyaran maddeler salgılar. Gerçekten de bu T hücrelerinin yardımı olmadan B hücrelerinin oluşturduğu antikor miktarı genellikle çok düşük kalır. Yardımcı hücreler ve B hücreleri arasındaki bu eşgüdümlü ilişkiyi T hücre bağışıklık mekanizmalarını anlattıktan sonra tekrar tartışacağız.

B Lenfosit Sisteminin Özgül Nitelikleri- Hümoral Bağışıklık ve Antikorlar

Plazma Hücreleri Tarafından Antikor Yapımı. Özgül antijenle karşılaşmadan önce B lenfosit klonları lenfoid dokuda sessiz kalır. Yabancı antijenin girişiyle lenfoid dokudaki makrofajlar antijeni fagosite eder ve sonra onu komşu B lenfositlere sunar. Ayrıca antijen aynı zamanda T hücrelerine de sunulmaktadır ve bu şekilde aktif yardımcı T hücreleri oluşur. Aşağıda daha geniş anlatacağımız gibi bu yardımcı hücreler B lenfositlerinin aktivasyonuna katkıda bulunur.

Bu antijene özgü B lenfositleri hemen büyür ve *lenfoblast* görünümü kazanır. Lenfoblastların bir kısmı daha da farklılaşarak *plazma hücrelerinin* öncülleri olan *plazmablastlara* dönüşür. Bu hücrelerde sitoplazma genişler ve kaba endoplazmik retikulum aşırı çoğalır. Bunlar sonra her 10 saatte bir kez bölünerek toplam 4 günde, yaklaşık dokuz bölünme ile, her biri 500 kadar plazmablasttan oluşan topluluklar oluşturur. Olgun plazma hücresi bundan sonra inanılmayacak bir hızla gama globulin yapısındaki antikorları üretir. Her plazma hücresinde saniyede 2000 molekül üretilir. Antikorlar lenf sıvısına salgılanır ve bu yolla kan dolaşımına taşınır. Bu süreç plazma hücresinin tükenip ölmesine dek günler ya da haftalarca sürer.



ŞEKİL 34-2

Dolaşan kanda primer antijen uyarısına ve aylar sonra yapılan sekonder antijen uyarısına karşı gelişen antikor yanıtının zamana göre değişimi.

"Bellek" Hücrelerinin Gelişimi-Birincil ve İkincil Yanıtların Farkı. Uyarılan bir B lenfosit klonunundan gelişen lenfoblastların bazıları plazma hücresine dönüşmeyip, daha az sayıda ve ana klonun benzeri yeni B lenfositine dönüşür. Başka bir deyişle, başlangıçta özgül olarak uyarılmış olan B hücre topluluğu belirgin olarak büyür ve yeni B lenfositleri ana lenfosit klonuna eklenir. Onlar da lenfoid dokuda konaklamak üzere dolaşıma katılır, ancak bunlar tekrar aynı antijenle uyarılıncaya dek bağışıklık sistemi açısından sessiz kalır. Bu lenfositler *bellek hücreleri* olarak adlandırılır. Aynı antijenle sonraki karşılaşma çok daha hızlı ve çok daha güçlü bir antikor yanıtı oluşturacaktır, çünkü başlangıçtaki özgül klonun ana B lenfositlerinden daha çok sayıda bellek hücresi bulunmaktadır.

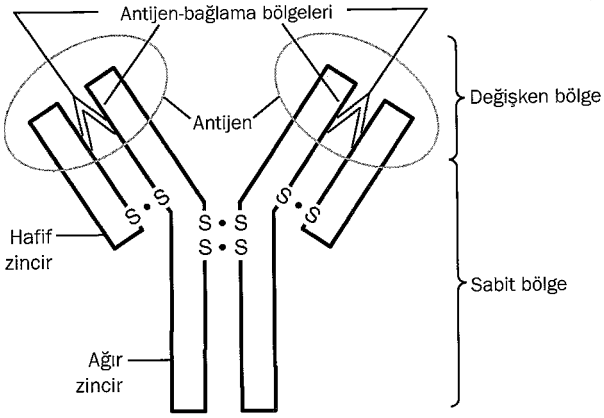
Şekil 34-2 özgül antijenle ilk karşılaşmada ortaya çıkan *birincil yanıtta* ve aynı antijenle ikinci karşılaşmada oluşan *ikincil yanıtta* antikor üretimi farkını göstermektedir. Birincil yanıtın gelişimindeki bir haftalık gecikmeye, şiddetinin zayıflığına ve süresinin kısalığına dikkat ediniz. Buna karşılık ikincil yanıt antijenle karşılaşmayı izleyerek hemen (saatler içinde) başlar, çok daha şiddetlidir ve antikor yapımı birkaç hafta değil aylarca sürer. İkincil yanıtın şiddetinde ve süresinde artış aşılama uygulamalarında antijenin çok sayıda, birkaç hafta ya da ay aralıklarla uygulanmasını da açıklamaktadır.

Antikorların Doğası

Antikorlar *immünoglobulin* denilen gama globulinlerdir ve molekül ağırlıkları 160.000 ile 970.000 arasındadır. Genellikle tüm plazma proteinlerinin %20'sini oluştururlar.

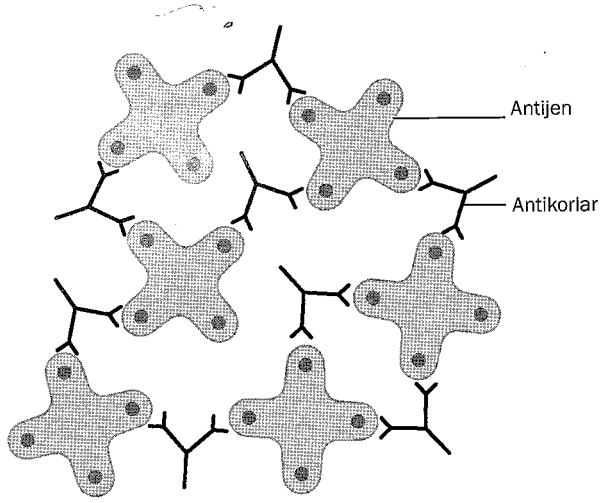
Tüm immünoglobulinler *bir hafif* ve *bir ağır polipeptit zincirinin* birleşmesinden oluşur. Çoğunluğu Şekil 34-3'de görüldüğü gibi 2 ağır ve 2 hafif zincirin bir birleşimidir. Ancak bazı immünoglobulinler 10 tane ağır ve 10 tane hafif zincirin birleşimi ile olur ve ağır-molekül-ağırlıklı immünoglobulinleri oluşturur. Yine de bütün immünoglobulinlerde her ağır zincirin bir ucu bir hafif zincir ile paralel bulunur ve bir hafif-ağır zincir çiftini oluşturur. Her immünoglobulinde en az 2 olmak üzere 10 kadar bu şekilde çift bulunur.

Şekil 34-3'de halka içine alınmış olan alan her hafif ve ağır zincirin *değişken bölge* olarak adlandırılan kısımlarını; geri kalan kısım ise *sabit bölge* denilen kısımlarını göstermektedir. Değişken bölge her özgül antikor için farklıdır ve belirli bir antijene özgül olarak bağlanan bölge burasıdır. Sabit bölge antikorun dokulara yayılma, dokularda özgül yapılara yapışma, *kompleman kompleksine* eklenme, membranlardan geçme ve diğer biyolojik özelliklerini belirler.



ŞEKİL 34-3

Tipik bir IgG antikorunun yapısı, iki hafif ve iki ağır polipeptit zincirinin birleşmesinden oluştuğunu göstermektedir. Antijen, zincirlerin değişken bölgelerinde iki ayrı bölgeye bağlanmaktadır.



ŞEKİL 34-4

Antijen moleküllerinin iki değerlikli (bivalan) antikorlarla birbirine bağlanması.

Antikorların Özgüllüğü. Her antikor bir tek belirli antijene özgüdür; bunu sağlayan, ağır ve hafif zincirin değişken bölgelerinde yer alan amino asitlerin her antikor için özel olan yapısal düzenidir. Her özgül antijen için bu amino asit düzeni farklı bir sterik şekil gösterir, böylece antijen bu yapı ile karşılaştığında antijenin çok sayıdaki prostetik grubu, kendisinin ayna görüntüsü olup antikor üzerinde yer alan bölgelere uyar ve bu etkileşimle antijen ile antikor hızlı ve sıkı bir bağlanma oluşur. Antikor yeterince özgül ise antijen-antikor arasında oluşan çok sayıda 1) hidrofobik bağ, 2) hidrojen bağları, 3) iyonik çekicilikler ve 4) van der Waals kuvvetleri sayesinde bu çift çok güçlü bir birleşme gerçekleştirir. Bu etkileşim termodinamik kütle olayı yasasına da uyar:

$$K_a = \frac{\text{Antijen-antikor bileşiminin konsantrasyonu}}{\text{Antikor konsantrasyonu} \times \text{Antijen konsantrasyonu}}$$

K_a *afinite sabiti* olarak adlandırılır ve antikorun antijeni ne kadar güçlü bağladığının ölçüsüdür.

Şekil 34-3'de gösterilen antikor yapısında antijenin bağlanabileceği iki değişken bölge yapısı bulunduğuna, buna bağlı olarak bu antikorun *bivalan (iki değerlikli)* bir antikor olduğuna dikkat ediniz. Antikorların 10 hafif ve 10 ağır zincirin birleşmesiyle oluşan küçük bir grubunda 10 tane *bağlama bölgesi* bulunmaktadır.

Antikorların Sınıflandırılması. Antikorların IgM, IgG, IgA, IgD ve IgE olarak tanımlanan beş ana grubu bulunur. Ig immünoglobulin sözcüğünün kısaltılmasıdır, diğer harfler ise grupları belirler.

Bu bölümde ele alınan sınırlı konu ile ilgili olarak iki antikor grubu önemlidir: IgG grubu bivalan antikorlardır ve normal insanda tüm antikorların %75'ini oluşturur. IgE grubu ise antikorların çok küçük bir bölümünü oluşturur, ancak özellikle alerji gelişiminde çok önemlidir. IgM grubu da önemlidir, çünkü birincil yanıtta oluşan antikorların büyük bir bölümü bu gruptandır. Bu antikorların 10 tane bağlama bölgesi vardır ve yapıları onları saldırganlara karşı korunmada, çok az bulunmalarına rağmen, çok etkili hale getirir.

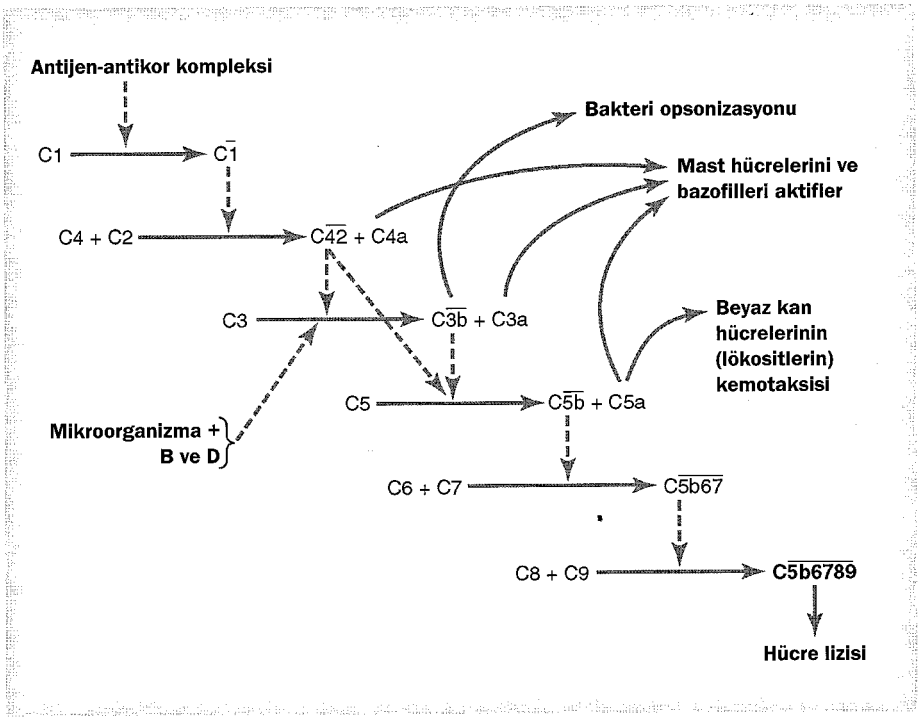
Antikorların Etki Mekanizmaları

Antikorlar vücuda giren saldırganlara karşı koruyucu etkilerini iki yolla gösterir: (1) saldırgana doğrudan saldırı ile ve (2) kompleman sistemini uyararak, onun saldırganları yok etmeye yönelik çok sayıdaki etki mekanizmasını başlatarak.

Antikorların Saldırganlara Doğrudan Etkisi. Şekil 34-4 antijenlere (gölgeli cisimler halinde) yanıt veren antikorları (Y harfi şeklinde gösterilmiş) göstermektedir. Antikorların bivalan özelliği ve çoğu saldırganın üzerinde birden çok antijenik bölgenin bulunması sayesinde, antikorlar saldırganı aşağıda anlatılan yollardan biriyle zararsızlaştırabilmektedir:

1. *Aglütinasyon* ile, bakteri ya da eritrositler gibi üzerinde antijen taşıyan çok sayıda büyük kütleli parçacık topak oluşturacak şekilde birbirine bağlanır,
2. *Presipitasyon* ile, çözünebilen antijenle (tetanus toksini gibi) antikorun oluşturduğu kompleks büyüyerek çözünürlüğünü kaybeder ve çökelir,
3. *Nötralizasyon* ile, antijenik ajanın toksik kısımları antikorlarla örtülür,
4. *Lizis* ile, bazı güçlü antikorlar hücresel saldırgan ajanın membranına doğrudan saldırıp hücrenin parçalanmasına neden olabilir.

Antikorların saldırganlara yönelik bu doğrudan etkileri normal koşullarda vücudu saldırganlara karşı korumada yeterince güçlü değildir. Korumanın büyük bir kısmı aşağıda anlatılacak olan kompleman sisteminin *yükseltici* etkisinden kaynaklanır.



ŞEKİL 34-5

Komplemanın klasik yolla aktivasyonu ile gerçekleşen reaksiyon zinciri. (Alexander ve Good Furdamentalis of Clinical Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1977'den değiştirilerek alınmıştır.)

Antikorun Etkisi İçin Kompleman Sistemi

"Kompleman", çoğunluğu enzim öncülü olan toplam 20 kadar proteini kapsayan genel bir tanımdır. Bu sistemde temel aktörler şekil 34-5'de gösterilen C1-C9, B ve D isimleri verilen toplam 11 proteindir. Normalde bu proteinlerin tümü plazma proteinleridir ve kapillerlerden dokuya sızan plazmada da bulunur. Enzim öncülleri normalde inaktiftir, ancak temel olarak *klasik yol* ile aktiflenebilir.

Klasik Yol. Klasik yol antijen-antikor reaksiyonu ile uyarılır. Antijen antikor ile bağlanınca antikor yapısında, "sabit" bölgede bulunan özgül bir bağlanma bölgesi açığa çıkar ya da "aktiflenir" ve bu bölge kompleman sisteminin C1 proteinini bağlayarak şekil 34-5'de gösterilen ve C1 proenziminin aktivasyonu ile başlayan ardışık reaksiyonlar "zincirini" tetikler. Aktiflenen C1 enzimi zincirin *izleyen aşamalarında artan miktarlarda enzimleri aktifler* ve küçük ölçekle başlayan aktivasyon "artırılmış" reaksiyonla gelişir. Şekilde gösterildiği gibi birçok son ürün oluşur ve bunların çoğu saldırgan organizmanın ya da toksinin zararlı etkilerini engelleyici etkiler gösterir. İçlerinde daha önemli olan etkileri aşağıda belirtilmiştir:

1. *Opsonizasyon ve fagositoz.* Kompleman reaksiyon zincirinin bir ürünü olan C3b nötrofil ve makrofajların fagositozunu uyarır ve onların antijen-antikor kompleksini bağlamış olan bakteriyi içlerine almalarını sağlar. Bu işlem *opsonizasyon* adını alır. Bu yok edilen bakteri sayısını yüzlerce kat artırabilir.
2. *Lizis.* Kompleman reaksiyon zincirinin en önemli ürünlerinden biri *litik kompleks* adını alan, kompleman faktörlerinden birçoğunun oluşturduğu ve C5b6789 olarak gösterilen moleküler komplekstir. Bu kompleksin bakteri ya da diğer saldırgan organizmaların membranlarını doğrudan yırtma etkisi vardır.
3. *Aglütinasyon.* Kompleman ürünlerinin saldırgan organizmanın yüzeyini değiştirerek birbirlerine yapışmalarını ve aglütinasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır.
4. *Virusların nötralizasyonu.* Kompleman enzimleri ve diğer kompleman ürünlerinin bazı virüslerin yapılarına saldırarak onları avirülan hale getirme özellikleri vardır.
5. *Kemotaksi.* C5a fragmanı nötrofil ve makrofajların kemotaksisini ve böylece çok sayıda fagositin antijenik ajanın bulunduğu bölgeye göçmesini sağlar.
6. *Mast hücresi ve bazofil aktivasyonu.* C3a, C4a ve C5a mast hücrelerini ve bazofilleri aktifleyerek bunların lokal sıvılara histamin, heparin ve diğer maddeleri salgılamalarını sağlar. Bu maddeler de yanıt olarak bölgesel kan akımını, dokulara sıvı ve plazma proteinleri sızmasını artırır ve antijenik ajanın hareketsizleştirilmesini ve inaktivasyonunu sağlar. Bu maddeler aynı zamanda Bölüm 33'de ele

alınan inflamasyonda ve bu bölümde tartışılacak olan alerjide önemli rol oynar.

7. *Inflamatuvar etkiler.* Mast hücreleri ve bazofilleri uyararak oluşturdukları inflamatuvar etkileri yanında, diğer birçok kompleman ürününün de lokal inflamatuvar etkisi vardır. Bunlar, artmış olan kan akımını ve kapillerlerden dokuya protein sızmasını daha da artırarak ve proteinlerin doku aralıklarında pıhtılaşmasını sağlayarak saldırgan organizmaların dokular arasından hareketini ve yayılmasını engellerler.

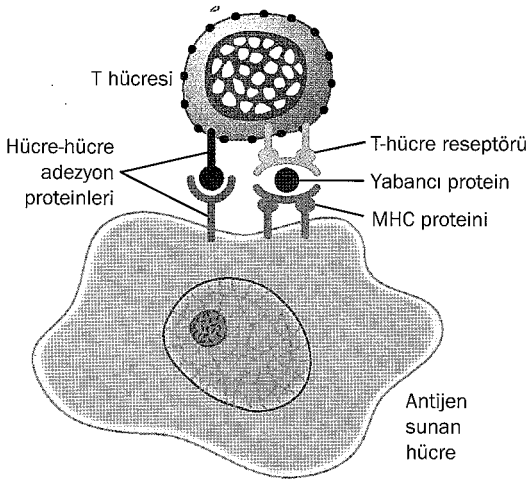
T Lenfosit Sisteminin Özgül Nitelikleri- Aktif T Hücreleri ve Hücresel Bağışıklık

Aktif T Hücrelerinin Lenfoid Dokudan Serbestlenmesi ve Bellek Hücrelerinin Oluşumu. Uygun antijenin komşu makrofajlarca sunulmasını izleyerek lenfoid dokuda antijene özgül T lenfosit klonunun hücreleri çoğalır ve aktif B hücrelerinin antikor salgısına paralel olarak, çok sayıda aktif T hücresi açığa çıkar. Temel fark antikorların serbestlenmesi yerine, oluşan aktif T hücrelerinin lenf sıvısına serbestlenmesidir. Bunlar sonra dolaşıma geçer ve kapiller duvarından doku aralıklarına, oradan tekrar lenf sıvısına ve dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılır. Bu dolaşım defalarca tekrarlanarak aylar hatta yıllarca sürebilir.

T lenfosit bellek hücreleri de, aynen antikor sisteminde B bellek hücrelerinde olduğu gibi oluşturulur. Bir T lenfosit klonu bir antijenle uyarıldığında oluşan yeni lenfositlerin çoğu aynı lenfosit klonunun devamını oluşturmak üzere o lenfoid dokuda kalır; hatta aslında bu bellek hücreleri tüm vücuttaki lenfoid dokuya dağılır. Bu yüzden aynı antijenle bir sonraki karşılaşmada aktif T hücrelerinin serbestlenmesi birinci karşılaşmaya göre, çok daha hızlı ve çok daha güçlü olarak gelişir.

Antijen Sunan Hücreler, MHC Proteinleri ve T Lenfositlerinin Antijen Reseptörleri. T hücre yanıtları, B hücrelerinin antikor yanıtı gibi antijene özgüldür ve infeksiyona karşı korunmada en az antikorlar kadar önemlidir. Aslında edinsel immün yanıtın başlaması T hücre yardımını gerektirir ve T hücreleri işgalci patojenlerin yok edilmesinde ana rolü oynar.

B hücreleri antijeni olduğu gibi tanıyabilirken, T hücreleri antijenler ancak lenfoid dokuda bulunan antijen sunucu hücrenin yüzeyindeki *MHC proteinlerine* bağlandığı zaman yanıt verir (Şekil 34-6). *Antijen sunucu hücrelerin* üç ana tipi *makrofajlar, B lenfositleri* ve *dendritik hücrelerdir.* En güçlü antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler vücuda dağılmış olarak bulunur ve bilinen tek işlevleri T hücrelerine antijen sunmaktır. T hücrelerinin aktive olacak kadar uzun süre antijen sunucu hücrelere bağlı kalmasında *hücre adezyon (yapışma) proteinlerinin* etkileşiminin de önemi vardır.



ŞEKİL 34-6

T hücrelerinin aktivasyonu majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ile antijeni sunan hücrenin yüzeyine taşınan bir antijen (yabancı protein) ile T hücre reseptörlerinin etkileşimini gerektirir. Hücre-hücre adezyon proteinleri T hücrenin aktifleşinceye kadar antijen sunan hücreye bağlı kalmasını sağlarlar.

MHC proteinleri *majör histokompatibilite kompleksi (MHC)* denilen çok sayıda genin oluşturduğu bir grupta kodlanır. MHC proteinleri antijen sunucu hücrede parçalanan antijen proteinlerinin peptitlerini bağlar ve bunları hücre yüzeyine taşır. İki tip MHC proteini vardır: (1) *sitotoksik T* lenfositlerine antijen sunan *MHC I proteinleri* ve (2) *yardımcı T hücrelerine* antijen sunan *MHC II proteinleri.* Sitotoksik ve yardımcı T lenfositlerinin işlevleri daha sonra tartışılacaktır.

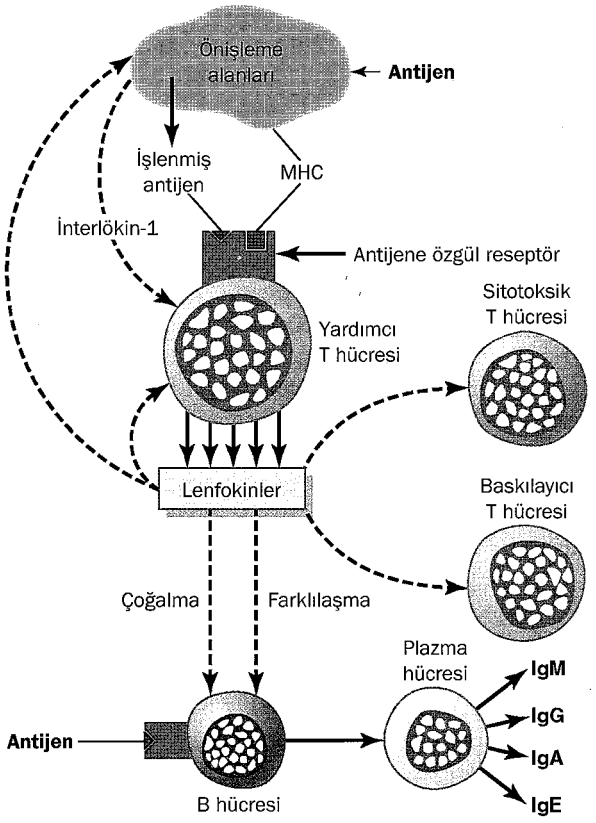
Antijen sunucu hücrelerin yüzeyindeki antijenler, T hücrelerinin yüzeyindeki *reseptör moleküllerine*, plazma proteini antikorlarını bağladıkları gibi bağlar. Bu reseptör moleküllerinin antikorun değişken bölgesi gibi bir değişken birimi vardır, ancak bu molekülün kök bölümü sıkıca T lenfosit membranına bağlıdır. Tek bir T hücresinde 100.000 kadar birbirinin aynı reseptör bölgesi bulunmaktadır.

T Hücre Tipleri ve Bunların Farklı İşlevleri

T hücrelerinin farklı tiplerinin bulunduğu açıklık kazanmıştır. T hücreleri üç ana gruba ayrılır: (1) *yardımcı T hücresi,* (2) *sitotoksik T hücresi* ve (3) *baskılayıcı T hücresi.* Bu grupların herbirinin işlevi oldukça farklıdır.

Yardımcı T Hücreleri- Bağışıklığın Düzenlenmesindeki Genel Rolleri

Yardımcı T hücreleri T hücrelerinin en büyük grubunu oluşturur. Tüm T hücrelerinin dörtte üçü yardımcı T



ŞEKİL 34-7

İmmün sistemin düzenlenmesi. *Yardımcı T hücrelerinin* belirleyici rolü vurgulanmaktadır. MHC, majör histokompatibite kompleksi.

hücreleridir. İsimlerinden de anlaşıldığı gibi bağışıklık sistemi işlevlerine çok yönlü olarak *yardımcı* olurlar. Aslında Şekil 34-6'da gösterildiği gibi, tüm bağışıklık sistemi işlevlerinde ana düzenleyici görevi üstlenirler. Bu işlevi salgıladıkları bir dizi *lenfokin* adı verilen bağışıklık sistemi ve kemik iliği hücreleri üzerine etkili protein yapısında aracı moleküller ile yaparlar. Yardımcı T hücrelerinin salgıladığı lenfokinler arasında aşağıdakiler önemlidir:

İnterlökin-2
İnterlökin-3
İnterlökin-4
İnterlökin-5
İnterlökin-6
Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör
İnterferon-γ

Lenfokinlerin Özgül Düzenleyici İşlevleri. Yardımcı T hücre lenfokinleri olmadan bağışıklık sisteminin geri kalanı felç olmuş gibidir. Aslında *edinsel bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) virüsü* de yardımcı T hücrelerini inaktifleyip yokederek vücudu infektif ajanlara karşı tümüyle korumasız bırakmakta ve artık iyi bilinen AIDS'in hızla öldürücü etkilerini göstermektedir. Özgül düzenleyici işlevlerin bazıları şunlardır:

Sitotoksik T Hücreleri ve Baskılayıcı T Hücrelerinin Büyüme ve Çoğalmalarını Uyarma. Antijenlerin çoğu yardımcı T hücrelerinin yokluğunda, sitotoksik ve baskılayıcı T hücrelerine kaynaklık eden klonları ancak çok zayıf uyarır. *İnterlökin-2* lenfokini özellikle sitotoksik ve baskılayıcı T hücrelerinin büyüme ve çoğalmasına kuvvetle uyarıcı etki yapar. Ayrıca diğer lenfokinlerin de daha zayıf benzer etkileri vardır.

B Hücrelerinin Büyümesini ve Farklılaşarak Plazma Hücreleri ve Antikorları Oluşturmalarını Uyarma. Antijenin B hücre gelişimi, çoğalması, plazma hücrelerini oluşturması ve antikor salgılaması üzerine doğrudan etkisi de, yardımcı T hücrelerinin "yardımı" olmadan oldukça zayıftır. Neredeyse tüm interlökinler, ama özellikle interlökin 4, 5 ve 6 B hücre yanıtında rol alır. Aslında bu üç interlökinin B hücreleri üzerine öyle güçlü etkileri vardır ki, bunlar *B-hücre uyarıcı faktörler* ya da *B-hücre büyüme faktörleri* olarak adlandırılırlar.

Makrofaj Sisteminin Aktivasyonu. Lenfokinler makrofajları da etkiler. İlk olarak, kemotaksik olarak inflamasyonlu dokuya göçen makrofajları yavaşlatarak veya durdurarak inflamasyonlu dokuda birikmelerini sağlar. İkinci olarak makrofajları aktifleyerek fagositozu güçlendirir ve çok sayıda saldırgan organizmaya saldırıp yok etmelerini kolaylaştırır.

Geribildirim ile Yardımcı Hücrelerin Kendilerini Uyarıcı Etkisi. Lenfokinlerden bazılarının, özellikle interlökin-2 nin pozitif geribildirim ile yardımcı T hücrelerinin aktivasyonlarını uyarıcı etkisi vardır. Bu etki hem yardımcı hücre yanıtını, hem de genel olarak saldırgan antijene karşı gelişen tüm bağışıklık yanıtını artırır.

Sitotoksik T Hücreleri

Sitotoksik T hücresi mikroorganizmaları ve bazen de vücudun kendi hücrelerini öldürebilen doğrudan saldırı hücresidir. Bu nedenle bu hücrelere *öldürücü hücreler* denir. Sitotoksik hücreler üzerinde bulunan reseptör proteinleri onların özgül bağlandıkları antijeni taşıyan organizmaya ya da hücreye bağlanmalarını sağlar. Sonra bu hücreler bağlandıkları hücreyi Şekil 34-7'de görüldüğü gibi öldürür. Bağlanmadan sonra sitotoksik T hücreleri *perforin* adı verilen, saldırılan hücrelerin membranında büyük yuvarlak delikler oluşturan *delik açıcı proteinleri* salgılar. Bunun üzerine hücrelerarası sıvı hızla hücre içine dolar. Ayrıca sitotoksik T hücresi saldırdığı hücre içine sitotoksik maddeler de salgılar. Hemen ardından saldırılan hücre şişer ve çoğunlukla bunun ardından hızla erir.

Sitotoksik öldürücü hücrelerin kurbanlarına delik açıp toksik maddeleri verdikten sonra kendilerini uzaklaştırıp başka bir çok hücreyi öldürebilme yeteneğine

alınan inflamasyonda ve bu b
olan alerjide önemli rol oynar

7. *Inflamatuvar etkiler.* Mast hü
uyararak oluşturdukları inflan
yanında, diğer birçok komple
lokal inflamatuvar etkisi vard
kan akımını ve kapillerlerden
sızmasını daha da artırarak v
aralıklarında pıhtılaşmasını s
organizmaların dokular arası
yayılmasını engellerler.

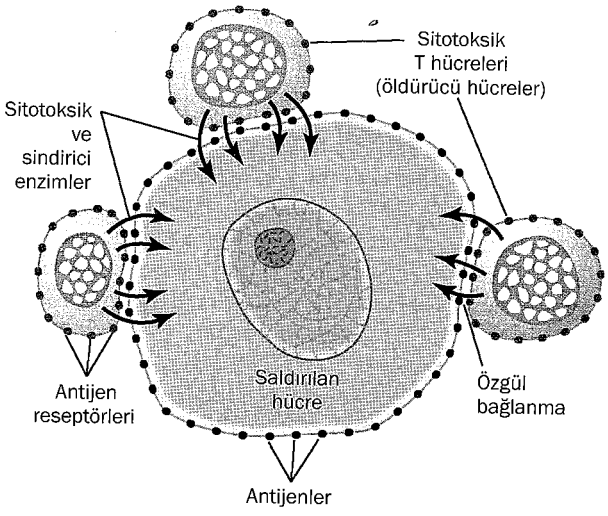
T Lenfosit Sisteminin Özgü Nitelikleri- Aktif T Hücreler Hücresel Bağışıklık

Aktif T Hücrelerinin Lenfoid Dok Bellek Hücrelerinin Oluşumu. U makrofajlarca sunulmasını izley tijene özgül T lenfosit klonunun tif B hücrelerinin antikor salgıs sayıda aktif T hücresi açığa çıka rın serbestlenmesi yerine, oluş lenf sıvısına serbestlenmesidir. geçer ve kapiller duvarından dc tekrar lenf sıvısına ve dolaşıma yılır. Bu dolaşım defalarca tekra larca sürebilir.

T lenfosit bellek hücreleri minde B bellek hücrelerinde c Bir T lenfosit klonu bir antijen yeni lenfositlerin çoğu aynı lenf oluşturmak üzere o lenfoid dok bu bellek hücreleri tüm vücutta lır. Bu yüzden aynı antijenle b aktif T hücrelerinin serbestlen ya göre, çok daha hızlı ve çok şir.

Antijen Sunan Hücreler, MHC Prot Antijen Reseptörleri. T hücre yar tikor yanıtı gibi antijene özgül korunmada en az antikorlar k edinsel immün yanıtın başlama rektirir ve T hücreleri işgalci sinde ana rolü oynar.

B hücreleri antijeni olduğ hücreleri antijenler ancak lenf jen sunucu hücrenin yüzeyin bağlandığı zaman yanıt verir *nucu hücrelerin* üç ana tipi *m* ve *dendritik hücrelerdir.* En g reler olan dendritik hücreler bulunur ve bilinen tek işlevl sunmaktır. T hücrelerinin akti



ŞEKİL 34-8

Saldırgan bir hücrenin duyarlılaştırılmış lenfositlerce (sitotoksik T hücreleri) doğrudan haraplanması.

sahip olmaları özellikle önemlidir. Gerçekten de bu hücrelerin bazıları dokularda varlığını aylarca sürdürmektedir.

Bazı sitotoksik T hücreleri virüslerle enfekte olmuş doku hücrelerine özellikle zararlıdır, çünkü birçok virüs parçacığı bu hücrelerin membranlarında kalır ve viral antijenlere karşı T hücre yanıtını uyarır. Sitotoksik hücreler, kanserli hücrelerin, kalp nakli ile aktarılan hücrelerin ve vücuda yabancı olan tüm hücrelerin yok edilmesinde de önemli rol oynar.

Baskılayıcı T Hücreleri

Baskılayıcı T hücreleri ile ilgili bilinenler diğer gruplara göre çok daha azdır, ancak bu hücreler hem sitotoksik hem de yardımcı T hücrelerini baskılayabilmektedir. Baskılayıcı işlevlerin diğer hücrelerin etkinliklerini düzenleme, immün yanıtın vücuda zarar verebilecek aşırı reaksiyonlar oluşturmalarını engelleme amacına yönelik olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle baskılayıcı hücreler yardımcı hücrelerle birlikte *düzenleyici T hücreleri* olarak sınıflandırılmaktadır. Baskılayıcı T hücrelerinin bağışıklık sisteminin kişinin kendi dokularına saldırma yeteneğini sınırlayan, aşağıda tartışacağımız, *immün tolerans'* ı sağlıyor olması olasıdır.

Edinsel Bağışıklık Sisteminin Kişinin Kendi Dokularına Karşı Toleransı- Timusta ve Kemik İliğindeki Önişlenmenin Rolü

Eğer kişi kendi dokularına karşı bağışıklık kazansaydı, edinsel bağışıklık kişinin kendi vücudunu yok ederdi. Bağışıklık mekanizmaları kişinin vücudunu, normalde,

bakteri ve v
bağışıklık sis
kor ya da akt

Toleransın Çoğu Sonucudur. Tol
musta ve B l
çekleşen öniş
dır. Bu inanc
şimi sırasında
mesinin, lenf
lenfosit klonl
deneyler timu
fositlerin kuv
foblastik geliş
dıklarını ve sc
miştir. Bu etki
kuya yerleşm
hücrelerince y
tadır.

Bu yüzden
lenmesi sırası
larının, vücut
di kendilerini

Tolerans Mekani Yol Açar. Bazer
toleranslarını
te daha sık gör
biyetinden sor
larda dolaşıma
hücre ya da an
ğın gelişimi ile

Otoimünite
romatizmal ate
karşılaşmayı iz
tijenlerine benz
nıtla eklem ve
immün yanıt v
glomerüllerin b
liştirir, (3) *miya*
lunan asetilkoli
ğışık yanıt felc
kişi birçok vücu
geliştirir ve has
ölüme yol açar.

Antijenlerin

Aşılama çok u
edinsel bağışıkl
dır. Kişi, hastalı
kimyasal olarak
aşılanabilir. Bu

başka bakteryel hastalığa karşı korunmak kullanılmaktadır.

şekilde kimyasallarla işlem görmüş ve toksik kaybetmiş, ancak bağışıklığı uyaracak antijeini kaybetmemiş toksinlere karşı da bağışıkabilir. Bu işlem tetanus, botulizm ve diğer ksik hastalıklara karşı korunmada kullanıl-

arak kişi "zayıflatılmış" canlı organizmalarla ilerek de aşılanabilir. Bu organizmalar ya özel ullarında yaşatılarak ya da hastalık oluşturakadar çok mutasyon geçirip, ama özgül antihala taşıyacağı şekilde bir dizi hayvanda çohazırlanır. Bu işlem çocuk felci, kızamık, su diğer birçok viral hastalığa karşı korunmada aktadır.

ğışıklık

dek tartışılan edinsel bağışıklık tiplerinin tümü *ışıklık* durumlarıdır. Yani kişinin vücudu yasaldırgana karşı yanıt olarak antikor ya da akesi geliştirmektedir. Halbuki kişide antijen in- olmadan da geçici bağışıklık oluşturulabilir. ene karşı aktif olarak bağışıklanmış bir başka anından ya da hayvandan elde edilen antikorlaT hücrelerinin ya da ikisinin bir arada verilmeanır.

orlar 2-3 hafta kadar vücutta kalır ve bu süreastalığa karşı korunmuş olur. Aktif T hücreleri insandan aktarılmışsa birkaç hafta, bir hayktarılmışsa birkaç saat ya da birkaç gün kadar r. Bu şekilde antikorların transfüzyonu ya da T rle sağlanan bağışıklığa *pasif bağışıklık* denil-

i ve DUYARLILIK

ğın istenmeyen önemli bir yan etkisi bazı dugelişen *alerji* ya da diğer *immün aşırı duyar*ridir. Alerji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, yalnızca alerjiye eğilimi olan kişilerde gelişen, leri vardır.

Hücreierinin Yol Açtığı Alerji: iş Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

ş aşırı duyarlılık reaksiyonuna antikorlar değil, ücreleri yol açar. Zehirli sarmaşıkta olduğu giaşık toksini kendi başına dokuya fazla zarar Ancak tekrarlanan karşılaşmalarla aktif yarsitotoksik T hücrelerinin oluşumuna yol açar. Sonra sarmaşık toksini ile yeniden karşılaşmayı izleyerek bir gün içinde aktif T hücreleri toksine karşı bir hücresel bağışık yanıt oluşturmak üzere dolaşımdan deriye geçer. Bu tip bağışıklığın, aktif T hücrelerinden birçok toksik madde salgısına ve aynı zamanda dokularda makrofajların birikmesine ve bu birikimin sonuçlarına yol açtığı hatırlanırsa, bazı gecikmiş tip allerji reaksiyonlarının ciddi doku hasarına neden olabileceği anlaşılabilir. Hasar normal koşullarda, sebep olan antijenin bulunduğu dokuda meydana gelir. Zehirli sarmaşıkta deride hasar olur ya da hava yoluyla giren antijenlerde olduğu gibi akciğerlerde akciğer ödemi ve astım atakları oluşur.

IgE Antikorları Fazla Olan "Alerjik" Kişilerdeki Alerjiler

Bazı kişilerin alerjiye eğilimi vardır. Bu alerjiler *atopik alerji* olarak adlandırılır, çünkü bunlar sıradan bağışık yanıtlar değildir. Alerjiye eğilim ebeveynden çocuğa genetik olarak geçer ve kanda çok miktarda IgE *antikoru* bulunması ile belirlenir. Bu antikorlara, daha sık bulunan IgG antikorlarından ayırmak amacıyla, *reajin* ya da *duyarlılaştırıcı antikor* adı verilir. Eğer bir *alerjen* (IgE tipinde reajin antikor yanıtı oluşturan özgül antijenler) vücuda girerse, bir alerjen-reajin reaksiyonu ve izleyen alerjik reaksiyon gelişir.

IgE antikorlarının (reajin) karakteristik bir özelliği mast hücreleri ve bazofillere karşı olan kuvvetli tutunma eğilimleridir. Gerçekten de tek bir mast hücresi ya da bazofil yarım milyon kadar IgE antikor molekülü bağlayabilir. Sonra, eğer çok sayıda bağlanma bölgesi bulunan bir antijen (bir alerjen) bir mast hücresi ya da bazofile tutunmuş olan birçok IgE antikor molekülüne bağlanırsa, bu durum, belki de sadece antijenin bağlanan antikor moleküllerini fiziksel olarak basitçe birbirine çekmesi ile, hücre membranında ani bir değişikliğe neden olmaktadır. Bu şekilde bazofil ya da mast hücrelerinin çoğu yırtılır; diğerleri ise yırtılmadan granüllerini boşaltır ve granüllerinde hazır bulunmayan ek maddeler salgılar. Hemen serbestlenen ya da hemen ardından salgılanan maddeler arasında histamin, proteaz, yavaş etkili anafilaksi maddesi (toksik lökotrienlerin bir karışımıdır), *eozinofil kemotaksik maddesi, nötrofil kemotaksik maddesi, heparin ve trombosit aktif edici faktörler bulunur.* Bu maddeler lokal kan damarlarının dilatasyonu, eozinofil ve nötrofillerin bölgeye çağırılması, kapiller geçirgenliğinde artış ve dokulara sıvı kaybı ve lokal düz kas hücrelerinin kasılması gibi etkilere yol açar. Böylece alerjen-reajin reaksiyonunun geliştiği dokuya göre, bir dizi değişik tipte normal dışı doku yanıtı oluşabilir. Bu şekilde oluşan değişik tip alerjik reaksiyonlar şunlardır:

Anafilaksi. Özgül bir alerjen doğrudan damara verilirse, vücutta geniş alanlarda kandaki bazofil ve küçük damarların hemen dışındaki mast hücreleri ile, eğer bu

hücreler daha önce IgE reajinlerin bağlanması ile duyarlılaştırılmışsa, reaksiyon verebilir. Böylece damar sistemi ve ilişkili dokularda geniş bir alerjik reaksiyon görülür. Buna *anafilaksi* denir. Dolaşıma katılmak üzere serbestlenen histamin tüm vücutta vazodilatasyon ile dolaşımdan belirgin plazma kaybına yol açan kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Bu reaksiyonun geliştiği kişilerin çoğu histaminin etkisini yok eden epinefrin uygulanmadığı takdirde dakikalar içinde dolaşım şoku ile kaybedilirler.

Aktif bazofil ve mast hücrelerinden aynı zamanda *yavaş-reaksiyon gösteren anafilaksi maddesi* adını alan bir lökotrien karışımı da serbestlenir. Bu lökotrienler bronşiyol düz kaslarında spazma yol açarak astım benzeri ataklara ve bazen boğulma ile ölüme neden olabilir.

Ürtiker. Ürtiker antijenin özgül deri bölgelerine girip bölgesel anafilaksi benzeri reaksiyon geliştirmesinin sonucudur. Bölgesel olarak serbestlenen *histamin* ve (1) vazodilatasyon yoluyla hemen gelişen bir *kızarıklık* (2) kapillerlerde bölgesel geçirgenlik artışı ile dakikalar içinde deride sınırlı alanlarda şişmeye neden olur. Şişme bölgelerine genel olarak *ürtiker* denir. Antijenle karşılaşmadan önce uygulanacak antihistaminik ilaç ürtiker gelişimini engeller.

Saman Nezlesi. Saman nezlesinde alerjen-reajin reaksiyonu burunda meydana gelir. Reaksiyon ile açığa çıkan *histamin* intranazal bölgesel damar genişlemesi ile kapiller basınç artışı ve kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Her iki etki hızla burun dokusuna sıvı sızmasını ve burun mukozasının şişmesini ve salgı yapmasını sağlar. Burada da antihistaminik ilaçların kullanımı şişmeyi engeller. Ancak alerjen-reajin reaksiyonunun diğer ürünleri, burunda iritasyon ile ilaç tedavisine rağmen tipik hapşırma sendromuna yol açmaya devam eder.

Astım. Astım çoğunlukla "alerjik" tipteki kişilerde ortaya çıkar. Bu durumda alerjen-reajin reaksiyonu akciğer bronşiyollerinde gerçekleşir. Bu süreçte mast hücrelerinden serbestlenen en önemli ürünün bronşiyol düz kaslarında kasılmaya yol açan *anafilaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi* olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak kişinin solunum sorunu olur ve alerjik reaksiyonun ürünleri ortamdan uzaklaştırılıncaya dek sürer. Antihistaminiklerin verilmesi astımın gelişimine etkili olmaz, çünkü histaminin astım reaksiyonlarının gelişiminde önemli bir rolü yoktur.

Kaynaklar

Abreu MT, Arditi M: Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. J Pediatr 144(4):421, 2004.

Albert ML: Death-defying immunity: do apoptotic cells influence antigen processing and presentation? Nat Rev Immunol 4:223, 2004.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002.

Cheroutre H, Madakamutil L: Acquired and natural memory T cells join forces at the mucosal front line. Nat Rev Immunol 4:290, 2004.

Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K: Primary immunodeficiencies.Am Fam Physician 68:2001, 2003.

Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. Science 304:242, 2004.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 350:2068, 2004.

Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. Nat Med 10:475, 2004.

Frossi B, De Carli M, Pucillo C: The mast cell:an antenna of the microenvironment that directs the immune response. J Leukoc Biol 75:579, 2004.

Grossman Z,Min B,Meier-Schellersheim M,Paul WE:Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis. Nat Rev Immunol 4:387, 2004.

Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev Immunol 4:211, 2004.

La Cava A, Matarese G: The weight of leptin in immunity. Nat Rev Immunol 4:371, 2004.

Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function. Nat Immunol 5:133, 2004.

MacGlashan D Jr: Histamine:a mediator of inflammation. J Allergy Clin Immunol 112 (4 Suppl):S53, 2003.

McGeady SJ: Immunocompetence and allergy. Pediatrics 113(4 Suppl):1107, 2004.

Nikolich-Zugich J, Slifka MK,Messaoudi I: The many important facets of T-cell repertoire diversity. Nat Rev Immunol 4:123, 2004 .

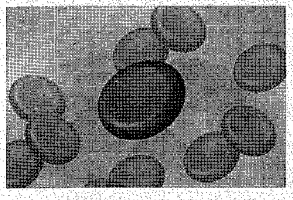
Petrie HT: Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus. Nat Rev Immunol 3:859, 2003.

Scott CC, Botelho RJ, Grinstein S: Phagosome maturation: a few bugs in the system. J Membr Biol 193:137, 2003.

Theoharides TC, Cochrane DE: Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. J Neuroimmunol 146:1, 2004.

Vivier E, Anfossi N: Inhibitory NK-cell receptors on T cells: witness of the past,actors of the future. Nat Rev Immunol 4:190, 2004.

Kan Grupları; Transfüzyon; Doku ve Organ Transplantasyonu



Antijen Özelliği Kanda İmmün Reaksiyonlarına Yol Açar

Bir bireyden diğerine kan transfüzyonu ilk kez denendiğinde sıklıkla eritrositlerin hemen ya da gecikmiş aglütinasyona ve hemolize uğraması sonucunda çoğunlukla ölüme dek gidebilen tipik transfüzyon reaksiyonları görülmüştür. Daha sonra, farklı bireylerin kanlarının farklı antijenik ve immunolojik özelliklere sahip olduğu ve bu nedenle bir kanın plazmasındaki antikorların diğer bir kanın eritrositlerinin yüzey antijenleri ile reaksiyona girebileceği keşfedilmiştir. Uygun önlemlerin sağlanması halinde, alıcı ve verici kanlarında transfüzyon reaksiyonuna yol açacak antijen ve antikorların olup olmadığı önceden belirlenebilmektedir.

Kan Hücrelerinde Antijenlerin Çeşitliliği. İnsan kan hücrelerinde, özellikle hücre membran yüzeylerinde, herbiri antijen-antikor reaksiyonuna yol açabilen en az 30 adet sık görülen antijen ve daha nadir olarak gözlenen yüzlerce farklı antijen bulunmuştur. Bu antijenlerin çoğu zayıftır ve bu nedenle de başlıca akrabalık tayininde kullanılan genlerin kalıtımı ile ilgili araştırmalar için önem taşırlar.

İki grup antijen diğerlerine göre daha sık kan transfüzyonu reaksiyonlarına neden olurlar. Bunlar *O-A-B* antijen sistemi ve *Rh* sistemidir.

O-A-B Kan Grupları

A ve B Antijenleri- Aglütinojenler

A ve B tipi antijenleri insan nüfusunun büyük bir çoğunluğunda kırmızı kan hücrelerinin membranında bulunurlar. Bunlar (kan hücrelerinin aglütinasyonuna neden oldukları için *aglütinojen* de denmektedir) kan transfüzyonu reaksiyonlarına en fazla yol açan antijenlerdir. Antijenlerin kalıtılması nedeniyle, insan kan hücrelerinde bu antijenlerin sadece biri ya da ikisi bulunabilir veya hiçbiri bulunmayabilir.

Başlıca O-A-B Kan Grupları. Bir insandan diğerine kan transfüzyonu sırasında, alıcının ve vericinin kanları Tablo 35-1'de gösterildiği gibi iki aglütinojenin bulunup bulunmamasına göre dört ana *O-A-B kan grubuna* ayrılır. A veya B aglütinojenin ikisinin de bulunmaması durumunda kan grubu *O grubudur*. Sadece A aglütinojeni varsa *A grubu*, sadece B aglütinojeni varsa *B grubu*, A ve B aglütinojeni birlikte varsa *AB grubudur*.

Aglütinojenlerin Genetik Olarak Belirlenmesi. Herbiri iki çift kromozomun üzerinde yer alan iki gen O-A-B kan gruplarının tipini belirler. Bu genler üç tipten herhangi biri olabilir, ancak her kromozomda yalnızca tek bir tip bulunabilir: Tip O, Tip A veya Tip B. Tip O büyük oranda işlevsizdir ve hücreler üze-

TABLO 35-1

Kan Gruplarının Genotipleri, Yapısal Aglütinojenleri ve Aglütininleri

Genotipler	Kan grupları	Aglütinojenler	Aglütininler
OO	0	-	Anti-A ve Anti- B
OA veya AA	A	A	Anti-B
OB veya BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A ve B	-

rinde anlamlı bir Tip O aglütinojeni oluşturmaz. Buna karşılık Tip A ve Tip B genleri hücrelerde güçlü A ve B aglütinojenlerinin oluşumuna yol açarlar.

Tablo-35-1'de gösterildiği gibi 6 olası gen kombinasyonu söz konusudur: OO, OA, OB, AA, BB ve AB. Bu kombinasyonların herbiri *genotip* olarak adlandırılır ve her bireyde sadece biri bulunabilir.

Tablo 35-1'de görüleceği gibi genotipi OO olan bir kişide aglütinojen bulunmaz ve bu nedenle kan grubu 0'dır. Genotipi OA veya AA olan bir kişi A tipi aglütinojen üretmektedir ve kan grubu A'dır. Genotipi OB veya BB olanın kan grubu B, genotipi AB olanın kan grubu ise AB'dir.

Farklı Kan Gruplarının Görece Sıklıkları. Farklı kan gruplarının sıklığı yaklaşık aşağıdaki gibidir:

0	%47
A	%41
B	%9
AB	%3

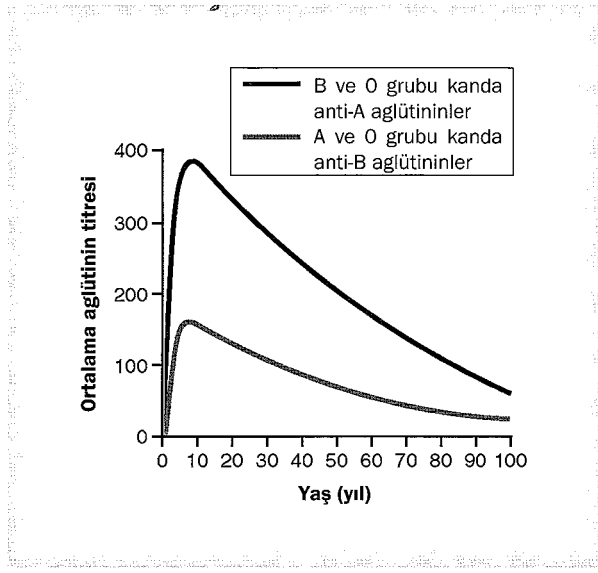
Bu oranların gösterdiği gibi O ve A genleri sık, B geni seyrek bulunmaktadır.

Aglütininler

Bir bireyin kırmızı kan hücrelerinde A tipi aglütinojen *bulunmuyorsa* plazmasında *anti-A aglütinini* olarak bilinen antikorlar gelişir. Aynı şekilde kırmızı kan hücrelerinde B tipi aglütinojen *yoksa* plazmada *anti-B aglütinini* olarak bilinen antikorlar gelişir.

Bu nedenle yine Tablo-35-1'de görüleceği üzere 0 grubu kan aglütinojen içermese de *anti-A* ve *anti-B aglütininlerinin* ikisini birlikte içerir; A grubu kan A tipi aglütinojeni ve *anti-B aglütinini*; B grubu kan B tipi aglütinojeni ve anti-A aglütinini içerir. Son olarak, AB grubu kan ise A ve B tipi aglütinojenlerin her ikisini birlikte bulundururken aglütinin içermez.

Farklı Yaşlarda Aglütinin Titreleri. Doğumun hemen sonrasında plazmadaki aglütininlerin düzeyi sıfıra yakındır. Doğumdan 2-8 ay kadar sonra bebek aglütinin üretmeye başlar. Hücrelerinde A aglütinojeni yoksa anti-A aglütinini, B aglütinojeni yoksa anti-B aglütinini yapar. Şekil 35-1 farklı yaşlardaki anti-A ve anti-B titrelerindeki değişimi göstermektedir. Antikor titresi 8-10 yaşlarında en yüksek seviyeye ulaşır, ilerleyen yaşla birlikte yavaş yavaş azalır.



ŞEKİL 35-1

Farklı kan gruplarına sahip bireylerin plazmalarında anti-A ve anti-B aglütininlerinin ortalama titreleri.

Plazmadaki Aglütininlerin Kaynağı. Aglütininler diğer çoğu antikor gibi gama globulin yapısındadır ve kemik iliği ve lenf bezinde diğer antikorları üreten hücrelerce üretilirler. Bunların çoğu IgM ve IgG yapısında immunglobulin moleküllerdir.

Bu aglütininler neden kırmızı kan hücrelerinde kendi aglütinojeni olmayan bireylerde üretilmektedirler? Bu sorunun yanıtı yiyecekler, bakteriler ve diğer yollarla A ve B tipi antijenlerin vücuda girmesi ve anti-A ve anti-B aglütininin yapımını başlatmalarıdır.

Örneğin, A kan grubu olmayan bir alıcıya A grubu antijenin infüzyonu tipik olarak immün yanıta ve öncekinden daha büyük miktarlarda anti-A aglütinini oluşumuna yol açar. Ayrıca yeni doğanda hemen hiç aglütinin olmaması aglütinin yapımının doğumdan sonra olduğunu gösterir.

Transfüzyon Reaksiyonlarında Aglütinasyon Süreci

Anti-A veya anti-B içeren plazma ile A ve B aglütinojenlerine sahip eritrositler karıştırıldığında aglütininlerin kırmızı kan hücrelerine yapışması sonucunda aglütinas-

yon gelişir. Aglütininlerin iki (IgG tipi) veya 10 (IgM) adet bağlanma bölgeleri olduğundan tek bir aglütinin iki veya daha fazla kırmızı kan hücresini aynı anda bağlayabilir ve bu şekilde hücrelerin birbirine yapışmasına yol açar. Bu durum "aglütinasyon" adı verilen kümeleşme olayına yol açar. Sonra bu kümeleşen hücreler dolaşım sistemindeki küçük damarları tıkarlar. Birkaç saatle gün arasında değişen sürede hücrelerin fiziksel bozulmaları veya fagositik beyaz kan hücrelerinin aglütine olmuş hücrelerin membranlarını parçalaması ile hücreler yıkılırlar ve plazmaya hemoglobini salarak "hemolize" yol açarlar.

Bazı Kan Transfüzyonlarında Akut Hemoliz Gelişir. Alıcı ve verici kanlarının uyumsuz olduğu durumda bazen dolaşımdaki kan hücrelerinde çok hızlı hemoliz gelişir. Bu durumda aglütininler kompleman sistemini aktifleyerek kırmızı kan hücrelerinde lizise yol açarlar. Bölüm 34'de tanımlandığı gibi bu süreç proteolitik enzimlerin *(litik kompleks)* serbestlenmesi ve membranları parçalaması ile ortaya çıkar. *Ani* damar içi hemoliz, *gecikmiş* hemolize bağlı olarak ortaya çıkan aglütinasyona göre daha az görülür. Çünkü lizisin oluşabilmesi için yalnız yüksek antikor titresi değil, farklı bir antikor (başlıca IgM) tipinin de bulunması gerekir. Bu antikorlara *hemolizin* adı verilmektedir.

Kan Grubu Tayini

Bir bireye kan transfüzyonu yapılmadan önce uygunluk açısından alıcı ve verici gruplarının belirlenmesi gerekir. Bu işlem *kan grubu tayini* olarak adlandırılır ve şu şekilde yapılır: Öncelikle kırmızı kan hücreleri plazmadan ayrılır ve serum fizyolojik ile sulandırılır. Daha sonra bir miktar kan anti-A aglütinini ile, diğer bir miktar kan da anti-B aglütinini ile sulandırılır. Birkaç dakika sonra karışımlar mikroskop altında değerlendirilir. Eğer eritrositler kümeleşmişlerse, yani "aglütinasyon" varsa, antijen-antikor reaksiyonu olmuş demektir.

Tablo 35-2 dört kan grubunun her biri için aglütinasyonun varlığı (+) ya da yokluğunu (-) göstermektedir.

TABLO 35-2

Farklı Kan Gruplarına Ait Hücrelerin Serumdaki Anti-A ve Anti-B Aglütininleri ile Gösterdikleri Aglütinasyona Göre Kan Grubunun Belirlenmesi

Eritrosit Tipi	Serumlar	
	Anti-A	Anti-B
0	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

Buna göre 0 grubu kırmızı kan hücreleri aglütinojene sahip değildirler, bu nedenle anti-A ve anti-B serumla reaksiyon vermezler. A grubu kan, A tipi aglütinojen bulundurduğu için anti-B serumla aglütinasyon oluşturur. B grubu kanda B aglütinojenleri vardır ve anti-B aglütinojenleri ile aglütinasyon yapar. AB grubu kan ise A ve B aglütinojenlerine sahiptir ve her iki tip aglütininle aglütinasyon yapar.

Rh Kan Grupları

O-A-B sistemi ile birlikte Rh sistemi de kan transfüzyonununda önem taşır. O-A-B sistemi ile Rh sistemi arasındaki en önemli fark; O-A-B sisteminde transfüzyon reaksiyonlarına yol açan plazma aglütininlerinin kendiliğinden gelişmesine karşın, Rh sisteminde spontan aglütininlerin hemen hiç görülmemesidir. Rh sisteminde ciddi bir transfüzyon reaksiyonu oluşturacak düzeyde aglütinin oluşumu için, bireyin Rh antijeni içeren kan transfüzyonu gibi, daha öncesinde Rh antijenine yüksek dozda maruz kalması gereklidir.

Rh Antijenleri - "Rh Pozitif" ve "Rh Negatif" Kişiler. Rh antijenlerinin *Rh faktörü* olarak adlandırılan ve sık görülen 6 tipi vardır. Bunlar C, D, E, c, d ve e olarak adlandırılırlar. C antijenini taşıyan bir birey c antijenini bulundurmaz, ancak C antijeni olmayan her bireyde c antijeni mutlaka vardır. Aynı durum D-d ve E-e antijenleri için de geçerlidir. Aynı zamanda kalıtım özellikleri nedeniyle her birey her üç antijen ikilisinden sadece bir tanesine sahiptir.

Tip D antijen toplumda çok yaygındır ve diğer gruplara göre daha antijeniktir. Bu nedenle bu antijeni taşıyanlar *Rh pozitif*, taşımayanlar *Rh negatif* olarak değerlendirilir. Ancak Rh negatif bireylerde bile, daha hafif olmak üzere diğer Rh antijenlerinin de transfüzyon reaksiyonlarına yol açabileceği bilinmelidir.

Beyaz ırkın yaklaşık %85'i Rh pozitif ve %15'i Rh negatiftir. Amerikalı siyah ırkta Rh pozitifliği %95'i, Afrikalı siyah ırkta %100'ü bulur.

Rh İmmün Yanıtı

Anti-Rh Aglütininlerinin Oluşumu. Rh faktörü taşıyan eritrositler, kanında Rh faktörü olmayan (yani Rh negatif) bireylere enjekte edildiğinde yavaş bir şekilde anti-Rh aglütininleri oluşur. Aglütinin konsantrasyonu 2-4 ay içinde maksimum düzeye erişir. İmmün yanıtın gelişimi bazı bireylerde daha şiddetli olabilir. Rh faktörü ile birden fazla temas halinde Rh negatif birey sonunda Rh faktörüne "aşırı duyarlı" hale gelir.

Rh Transfüzyon Reaksiyonlarının Özellikleri. Eğer Rh negatif bir insan Rh pozitif kanla daha önceden temas etmemiş ise bu bireye Rh pozitif kanın transfüzyonu ani reaksiyona yol açmaz. Ancak transfüzyonu izleyen 2-4 hafta içinde yeterli miktara ulaşan anti-Rh antikorlar kanda halen dolaşan transfüze eritrositlerin aglütinasyonuna yol açabilirler. Bu hücreler daha sonra doku makrofaj sistemi tarafından yıkılır. Bu nedenle *gecikmiş* hafif bir transfüzyon reaksiyonu görülür. Tekrarlanan Rh pozitif kan transfüzyonu sonrasında ise transfüzyon reaksiyonları artar ve uygunsuz A ya da B grubu kanlardan kaynaklanan reaksiyonlar kadar şiddetli olabilir.

Eritroblastosis Fetalis ("Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı")

Eritroblastosis fetalis, fetus ve yenidoğanın eritrositlerinin aglütinasyonu ve fagositozu ile kendini gösteren bir hastalığıdır. Çoğu eritroblastosis fetalis olgusunda anne Rh negatif, baba ise Rh pozitiftir. Bebek babasından Rh pozitif antijeni alır, anne ise fetusun Rh antijeni ile karşılaştıktan sonra anti-Rh aglütininlerini geliştirir. Bu durumda plasentadan geçen aglütininler fetusun kanında eritrosit aglütinasyonuna yol açarlar.

Hastalığın Sıklığı. Birinci Rh-pozitif çocuğuna hamile olan Rh-negatif anne genellikle bebeğe zarar verecek ölçüde anti-Rh aglütinin yapamaz. Ancak ikinci Rh-pozitif bebeklerin %3'ü, üçüncü bebeklerin %10'u eritroblastosis fetalis bulguları taşır ve izleyen gebeliklerde sıklık giderek artar.

Annenin Antikorlarının Fetus Üstündeki Etkisi. Annede gelişen anti-Rh antikorlar plasenta membranı yoluyla yavaş bir şekilde fetusun kanına difüze olur ve aglütinasyona yol açar. Aglütine eritrositler daha sonra hemolize uğrar ve hemoglobin serbestleşir. Makrofajlar hemoglobini cildin sararmasına yol açan (sarılık) bilirübine çevirirler. Oluşan antikorlar vücudun diğer hücrelerine saldırıp onlara da zarar verebilirler.

Eritroblastosis'in Klinik Tablosu. Sarılık gelişen, eritroblastosisli yenidoğan genelde doğum sırasında anemiktir ve anneden gelen anti-Rh aglütininler bebeğin kanında doğumdan sonra 1-2 ay daha dolaşıp daha çok sayıda eritrositin yıkımına yol açarlar.

Bebeğin hematopoetik dokuları hemolize uğrayan eritrositleri yenilemeye çalışırlar. Karaciğer ve dalak çok büyür ve gebeliğin ortasındaki normal hızla eritrosit üretirler. Hücrelerin hızlı yapımı nedeniyle *çekirdekli blastik hücreler* dahil birçok erken tip hücre dolaşım sistemine verilir. Hastalığa *eritroblastosis fetalis* denilmesinin nedeni de çekirdekli blastik hücrelerin dolaşımda görülmesidir.

Eritroblastosis fetaliste ölüm nedeni genellikle ağır anemi olmakla beraber, anemiye rağmen yaşayan birçok çocukta bilirübinin sinir hücrelerinde çökmesi sonucu gelişen ve *kernikterus* denen durum nedeniyle kalıcı mental bozukluklar ya da beynin motor bölgelerinde hasar görülür.

Eritroblastotik Yenidoğanın Tedavisi. Eritroblastosis fetalisin tedavisi yenidoğanın kanının Rh-negatif kanla değiştirilmesidir. Bu durumda 400 mililitre kadar Rh-negatif kan 1,5 saat ve üstü sürede damardan verilirken, yenidoğanın kendi Rh-pozitif kanı da uzaklaştırılır. Bu işlem bilirübini düşük tutmak ve kernikterusu önlemek üzere ilk birkaç hafta içinde birkaç kez tekrarlanabilir. Altı ya da daha fazla hafta içinde transfüze edilen Rh-negatif kan bebeğin kendi Rh-pozitif kanı ile yenilenirken anneden gelen anti-Rh aglütininler de yıkılırlar.

Eritroblastosis Fetalisin Önlenmesi. Rh-negatif bir anneden doğan Rh-pozitif bir bebekte ortaya çıkan immün yanıtın baş sorumlusu Rh kan grubu sisteminin D antijenidir. 1970 yılından itibaren, hastalığın görülmesi muhtemel annelere hamileliklerinin 28-30'uncu haftalarında *Rh immünoglobulin globini (anti-D antikoru)* uygulamasıyla eritroblastosis fetalis görülme sıklığında dramatik azalma olmuştur. Anti -D antikoru aynı zamanda Rh-pozitif bir bebek doğuran Rh-negatif annenin D antijenine karşı duyarlılık geliştirmesini önlemek için de uygulamaktadır. Bu uygulama annenin ikinci hamileliğinde büyük miktarlarda D antikoru oluşturma riskini büyük ölçüde azaltır.

Rh immünglobulinin D antijenine karşı duyarlılık gelişimini önleme mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat anti-D antikorunun etkilerinden bir tanesinin bebek bekleyen annenin B lenfositlerinin antijenle uyarılmaya bağlı antikor üretimini inhibe etmesi olabilir. Anti- D antikoru aynı zamanda plasentayı geçerek hamile annenin kan dolaşımına katılan ve böylelikle D antijenine karşı immun yanıt geliştiren Rh-pozitif fetal kırmızı kan hücrelerindeki D antijen bölgelerine yapışmaktadır.

Kan Uyuşmazlığına Bağlı Transfüzyon Reaksiyonları

Eğer bir kan grubuna ait verici kanı başka bir kan grubundan bir alıcıya verilirse, *verici kanının* eritrositlerinin aglütine olarak bir transfüzyon reaksiyonu oluşma olasılığı yüksektir. Transfüze edilen kanın *alıcının eritrositlerini* aglütinasyona uğratma olasılığı ise düşüktür, çünkü verici kanının plazma kısmı

alıcının tüm plazması içinde seyrelir ve infüze edilen aglütininlerin titresi reaksiyona yol açamayacak kadar azalır. Öte yandan infüze edilen az miktardaki kan alıcının plazmasındaki aglutinin yoğunluğunu önemli ölçüde seyreltmez. Bu nedenle alıcının aglütininleri vericinin hücrelerini aglütine eder.

Daha önce açıklandığı gibi tüm transfüzyon reaksiyonlarında ya hemolizinlere bağlı ani hemoliz, ya da kümeleşmiş hücrelerin fagositozuna bağlı geç hemoliz görülür. Eritrositlerden serbestlenen hemoglobin fagositler tarafından bilirübine çevrilir ve Bölüm 70'de tartışıldığı gibi karaciğer tarafından safraya verilir. Vücut sıvılarındaki bilirübin yoğunluğu sıklıkla vücut dokularına ve cilde *sarı bir renk* verecek ölçüde artarak *sarılık* yapar. Ancak karaciğer fonksiyonları normal ise bir gün içinde yıkılan kan miktarı 400 mililitreyi aşana dek sarılık görülmez.

Transfüzyon Reaksiyonlarından Sonra Akut Böbrek Yetmezliği. Transfüzyon reaksiyonlarının en ölümcül olanlarından biri, birkaç dakika ile birkaç saat içinde başlayabilen ve böbrek yetmezliğinden hastayı ölüme götürebilen *böbrek yetmezliğidir.*

Böbrek yetmezliğinin 3 nedeni olduğu düşünülmektedir: Bunlardan birincisi, transfüzyon reaksiyonu sırasında gelişen antijen-antikor yanıtının hemolize uğrayan kandan şiddetli renal vazokonstriksiyona yol açan toksik maddelerin serbestlenmesine neden olmasıdır. İkinci neden, hemolize uğrayan hücrelerden toksik maddelerin salımına ve immün yanıta ek olarak eritrositlerin kaybına bağlı şok gelişimidir. Bu durumda arteryel kan basıncı çok düşer ve renal kan akımı ile idrar çıkışı azalır. Üçüncü olarak ise, dolaşan kandaki serbest hemoglobin miktarının, hemoglobini bağlayan bir plazma proteni olan "haptoglobini"nin bağlayabileceği miktarı aşması durumunda, fazla hemoglobin glomerüler membranlardan böbrek tubüllerine sızar. Eğer bu miktar az ise tübüler epitelden yeniden kana geri emilir ve zarar vermez, miktar çok ise küçük bir kısmı emilebilir. Ancak su emiliminin devam etmesi nedeniyle tübüler hemoglobin konsantrasyonu artmaya devam eder ve tübüllerde çökerek tıkanmaya yol açar. Böylece renal vazokonstriksiyon, dolaşım şoku ve tübüler tıkanma hep birlikte akut böbrek yetmezliğine yol açarlar. Eğer tıkanma tam olur ve yetmezlik düzelmez ise yapay böbrek ile tedavi (diyaliz) olmadıkça, Bölüm 31'de anlatıldığı gibi, hasta 7-12 gün içinde kaybedilir.

Doku ve Organ Nakli

Eritrositlerin transfüzyon reaksiyonlarına yol açan farklı antijenlerinin çoğu, başka antijenlerle birlikte, vücudun diğer hücrelerinde de bulunur. Sonuçta vücudun herhangi bir yerine nakledilen her yabancı hücre immün yanıt reaksiyonlarına yol açabilir. Başka bir ifade ile çoğu alıcı, yabancı bakteriler ya da eritrositlerin istilasına direndiği gibi yabancı doku hücrelerinin istilasına da direnir.

Otogreftler, İzogreftler, Allogreftler ve Ksenogreftler. Aynı hayvanın bir bölgesinden başka bir bölgesine doku ya da organ nakline *otogreft*; tek yumurta ikizinin birinden diğerine nakile *izogreft*; bir insandan diğerine ya da aynı türde iki hayvan arasındaki nakile *allogreft* ve bir hayvandan insana ya da iki farklı hayvan türü arasındaki nakile *ksenogreft* denmektedir.

Hücresel Dokuların Nakli. *Qtogreft ve izogreftlerde* nakledilen hücreler alıcı ile hemen tamemen aynı tip antijenleri taşırlar ve yeterli kan dolaşımı sağlandığı sürece normal yaşamlarını sürdürürler.

Diğer taraftan ksenogreftlerde ise immün reaksiyon hemen her zaman olur ve immün yanıtı önleyecek özgün bir tedavi uygulanmadığı sürece nakli izleyen 1 gün ile 5 hafta içinde tüm nakledilen doku hücreleri ölür.

Bir insandan diğerine deneysel olarak ya da tedavi amacıyla başarılı bir şekilde nakledilen farklı organ ve dokular arasında cilt, böbrek, kalp, karaciğer, salgı bezleri, kemik iliği ve akciğer sayılabilir. Alıcı-verici arasında uygun doku "eşlemeleri" ile birçok böbrek allogrefti 5-15 yıl, karaciğer ve kalp allogreftleri ise 1-15 yıl süreyle yaşamaktadır.

Nakledilen Dokuda İmmün Reaksiyonu Yenme Çabaları

Belli doku ve organların nakledilmesinin yüksek potansiyel önemi nedeniyle nakille ilişkili antijen-antikor reaksiyonlarını önlemek üzere çok çaba harcanmıştır. Aşağıda sözü edilen özgül yöntemlerin belli ölçüde klinik ve deneysel başarı sağladığı görülmüştür.

Doku Tiplemesi - HLA Antijen Kompleksi

Greft reddinden sorumlu en önemli antijenler *HLA antijenleri* olarak adlandırılan bir komplekstir. Yüzelli kadar farklı tipi olmakla birlikte her bireyin hücre yüzeylerinde bu antijenlerin ancak 6 tanesi bulunur. Böylece trilyonun üstünde farklı kombinasyon oluşmaktadır. Sonuç olarak tek yumurta ikizleri hariç iki farklı bireyin altı aynı HLA antijenini taşıması neredeyse olanaksızdır. Bu antijenlerin herhangi birine ciddi bağışıklık gelişmesi greft reddine yol açabilir.

HLA antijenleri doku hücrelerinin yanısıra lökositler üstünde de bulunurlar. Bu nedenle bu antijenler için doku tiplemesi kandan izole edilen lenfositlerin membranları üzerinde yapılır. Lenfositler uygun anti-serum

ve komplemanla karıştırılırlar, inkübasyon sonrası lenfositlerde membran hasarı olup olmadığı özel bir boyanın alınma hızı değerlendirilerek saptanır.

Bazı HLA antijenlerinin antijenik özelliği fazla değildir, bu nedenle allogreft kabulü için alıcı ve verici arasında bazı antijenlerin tam uyumu zorunlu değildir. Bu nedenle, alıcı-verici arasında mümkün olan en yakın uyumun sağlanması ile greft işlemleri daha az tehlikeli hale gelmiştir. Doku tiplemesinde en uygun eşleşmeler kardeşler ile ebeveyn-çocuk arasındadır. Tek yumurta ikizlerinde tam uyum vardır ve aralarındaki nakillerde immün yanıt nedeniyle red hemen hiçbir zaman görülmez.

Greft Reddinin İmmün Sistemin Baskılanması ile Önlenmesi

Eğer immün sistem tamamıyla baskılanmış olsaydı, greft reddi olmayacaktı. Gerçekten immün sistemi ciddi olarak baskılanmış bir kişide greft uygulaması, reddi önleyici tedavi uygulanmaksızın başarılı olabilir. Fakat normal bir kişide en iyi doku tiplemesi ile bile, allogreftler immün sistemi baskılayıcı terapötik işlemler uygulanmadan ancak birkaç hafta doku reddine karşı dayanabilir. T hücreleri greft hücrelerini öldürmede önemli bir bölümü oluşturduğu için bunların baskılanması plazma antikorlarının baskılanmasından çok daha önemlidir. Bu amaçla kullanılan ilaçların bazıları aşağıda verilmiştir:

1. *Böbreküstü bezi korteksinden izole edilen glikokortikoid hormonlar (ya da glikokortikoid etkili ilaçlar)* lenfoid dokunun büyümesini baskılar ve böylece antikor ve T hücresi gelişimini azaltırlar.
2. *Lenfoid sisteme toksik etki yapan ve böylece antikor ve T hücresi gelişimini durduran azatioprin* gibi ilaçlar.
3. *Siklosporin* yardımcı T hücresi gelişimi üzerine özgül inhibitör etkisiyle özellikle T-hücre aracılı doku reddi reaksiyonunun durdurulmasında etkili olmaktadır. Tüm diğer ilaçların içinde immün sistemin diğer bölümlerini baskılamadığı için en değerli ilaç olarak gösterilmektedir.

Bu ilaçların kullanımı kullanıcıyı enfeksiyon hastalıklarına karşı korunmasız bırakır; bu nedenle bazen bakteriyel ve viral hastalıklar artar. Ayrıca kanser sıklığı immün sistemi baskılanmış kişide birkaç kat artmıştır, çünkü immün sistem olasılıkla erken kanser hücrelerini henüz çoğalmadan yok etmede önemli rol oynamaktadır.

Özet olarak insanda canlı doku transplantasyonu bugüne dek sınırlı ancak önemli başarılar sağlamıştır. Gelecekte alıcının enfeksiyonlara karşı direnci azaltılmadan verici dokusuna karşı yönelen immün yanıt gelişimi engellenebilirse sonuçlar hızla değişecektir.

Kaynaklar

Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.

Altomonte M, Fonsatti E, Visintin A, Maio M: Targeted therapy of solid malignancies via HLA class II antigens: a new biotherapeutic approach? Oncogene 22:6564, 2003.

Avent ND, Reid ME: The Rh blood group system: a review. Blood 95:375, 2000.

Bowman J: Thirty-five years of Rh prophylaxis. Transfusion 43:1661, 2003.

Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion. Hematol J 4:87, 2003.

Gottstein R, Cooke RW: Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88:F6, 2003.

Heeger PS: T-cell allorecognition and transplant rejection: a summary and update. Am J Transplant 3:525, 2003.

Horn KD: The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine. Blood Rev 13:36, 1999.

Miller J, Mathew JM, Esquenazi V: Toward tolerance to human organ transplants: a few additional corollaries and questions. Transplantation 77:940, 2004.

Ricordi C, Strom TB: Clinical islet transplantation: advances and immunological challenges. Nat Rev Immunol 4:259, 2004.

Schroeder RA, Marroquin CE, Kuo PC: Tolerance and the ÒHoly GrailÓ of transplantation. J Surg Res 111:109, 2003.

Schulak JA: Steroid immunosuppression in kidney transplantation: a passing era. J Surg Res 117:154, 2004.

Spahn DR, Pasch T: Physiological properties of blood substitutes. News Physiol Sci 16:38, 2001.

Strober S, Lowsky RJ, Shizuru JA, et al: Approaches to transplantation tolerance in humans. Transplantation 77:932, 2004.

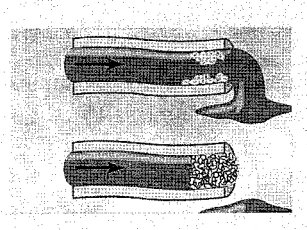
Sumpter TL, Wilkes DS: Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L1129, 2004.

Telen MJ: Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. Semin Hematol 37:130, 2000.

Trigg ME: Hematopoietic stem cells. Pediatrics 113(4 Suppl):1051, 2004.

Triulzi DJ: Specialized transfusion support for solid organ transplantation. Curr Opin Hematol 9:527, 2002.

Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması



Hemostazdaki Olaylar

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiği ya da yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar: (1) damar spazmı, (2) trombosit tıkacı oluşumu, (3) kanın koagülasyonu sonucu, kan pıhtısı oluşumu, (4) fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır.

Damar Spazmı

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra, travmanın damar üzerine etkisi ile damar duvarı kasılır; bu derhal hasarlanan damardan kan kaybının azalmasına neden olur. Kasılma (1) lokal miyojenik spazm, (2) hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal hümoral faktörler ve (3) sinirsel refleksler sonucu gelişir. Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer duysal uyarılar ile başlatılır. Vazokonstriksiyonun büyük kısmı olasılıkla damar duvarına doğrudan hasarla başlayan lokal *miyojenik kasılmalar* sonucu gelişir. Daha küçük damarlarda vazokonstriksiyonun büyük kısmından vazokonstriktör bir madde olan *tromboksan* A_2'yi serbestleten trombositler sorumludur.

Damar ne kadar çok zedelenirse spazmın derecesi o kadar büyük olur. Bu lokal damar spazmı dakikalar ve hatta saatlerce sürebilir ve bu süre içinde trombosit tıkacı oluşumu ve kan pıhtılaşması gelişir.

Trombosit Tıkacı Oluşumu

Eğer damardaki hasar çok küçükse, vücutta hergün birçok küçük damarsal delikler oluşur, genellikle kan pıhtısı yerine *trombosit tıkacı* ile kapatılır. Bunun önemini anlamak için trombositlerin doğasını tartışacağız.

Trombositlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Trombositler yuvarlak ya da oval, 1-4 mikrometre çapında küçük disklerdir. Kemik iliğinde *megakaryositlerden* oluşurlar. Megakaryositler kemik iliğinde hematopoietik serinin çok büyük hücreleridirler ve kemik iliğinde ya da kana geçtikten bir süre sonra özellikle kapillerlerden geçmeye çalışırken parçalanarak trombositleri oluştururlar. Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonları milimetreküpte 150.000-300.000'dir.

Çekirdekleri olmamasına ve çoğalamamalarına karşın trombositler hücrenin birçok fonksiyonel özelliklerini taşırlar. Sitoplazmalarında çeşitli aktif faktörler vardır. Bunlar (1) trombositlerin kasılmasını sağlayan *aktin* ve *miyozin molekülleri* ile diğer bir kasılabilir protein olan *trombostenin*, (2) çeşitli enzimleri sentezleyen ve çok miktarda kalsiyum iyonlarını depolayan *endoplazmik retikulum* ve *Golgi apareyinin* kalıntıları, (3) mitokondri, *ATP* ve *ADP* oluşturabilen enzim sistemleri, (4) birçok damarsal ve diğer lokal doku reaksiyonlarını sağlayan lokal

hormonlar olan *prostaglandinleri* sentezleyen enzim sistemleri, (5) daha sonra kan pıhtılaşmasıyla ilişkili olarak tartışılacak önemli bir protein olan *fibrin stabilize edici faktör*, (6) damar endotel hücrelerinin, damar düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalma ve büyümelerini ve böylece hasarlı damar duvarlarının tamiri için gerekli hücresel büyümeyi sağlayan *büyüme faktörü*.

Trombositlerin hücre membranı da önemlidir. Yüzeylerini kaplayan *glikoprotein* örtüsü trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken, damar çeperlerinin hasarlanan alanlarına, özellikle *zedelenen* endotel hücrelerine ve damar çeperinde daha derinlerde açığa çıkan kollajene yapışmalarını sağlar. Aynı zamanda, membranda çok miktarda *fosfolipitler* bulunur, bunlar daha sonra tartışılacağı gibi kan-pıhtılaşma sürecini birçok noktada aktive edici rol oynar.

Görüldüğü gibi, trombosit çok aktif bir yapıdır. Yarı ömrü dolaşımda 8-10 gündür; bu süre sonunda yaşam süreçleri sona erer ve dolaşımdan başlıca doku makrofajları tarafından uzaklaştırılırlar. Trombositlerin yarısından fazlası kanın dalakta sıkı trabeküler ağ yapısından geçmesi sırasında, makrofajlar tarafından tutularak kandan uzaklaştırılır.

Trombosit Tıkaç Mekanizması

Damar yırtıklarının tamiri trombositlerin önemli bazı fonksiyonlarına dayanmaktadır: Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, örneğin damar yüzeyindeki kollajen liflere ve hatta hasarlı endotel hücrelerine dokundukları zaman özelliklerini açık bir şekilde değiştirirler. şişmeye başlarlar; düzensiz bir şekil alarak, yüzeylerinden sayısız psödopodlar uzatırlar; kasılabilir proteinleri güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktörler içeren granüllerin serbestlemelerini sağlarlar; yapışkan hale gelirler ve dokulardaki kollajene ve plazmadan hasarlı doku içine sızan *von Willebrand faktörü* adı verilen bir proteine tutunurlar; çok miktarda ADP salgılarlar; enzimleri *tromboksan* A_2'yi oluştururlar. ADP ve tromboksan daha sonra çevredeki trombositlere etki ile onları da aktive ederler ve bu yeni aktiflenmiş ilave trombositler de yapışkanlıkları sayesinde başlangıçta aktiflenmiş trombositlere yapışırlar.

Böylece, damarın yırtılan herhangi bir noktasında, hasara uğrayan damar duvarı gittikçe artan sayıda trombositin aktive olması ve bu aktiflenen trombositlerin de yeni trombositleri aktive etmesiyle gelişen bir kısır döngüyü başlatarak *trombosit tıkacının* oluşumunu sağlarlar. Başlangıçta zayıf olan bu tıkaç, damar yırtığı küçükse kan kaybını önlemede başarılıdır. Pıhtılaşma sürecinin sonraki basamaklarında, *fibrin iplikleri* oluşarak trombositlere bağlanır ve böylece sıkı ve dayanıklı bir tıkaç oluşur.

Damar Deliklerinin Kapatılmasında Trombositlerin Önemi. Trombosit tıkaç mekanizması, gün içinde yüzlercesi görülen çok küçük damarlardaki ve endotel hücrelerindeki yırtıkların kapatılması için son derece önemlidir. Gerçekte, endotel hücrelerindeki çok sayıda küçük delikler genellikle trombositler tarafından kapatılırlar; trombositler endotel hücreleriyle kaynaşarak bir endotel hücre membranı oluşmasını sağlarlar. Trombosit sayısı çok az olan bir kişide, derialtı ve tüm vücut içi dokularda normal kişilerde izlenmeyen, yüzlerce küçük hemorajik odak gelişir.

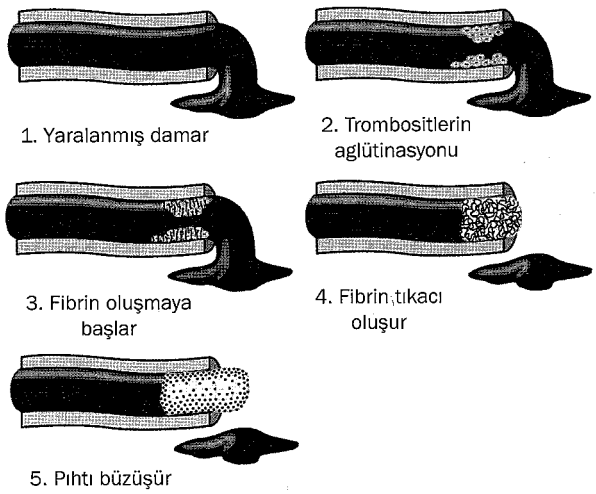
Yırtılan Damarda Kan Pıhtılaşması

Hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar; hasarlanma hafifse, pıhtılaşma 1-2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlanan damar duvarı ve trombositlerden kaynaklanan aktivatör maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır. Bu sürecin fiziksel olayları Şekil 36-1'de gösterilmiştir. Önemli pıhtılaşma faktörlerinin listesi Tablo 36-1'de verilmiştir.

Damarın yırtılmasından 3-6 dakika sonra, eğer damardaki delik çok geniş değilse, açıklığın tümü ya da damarın yırtılan ucu pıhtı ile dolar. Yirmi dakika ya da 1 saat sonra, pıhtı büzüşür ve damarı daha da fazla kapatır. Daha sonra tartışılacağı gibi, trombositler pıhtı retraksiyonunda da önemli rol oynarlar.

Fibröz Organizasyon ya da Pıhtının Eritilmesi

Pıhtı bir kez oluştuktan sonra, iki ayrı yönde gelişme gösterebilir: (1) *Fibroblastlarca* istila edildikten sonra



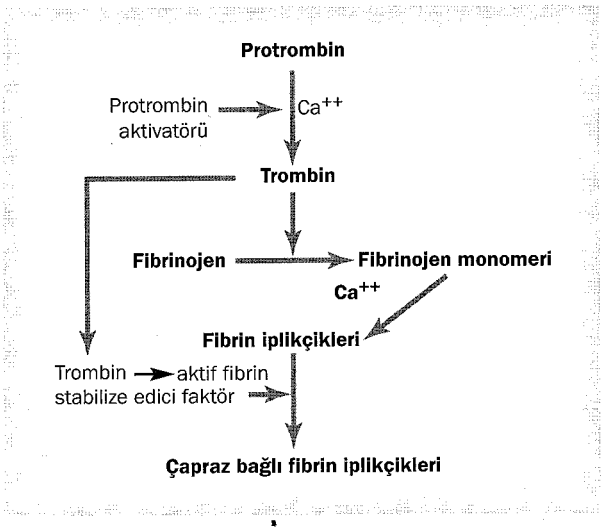
ŞEKİL 36-1

Hasarlanan kan damarında pıhtılaşma süreci. (W.H.Seegers: Hemostatic Agents. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1948'den modifiye edilmiştir.)

TABLO 36-1

Kanda Bulunan Pıhtılaşma Faktörleri ve Eşanlamlıları

Pıhtılaşma faktörü	Eşanlamlıları
Fibrinojen	Faktör I
Protrombin	Faktör II
Doku faktörü	Faktör III; doku tromboplastini
Kalsiyum	Faktör IV
Faktör V	Proakselerin; labil faktör, Ac-globulin; (Ac-G)
Faktör VII	Serum protrombin konversiyon akseleratörü (SPCA) prokonvertin; stabil faktör
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF); Antihemofilik globulin (AHG); antihemofilik faktör A
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (PTC); Christmas faktörü; antihemofilik faktör B
Faktör X	Stuart faktörü; Stuart-Prower faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin antesedanı (PTA); antihemofilik faktör C
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	Fletcher faktörü
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald faktörü; HMWK (high-molecular-weight-kininogen)
Trombositler	



ŞEKİL 36-2

Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu.

tüm pıhtı bağ dokusuna dönüşür, ya da (2) pıhtı eriyebilir. Damar duvarındaki küçük bir delikte oluşan pıhtı genellikle bir kaç saat içinde fibroblastlarca istilaya uğrar (bu olay trombositlerden salgılanan *büyüme faktörü* ile kısmen hızlandırılır). Bu faaliyet, pıhtının tümüyle fibröz dokuya dönüşmesi için 1-2 hafta kadar daha sürer.

Diğer yandan, kanın dokulara sızmasında olduğu gibi, fazla miktarda kan pıhtılaşarak büyük bir pıhtı oluştuğunda, pıhtının kendi içindeki özel maddeler aktif hale geçerek enzimatik etki ile pıhtıyı eritirler. Bu konular bölümde daha sonra tartışılacaktır.

Pıhtılaşma Mekanizması

Temel Teori. Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla önemli madde bulunmuştur. Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bunlara *prokoagülan* denir, diğerleri pıhtılaşmayı inhibe ederler, bunlara ise *antikoagülan* denmektedir. Kanın pıhtılaşıp pıhtılaşmaması, bu iki grup madde arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz; ama bir damar zedelendiğinde hasarlanan alandaki prokoagülanlar "uyarılarak" antikoagülanlara baskın hale gelirler ve pıhtı oluşur.

Genel Mekanizma. Pıhtılaşma konusunda çalışan tüm araştırmacılar pıhtılaşmanın 3 ana basamakta meydana geldiği konusunda birleşirler: (1) Damarın yırtılması ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Net sonuç, aktive olan tüm maddelerin *protrombin aktivatörü* denen bir kompleks oluşturmasıdır. (2) Protrombin aktivatörü *protrombinin trombine* dönüşümünü katalizler. (3) Trombin bir enzim görevi yaparak *fibrinojeni fibrin iplikçiklerine* çevirir, daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur.

İlk olarak protrombinin trombine dönüşümüyle başlayan pıhtı oluşum mekanizmasını, sonra da geriye dönerek protrombin aktivatörünün oluştuğu pıhtılaşma işleminin ilk basamaklarını tartışacağız.

Protrombinin Trombine Dönüşümü

İlk işlem olarak kan damarının yırtılması ya da kandaki bazı özel aktivatör maddelerin hasarlanması sonucu protrombin aktivatörü oluşur. Daha sonra ortamda yeterli Ca^{++} varlığında, protrombinin trombine dönüşmesine neden olur (Şekil 36-2). Bunu takiben trombin 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Buna göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bu noktadan sonraki basamaklar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir.

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir.

Protrombin ve Trombin. Protrombin 68.700 molekül ağırlığında alfa$_2$-globulin olan bir plazma proteinidir. Normal olarak plazmada yaklaşık 15 mg/dl konsantrasyonda bulunur. Stabil olmayan bir proteindir ve kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33.700 molekül ağırlığı ile protrombinin hemen hemen yarısı kadar olan *trombindir*.

Protrombin karaciğerde sürekli olarak sentezlenir ve pıhtılaşma için vücudun tüm bölgelerinde kullanılır. Eğer karaciğerde protrombin üretimi azalırsa, plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın çok altına düşer.

Diğer birkaç pıhtılaşma faktörüne benzer şekilde, protrombinin normal oluşumu için de karaciğerin K vitaminine gereksinimi vardır. Bu yüzden, K vitamini eksikliği ya da normal protrombin oluşumunu önleyen bir karaciğer hastalığının varlığı protrombin düzeyini, kanama eğilimine neden olacak kadar düşürebilir.

Fibrinojenin Fibrine Dönüşümü-Pıhtı Oluşumu

Fibrinojen. Fibrinojen plazmada 100-700 mg/dl miktarlarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı (340.000) bir proteindir. Fibrinojen karaciğerde yapılır ve karaciğer hastalıklarında protrombin konsantrasyonu gibi bazen fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonu da azalır.

Büyük moleküler yapısı nedeniyle normalde az miktarda fibrinojen interstisyel sıvılara geçer. Fibrinojen koagülasyon işlemindeki esas faktörlerden biri olduğu için de interstisyel sıvı genellikle çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşmaz. Ancak kapillerlerin permeabilitesi patolojik olarak artarsa fibrinojen pıhtılaşmaya yetecek miktarlarda doku sıvısı içine geçer ve plazma ve tam kanın pıhtılaşmasına benzer şekilde bu sıvılar da pıhtılaşır.

Fibrin Oluşumunda Trombinin Fibrinojene Etkisi. Trombin, proteolitik etkisi olan protein yapısında bir *enzimdir*. Fibrinojen üzerine etkiyle herbir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan *fibrin monomeri*'ni oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının *retikulumunu* oluşturacak olan *uzun fibrin iplikçiklerine* polimerize olurlar.

Bu polimerizasyonun ilk aşamasında fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla birarada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin retikulumunu oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. *Fibrin-stabilize edici faktör* adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden de salınan bir madde bu işlemi sağlar. Fibrin-stabilize edici faktör fibrin liflerine etki etmeden önce kendisi aktive edilmelidir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin - stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında *kovalan bağlar* ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısını kuvvetlendirir.

Kan Pıhtısı. Pıhtı tüm yönlerde uzanan ve kan hücreleri, trombositler ve plazmayı içinde tutan fibrin yumağından oluşmuştur. Fibrin iplikçikleri kan damarlarının hasarlanan yüzeylerine de yapışır, böylece pıhtı herhangi bir damar yırtığını kapatır ve kan kaybını önler.

Pıhtı Retraksiyonu-Serum. Pıhtı oluştuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20-60 dakika içinde pıhtı içindeki sıvının çoğu ayrılır. Bu açığa çıkan sıvıya *serum* denir, çünkü içinden fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörleri uzaklaştırılmıştır, serum plazmadan bu nedenle farklıdır. Bu faktörlerin yokluğu nedeniyle serum pıhtılaşamaz.

Pıhtının retraksiyonunda trombositler önemli rol oynar. Bu nedenle, pıhtının retrakte olamaması dolaşımdaki trombosit sayısının azaldığının bir göstergesidir. Kan pıhtısı içindeki trombositlerin elektron mikrografileri göstermektedir ki, trombositler farklı iplikçikleri birbirine bağlayacak şekilde fibrin iplikçiklerine bağlanırlar. Bunun yanısıra, pıhtının içinde tutulan trombositler fibrin-stabilize edici faktör gibi bazı prokoagülan maddeleri salgılamaya devam ederek komşu fibrin iplikçikleri arasında daha fazla çapraz bağların oluşumunu sağlarlar. Ayrıca trombositler, yapılarında bulunan kasılabilir proteinler olan trombostenin, aktin ve miyozin moleküllerini uyararak fibrine bağlı trombositlerin güçlü kasılmalarına yol açarlar ve bu şekilde pıhtı kasılmasına doğrudan katılırlar. Bu aynı zamanda fibrin ağının küçülmesine yardım eder. Kasılma trombin ve trombositlerin mitokondri, endoplazmik retikülum, Golgi apereyi gibi organellerinde bulunan kalsiyum depolarından salınan kalsiyum iyonları ile aktive olur ve hızlandırılır.

Pıhtı retrakte olduğunda, yırtılan kan damarlarının uçları birbirlerine doğru çekilir ve böylece olasılıkla hemostazın son aşamasına da katılmış olur.

Pıhtı Oluşumunun Kısır Döngüsü

Kan pıhtısı gelişmeye başlar başlamaz dakikalar içinde çevresindeki kana da yayılır. Yani, pıhtının kendisi bir kısır döngü oluşturarak (pozitif geribildirim) daha fazla pıhtılaşmaya neden olur. Bunun en önemli ne-

denlerinden biri trombinin proteolotik aktivitesinin fibrinojenin yanısıra diğer birçok pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkili olmasıdır. Örneğin, trombin protrombin üzerine doğrudan proteolitik etki göstererek daha fazla trombin oluşmasına yol açar ve bu da protrombin aktivatörü oluşumunda sorumlu pıhtılaşma faktörleri üzerine etkindir. (Daha sonraki paragraflarda tartışılacağı gibi bu etkiler, faktör VII, IX, X, XI ve XII'nin aktivitelerinin hızlandırılması ve trombositlerin agregasyonudur). Kritik miktarda trombin oluştuğunda, daha fazla kanın pıhtılaşmasına ve daha fazla trombin meydana gelmesine yol açan bir kısır döngü gelişir; böylece kan pıhtısı kanama durduruluncaya kadar büyümeye devam eder.

Pıhtılaşmanın Başlaması: Protrombin Aktivatörünün Yapımı

Buraya kadar pıhtılaşma işleminin kendisi tartışıldıktan sonra artık en başta pıhtılaşmayı başlatan daha karmaşık mekanizmalara dönmek gerekmektedir. Bu mekanizmalar, (1) damar duvarı ve komşu dokuların travmaya uğraması, (2) kana travma olması, ya da (3) kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kollajen ile ve kan damarı dışındaki diğer doku elemanlarıyla teması sonucu aktive olurlar. Her durumda, *protrombin aktivatörü* oluşumuna yol açarlar ve bu da protrombinin trombine dönüşümüne ve tüm diğer pıhtılaşma aşamalarının gelişmesine neden olur.

Protrombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur: (1) damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan *ekstrensek yol* ve (2) kanın kendi içinde başlayan *intrensek yol.*

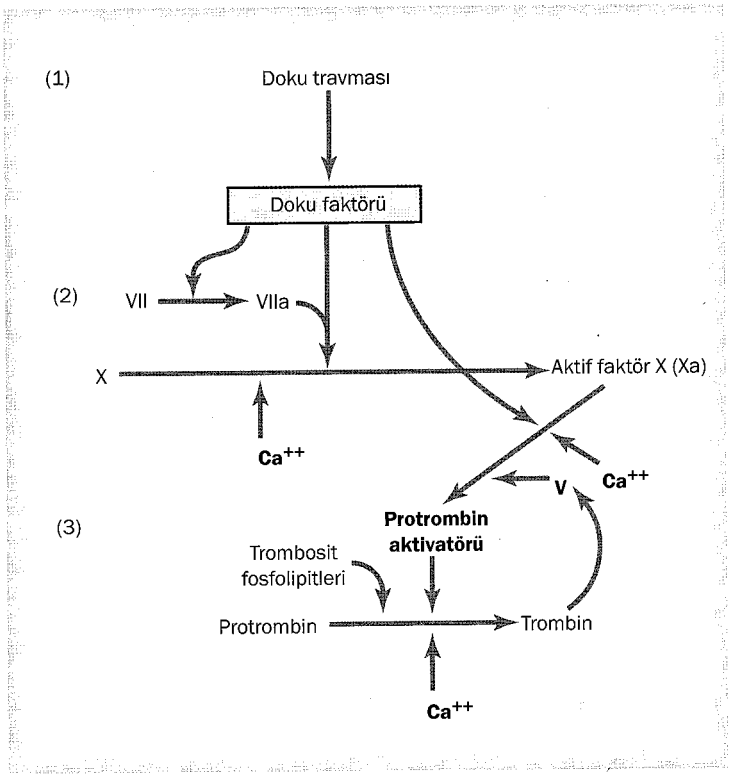
Hem ekstrensek ve hem de intrensek yolda pıhtılaşma faktörleri adı verilen bir seri farklı plazma proteinleri önemli rol oynar. Bunlar çoğunlukla proteolitik enzimlerin *inaktif* formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonlarına neden olurlar.

Tablo 36-1'de sıralanan pıhtılaşma faktörlerinin çoğu Romen rakamlarıyla belirtilirler. Aktif formda oldukları belirtilmek istendiğinde ise Romen rakamının ardına bir küçük "a" harfi eklenir; örneğin, faktör VIII'in aktif formu VIIIa olarak gösterilir.

Pıhtılaşmanın Başlamasında Ekstrensek Yol

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrensek yol damar duvarı veya damar-dışı dokuların travmaya uğraması ile aktive olur ve Şekil 36-3'te gösterilen aşamalar doğrultusunda gelişir:

1. *Doku faktörünün serbestlenmesi.* Travmatize dokudan *doku faktörü* ya da *doku tromboplastini* denilen çeşitli faktörlerin oluşturduğu bir bileşim serbestlenir. Bu faktör başlıca doku membranlarından gelen *fosfolipitler* ile önemli bir *proteolitik enzim* içeren bir *lipoprotein* kompleksinden oluşur.



ŞEKİL 36-3

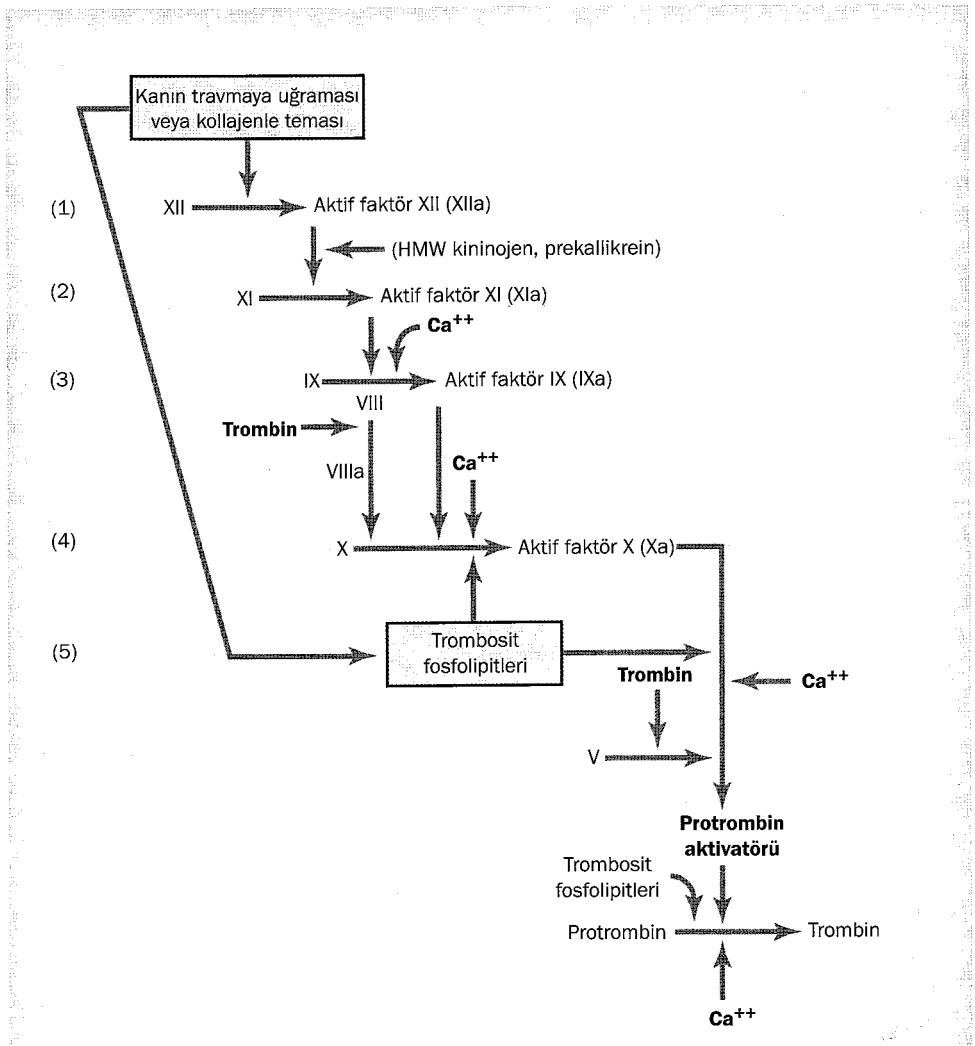
Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan ekstrensek yol.

2. *Faktör X'un aktivasyonu-Faktör VII ve doku faktörünün rolü.* Doku faktörünün lipoprotein kompleksi koagülasyon faktörü VII ile kompleks oluşturur ve kalsiyum iyonları varlığında faktör X üzerine enzimatik etki göstererek *aktif faktör X'u (Xa)* oluşturur.
3. *Aktif faktör X'un protrombin oluşumu üzerine etkisi-Faktör V'in rolü.* Aktif faktör X hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipitleriyle ya da trombositlerden serbestlenen fosfolipitlerle birlikte faktör V ile birleşerek *protrombin aktivatörü* denen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde, kalsiyum iyonlarının (Ca^{++}) varlığında, bu protrombini trombine parçalar ve pıhtılaşma işlemi daha önce açıklandığı gibi devam eder. Başlangıçta, protrombin aktivatörü kompleksi içindeki faktör V inaktiftir; fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu başladığında, trombinin proteolitik etkisiyle faktör V aktive olur. Bu daha sonra protrombin aktivasyonunu güçlü bir şekilde hızlandırır. Böylece, son protrombin aktivatör kompleksinde, aktif faktör X protrombini trombine çeviren gerçek bir proteaz görevi yapar, aktif faktör V bu proteaz aktivitesini büyük ölçüde güçlendirir ve trombosit fosfolipitleri ise olayı daha da hızlandırırlar. İşlem bir kez başladıktan sonra, trombinin faktör V üzerinden, *pozitif geribildirim* etki ile, tüm olayı hızlandırdığına özellikle dikkat ediniz.

Pıhtılaşmanın Başlamasında İntrensek Yol

Protrombin oluşumunu ve *dolayısıyla pıhtılaşmayı başlatan ikinci mekanizma kanın kendisinin travmaya uğraması veya kanın travmatize bir damar duvarındaki kollajenle teması sonucu başlar* ve sonra Şekil 36-4'te gösterilen aşağıdaki reaksiyonlar zinciri ile devam eder.

1. *Kanın travmaya uğraması (1) faktör XII'nin aktivasyonuna ve (2) trombosit fosfolipitlerinin serbestlenmesine neden olur.* Kanın travmaya



ŞEKİL 36-4

Pıhtılaşma mekanizmasını başlatan intrensek yol.

uğraması ya da damar duvarındaki kollajenle teması kanda iki önemli pıhtılaşma faktörünü değiştirir: faktör XII ve trombositler. Faktör XII kollajenle veya cam gibi ıslanabilir bir yüzeyle temas ettiğinde yeni bir moleküler şekil değişimi yaparak "aktif faktör XII" denen proteolitik bir enzime dönüşür. Aynı zamanda, kanın travmaya uğraması, trombositlerin de kollajene veya ıslanabilir bir yüzeye yapışarak (ya da başka bir nedenle hasar) hasarlanmasına neden olur ve bunun sonucunda, daha sonraki pıhtılaşma reaksiyonlarında rol oynayan *trombosit faktör 3* denen lipoproteini içeren trombosit fosfolipitleri ortama serbestlenir.

2. *Faktör XI'in aktivasyonu.* Aktif faktör XII faktör XI'i enzimatik olarak aktive eder ki bu intrensek yolun ikinci aşamasıdır. Bu reaksiyon için ayrıca *yüksek molekül ağırlıklı (HMW) kininojen*'e gereksinim vardır ve prekallikrein ile de reaksiyon hızlandırılır.
3. *Faktör IX'un aktif faktör XI tarafından aktivasyonu.* Aktif faktör XI sonra enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder.
4. *Faktör X'un aktivasyonu–Faktör VIII'in rolü.* Aktif faktör XI, faktör VIII, trombosit fosfolipitleri ve travmatize trombositlerden salınan faktör 3 birlikte etki göstererek faktör X'u aktive ederler. Faktör VIII veya trombositlerin eksikliğinde bu aşamanın yetersiz olacağı açıktır. Faktör VIII klasik hemofili hastalarında eksik olan faktördür ve bu nedenle *antihemofilik faktör* olarak da adlandırılır. Trombositler ise *trombositopeni* denen kanama hastalığında eksik olan pıhtılaşma faktörüdür.
5. *Protrombin aktivatörü oluşumunda aktif faktör X'un etkisi-Faktör V'in rolü.* İntrensek yolun bu aşaması ekstrensek yolun son aşamasının aynısıdır. Yani, aktif faktör X, faktör V ve trombosit veya doku fosfolipitleriyle birleşerek *protrombin aktivatörü* kompleksini oluşturur. Bunu takiben, protrombin aktivatörü saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanmasını başlatır ve bu şekilde daha önce bahsedildiği gibi pıhtılaşma işleminin son basamakları harekete geçmiş olur.

İntrensek ve Ekstrensek Yollarda Kalsiyum İyonlarının Rolü

İntrensek yolun ilk iki basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlatılabilmesi veya hızlandırılabilmesi için kalsiyum iyonlarına gereksinim vardır. Bu nedenle kalsiyum iyonlarının yokluğunda kan pıhtılaşmaz.

Canlılarda kalsiyum iyon konsantrasyonu hiçbir zaman kanın pıhtılaşma kinetiğini etkileyecek düzeylere düşmez. Diğer yandan, bir kişiden kan alındığında kalsiyum iyon konsantrasyonu pıhtılaşma için eşik düzeyin altına düşürülerek kanın pıhtılaşması engellenebilir. Bu amaçla ya kan *sitrat iyonları* gibi maddelerle reaksiyona sokularak kalsiyum deiyonize edilir ya da *oksalat iyonları* ile kalsiyumun presipitasyonu sağlanır.

Ekstrensek ve İntrensek Yollar Arasındaki Etkileşim–Kanın Pıhtılaşmaya Başlamasının Özeti

Yukarıdaki şemada da gösterildiği gibi, kan damarının yırtılmasından sonra pıhtılaşma ekstrensek ve intrensek sistemlerin aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstrensek yolu başlatırken, faktör XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrensek yolu aktive eder.

Ekstrensek ve intrensek yollar arasındaki en önemli farklardan biri *ekstrensek yolun* patlayıcı doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan serbestlenen doku faktörü ile kanda bulunan faktör X, VII ve V miktarları ile sınırlandırılabilir. Ciddi doku travmasında pıhtılaşma 15 saniye gibi kısa bir sürede oluşabilir. İntrensek yol ise daha yavaş gelişir; pıhtılaşmanın oluşması için 1-6 dakikaya gereksinim vardır.

Normal Damar Sisteminde Pıhtılaşmanın Önlenmesi, İntravasküler Antikoagülanlar

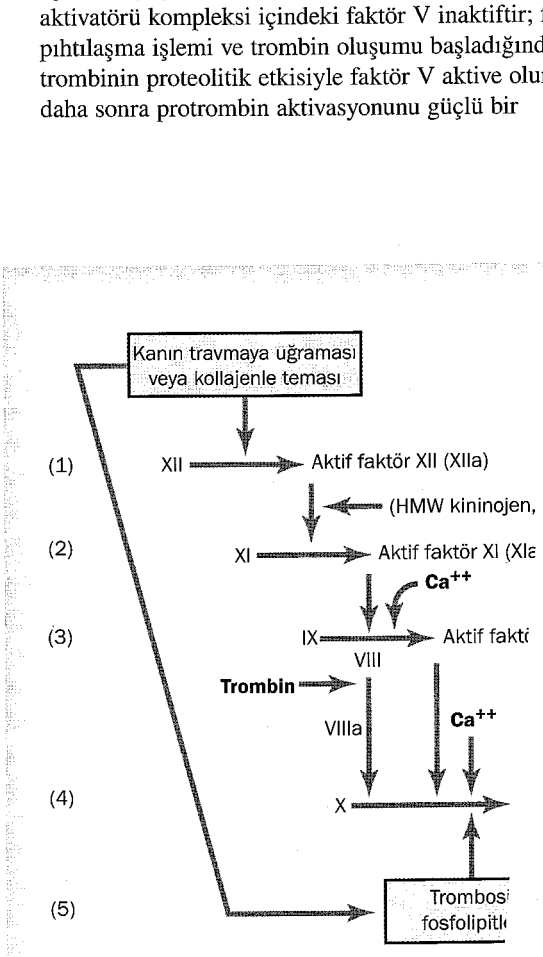
Endotel Yüzeyi Faktörleri. Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler olasılıkla (1) endotelin *düzgünlüğü*: intrensek pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu önler; (2) *glikokaliks* tabakası: endotel hücrelerinin yüzeyine adsorbe olan mukopolisakkarit tabaka, pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktivasyonunu engeller; ve (3) endotel membranına bağlı bir protein olan *trombomodulin*: trombini bağlar. Trombomodulin ile trombinin bağlanması pıhtılaşmayı yalnızca trombini ortamdan uzaklaştırmak suretiyle önlemez, fakat trombomodulin-trombin kompleksi bir plazma proteini olan *protein C*'yi de aktive eder ve protein C, faktör V ve VIII'i *inaktive etmek* yoluyla antikoagülan etkinlik gösterir.

Endotel duvarı hasarlandığında, hem düzgünlüğünü ve hem de glikokaliks-trombomodulin tabakasını kaybeder; bunun sonucunda faktör XII ve trombositler aktive olarak pıhtılaşmanın intrensek yolu başlatılmış olur. Eğer faktör XII ve trombositler endotel altındaki kollajenle temas ederse, aktivasyon daha da güçlü olur.

Fibrinin Antitrombin Etkinliği ve Antitrombin III. Kanın kendi içindeki en önemli *antikoagülanlar*, trombini kandan uzaklaştıranlardır. Bunların arasında en güçlü etkinlik gösterenler: (1) pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan *fibrin iplikçikleri* ve (2) *antitrombin III* veya *antitrombin-heparin kofaktörü* de denilen bir alfa-globulindir.

Pıhtı oluşumu sırasında, protrombinden meydana gelen trombinin yaklaşık %85-90'ı oluşan fibrin iplikçiklerine adsorbe olur. Bu olay, trombinin geriye kalan kana yayılmasını önler ve böylece pıhtının geniş alanlara yayılmasını engeller.

2. *Faktör X'un aktivasyonu-Faktör VII ve doku faktörünün rolü.* Doku faktörünün lipoprotein kompleksi koagülasyon faktörü VII ile kompleks oluşturur ve kalsiyum iyonları varlığında faktör X üzerine enzimatik etki göstererek *aktif faktör X'u (Xa)* oluşturur.
3. *Aktif faktör X'un protrombin oluşumu üzerine etkisi-Faktör V'in rolü.* Aktif faktör X hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipitleriyle ya da trombositlerden serbestlenen fosfolipitlerle birlikte faktör V ile birleşerek *protrombin aktivatörü* denen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde, kalsiyum iyonlarının (Ca^{++}) varlığında, bu protrombini trombine parçalar ve pıhtılaşma işlemi daha önce açıklandığı gibi devam eder. Başlangıçta, protrombin aktivatörü kompleksi içindeki faktör V inaktiftir; fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu başladığında, trombinin proteolitik etkisiyle faktör V aktive olur. Bu daha sonra protrombin aktivasyonunu güçlü bir



Fibrin iplikçiklerine adsorbe olmayan tron
antitrombin III ile birleşir. Antitrombin III ise,
nin fibrinojen üzerine olan etkisini bloke eder ve
ki 12-20 dakika içinde de trombinin kendisini i
eder.

Heparin. Diğer güçlü bir antikoagülan da hepa
Normalde kandaki konsantrasyonu düşük olduğu
yalnızca sınırlı fizyolojik koşullarda önemli antik
lan etkinlik gösterir. Diğer yandan, klinikte bir farı
lojik ajan olarak damar içi pıhtılaşmayı önlemed
daha yüksek konsantrasyonları yaygın şekilde kulla

Heparin molekülü yüksek negatif yüklü konjug
polisakkarittir. Tek başına antikoagülan etkinliği ço
ya da hiç yoktur, fakat antitrombin III ile birleştiğ
antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma etkinl
yüz kattan bin kata kadar artırmak suretiyle antikoa
lan etki gösterir. Bu nedenle, ortamda fazla mikta
heparin bulunduğunda, dolaşımdaki serbest tromb
antitrombin III ile uzaklaştırılması çok hızlı olur.

Heparin-antitrombin III kompleksi trombinin ya
sıra diğer bazı aktif pıhtılaşma faktörlerini de ortamd
uzaklaştırarak antikoagülan aktiviteyi artırır. Bu fakt
ler aktif XII, XI, IX ve X'dır.

Heparin vücutta birçok farklı hücrelerde üretilir, f
kat özellikle büyük miktarlarda heparin tüm vücutta p
rikapiller bağ dokusuna yerleşmiş olan bazofilik *ma*
hücreleri tarafından yapılır. Bu hücreler tarafından sü
rekli olarak salgılanan az miktarda heparin dolaşım sis
temine geçer. Ayrıca, fonksiyonel olarak mast hücreleri
ne benzer olan kanın *bazofil hücreleri* de küçük miktar
larda heparini plazmaya serbestlerler.

Mast hücreleri akciğer kapillerlerini çevreleyen do-
kuda bol miktarda ve daha az olarak da karaciğer kapil-
lerlerinde bulunurlar. Bu alanlarda neden çok miktarda
heparine gereksinim olduğunu anlamak zor değildir;
yavaş akan venöz kanda oluşan pek çok embolik pıhtı-
lar akciğer ve karaciğer kapillerlerine ulaşır ve buralar-
da yeterli miktarda heparinin varlığı pıhtıların daha faz-
la büyümesini önler.

Kan Pıhtısının Erimesi-Plazmin

Plazma proteinleri *plazminojen* (veya *profibrinolizin*) adı verilen bir öglobulin içerirler ve bu protein aktive olduğunda *plazmin* (veya *fibrinolizin*) denen bir maddeye dönüşür. Plazmin, pankreas salgısının en önemli proteolitik sindirim enzimi olan tripsine yapıca benzer. Bu enzim, fibrin iplikçiklerinin yanısıra çevre kanda bulunan fibrinojen, faktör V, faktör VIII, protrombin ve faktör XII gibi maddeleri de sindirir. Bu nedenle, kan pıhtısı içinde plazmin oluştuğunda, pıhtının erimesine ve pıhtılaşma faktörlerinin çoğunun haraplanmasına neden olur ve hatta bazen kanın hipokoagülabilitesine yol açar.

Plazminojenin Aktive Olmasıyla Plazmin Oluşumu: Pıhtı Erimesi. Bir pıhtı oluştuğunda, çok miktarda plazmino-

n de diğer plazma proteinleri il
tutulur, fakat aktive olana kad
da pıhtıyı eritmez. Yaralanan
teli çok yavaş olarak *doku plaz*
) adı verilen güçlü bir aktivatör
pıhtı kanamayı durdurduktan b
ojeni plazmine çevirir ve pı
çekte, kan akımının pıhtılarla
ük kan damarları bu mekanizı
nedenle, plazmin sisteminin öz
başka türlü temizlenmesi n
de sonunda milyonlarca küçük
cak olan küçük pıhtıları uzakl

nda Aşırı Kanamaya
en Olan Durumlar

kanama birçok kan pıhtılaşma
birinin eksikliği sonucu ort
raştırmalara konu olan üç öz
ada tartışılacaktır. Bunlar: (1
bağlı kanama, (2) hemofili ve
osit eksikliği)'dir.

mini Eksikliğine Bağlı P
VII, Faktör IX ve Faktö

dışında, kan pıhtılaşma fakt
e yapılır. Bu nedenle, karac
kut sarı atrofi gibi hastalıkl
azen o kadar baskılayabilirl
a eğilimi ortaya çıkar.
iğerde pıhtılaşma faktörleri
iğer bir neden de K vitami
rotrombin, faktör VII, fakt
gibi beş önemli pıhtılaşma
reklidir. K vitamini yokluğ
erinin yetersizliği ciddi k
.
nini barsak kanalında bak
ak sentezlenir. Bu nedenle,
nüz gelişmemiş olan yeni d
nin diyetteki eksikliğine b
nlarda çok nadir görülür. K
ve normalde yağlarla birlik
gastrointestinal hastalıkla
lıkla gastrointestinal kan
nası sonucu görülür.
ni eksikliğinin en sık ned
ının tıkanması veya kar
araciğerin safrayı gastroi
asıdır. Safranın yetersiz
limini bozar ve bu yolla
skılanmış olur. Böylece k
K vitamininin yetersiz
ücrelerindeki hasara bağ
r faktörlerin yapımı azal

an kişilere veya safra yolları tıka-
işim öncesi hastalara K vitamini
K vitamini eksikliği olan kişiye
at önce K vitamini verilirse ve
kim hücrelerinin en az yarısı nor-
orsa, pıhtılaşma faktörleri operas-
namayı önlemeye yetecek düzey-

nızca erkeklerde görülen bir kana-
ların %85'i *faktör VIII eksikliğine*
ağlıdır. Hemofilinin bu tipine *hemo-*
emofili adı verilir. ABD'de 10.000
sik hemofili vardır. Hemofili hasta-
nde faktör IX eksikliğine bağlı ka-
ir. Her iki faktör de dişi kromozom-
gösterir. Bu nedenle, kadınlarda iki
en az biri uygun genleri taşıyaca-
örülmez. Bununla birlikte kadınlar
olabilirler; erkek çocuklarının yarısı-
çocuklarının yarısına da taşıyıcılık

zliğin özelliğine bağlı olarak hemo-
şik derecelerde görülür. Kanama ge-
bağlıdır, fakat ağır ve uzamış kana-
lecek travma derecesi o kadar hafif-
fark edilemez. Bir diş çekimi sonrası
a sürebilir.

birimden oluşmuştur: Molekül ağır-
çülen büyük birim ve molekül ağırlı-
000 olan küçük birim. Küçük birim
rensek yolunda çok önemlidir ve fak-
arçasının eksikliği klasik hemofiliye
özellikler taşıyan diğer bir kanama
n Willebrand hastalığı büyük birimin
lır.
filili bir kişide ağır ve uzamış kanama
ek anlamda etkin olan tek tedavi saflaş-
III enjeksiyonudur. Faktör VIII çok pa-
ca insan kanından ve çok az miktarlar-
iğinden bulunması kısıtlıdır.

eni

, dolaşım sisteminde çok az sayıda
masıdır. Trombositopenili kişilerde de
bi kanama eğilimi vardır. Fakat kanama
ofilidekinin aksine pek çok küçük venül
en olur. Sonuçta tüm vücut dokularında
hemorajiler oluşur. Bu kişilerin cildin-
sayıda küçük morumsu lekeler nede-
niyle hastalığa *trombositopenik purpura* adı verilir. Daha önce belirtildiği gibi, trombositler kapillerler ve diğer küçük damarlardaki ufak yırtıkların tamirinde önemli rol oynarlar.

Trombosit sayısı mikrolitrede 50.000'in altına düşmedikçe kanama görülmez. Trombositlerin normal değerleri 150.000-300.000/μL arasındadır. Mikrolitrede 10.000'in altındaki düzeyler genellikle ölümcüldür.

Kanda özgül trombosit sayımları yapılmadan bile trombositopeninin varlığı, kan pıhtısının retrakte olup olmadığına bakılarak tahmin edilebilir. Çünkü daha önce de belirtildiği gibi, pıhtı retraksiyonu normalde pıhtının fibrin ağında bulunan çok sayıdaki trombositlerden salınan birçok ek koagülasyon faktörlerine bağlıdır.

Trombositopenili kişilerin çoğunda *idiyopatik trombositopeni* denilen nedeni bilinmeyen bir hastalık vardır. Bu hastaların çoğunda bilinmeyen nedenlerle trombositlere karşı gelişen ve onları haraplayan özgül antikorlar saptanmıştır. Bu antikorlar bazen başka kişilerden transfüzyon sonucu ortaya çıkmakla birlikte, genellikle bilinmeyen bir nedenle kişinin kendi trombositlerine karşı otoimmunite oluşmasına bağlı olarak gelişir. Trombositopenili hastalara çok miktarda *trombosit içeren taze tam kan transfüzyonu kanamayı* 1-4 gün için durdurabilir. *Splenektomi* de genellikle oldukça yararlı ve hatta bazen tamamen tedavi edicidir, çünkü dalak çok miktarda trombositi ve özellikle hasarlanmış olanları kandan uzaklaştırır.

İnsanda Tromboembolik Durumlar

Trombüs ve Emboli. Bir kan damarında oluşan anormal pıhtıya *trombüs* denir. Pıhtı bir kez oluştuktan sonra, pıhtının yanından geçen sürekli kan akımı pıhtıyı yerinden koparıp kan akımıyla birlikte sürükleme eğilimindedir; böyle serbest dolaşan pıhtılara *emboli* denir. Emboli genellikle dolaşım sisteminin dar bir noktasına gelinceye kadar dolaşımı durdurmaz. Bu nedenle, büyük arterlerden veya sol kalpten kaynaklanan emboli beyin, böbrekler veya başka bir bölgedeki daha küçük sistemik arterler ve arteriyolleri tıkar. Venöz sistemden ve sağ kalpten kaynaklanan emboli ise akciğer damarlarına doğru sürüklenerek pulmoner arter embolizmine yol açar.

Tromboembolik Durumların Nedenleri. İnsanlarda tromboembolik olaylar genellikle iki nedene bağlıdır: (1) *Damar endotel yüzeyinin düzgünlüğünün bozulması* - arteriyoskleroz, enfeksiyon veya travmaya bağlı- pıhtılaşma işlemini başlatır. (2) Kanın *damarlarda akışının çok yavaşlaması* da trombin ve diğer prokoagülanların sürekli yapımına bağlı olarak pıhtılaşmaya neden olur.

Damar İçi Pıhtıların Tedavisinde t-PA Kullanımı. Genetik mühendisliğiyle elde edilmiş t-PA mevcuttur. t-PA (doku plazminojen aktivatörü) bir kateter aracılığıyla tromboze bölgeye doğrudan verildiğinde plazminojenin plazmine dönüşümünü aktive eder ve plazmin de damar içi pıhtıyı eritir. Örneğin, bir koroner arterdeki trombotik tıkanmanın ilk bir saati içinde kullanılırsa kalp ciddi hasardan korunmuş olur.

Femoral Venöz Tromboz ve Yaygın Pulmoner Emboli

Vücutta herhangi bir damarda pıhtılaşma, hemen daima kan akımının saatlerce bloke olmasıyla meydana geldiğinden, yatağa bağımlı hastalarda hareketsizlik ve buna ek olarak dizlerin altına yastık konularak yükseltilmesi bir veya daha fazla bacak venasında staz sonucu sıklıkla damar içi pıhtılaşmaya yol açar. Daha sonra pıhtı başlıca yavaş kan akımı yönünde, bazen tüm bacak venleri boyunca büyüyerek, hatta ilyak vene ve vena kava inferiyora kadar ulaşabilir. Sonra, her 10 vakadan birinde pıhtının büyük bir parçası damar çeperine tutunduğu yerden koparak, venöz kan içinde serbestçe hareket eder ve sağ kalbe ve oradan da pulmoner arterlere taşınarak pulmoner arterlerin masif tıkanmasına neden olur. Bu olaya *masif pulmoner embolizm* adı verilir. Eğer pıhtı her iki pulmoner arteri tıkayacak kadar büyükse hemen ölüm görülür. Eğer yalnızca bir pulmoner arter veya daha küçük bir dal tıkanırsa ölüm görülmeyebilir ya da pıhtı pulmoner damarlarda giderek büyür ve birkaç saat ya da birkaç gün sonra ölüme yol açabilir. Fakat yine t-PA tedavisi yaşam kurtarıcı olabilir.

Yaygın Damariçi Pıhtılaşma

Bazen pıhtılaşma mekanizması dolaşımın geniş alanlarında aktive olarak *yaygın damar içi pıhtılaşması* denen duruma yol açar. Bu durum sıklıkla, vücutta büyük miktarda travmaya uğramış veya ölü dokulardan yüksek düzeyde doku faktörünün kana serbestlenmesi sonucu gelişir. Genellikle pıhtılar küçük fakat çok sayıdadır ve küçük periferik kan damarlarının büyük çoğunluğunu tıkarlar. Bu durum özellikle septisemik şokta, dolaşımdaki bakterilerin veya bakteri toksinlerinin -başlıca endotoksinlerin- pıhtılaşma mekanizmalarını aktive etmeleri nedeniyle gelişir. Küçük periferik damarların tıkanması dokulara oksijen ve diğer besin maddelerinin taşınmasını büyük ölçüde azaltır ve bu durum şok tablosunu daha da ağırlaştırır. *Septisemik şokun* %85 veya daha yüksek oranlarda öldürücü olmasının nedenlerinden biri de budur.

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının ilginç bir özelliği, hastanın sıklıkla kanamaya başlamasıdır. Bunun nedeni, çok miktarda pıhtılaşma faktörlerinin yaygın pıhtılaşma ile ortamdan uzaklaştırılması ve kalan kanın normal hemostazını sağlamak için çok az miktarda prokoagülan maddenin ortamda kalmasıdır.

Klinik Kullanımda Antikoagülanlar

Bazı tromboembolik durumlarda koagülasyon işleminin geciktirilmesi istenir. Bu amaçla çeşitli antikoagülanlar geliştirilmiştir. Bunların içinde klinikte en çok kullanılanlar *heparin* ve *kumarinlerdir*.

İntravenöz Antikoagülan Olarak Heparin

Piyasada bulunan heparin birkaç farklı hayvan dokusundan elde edilmiş ve oldukça saf bir formda hazırlanmıştır. Kilogram başına 0,5-1 miligram gibi düşük dozların enjeksiyonu normalde yaklaşık 6 dakika olan pıhtılaşma zamanını 30 dakika veya üzerine çıkarır. Pıhtılaşma zamanındaki bu değişiklik aniden ortaya çıkar ve bu sayede tromboembolik durumun ortaya çıkmasını hızla önler ya da gelişimini yavaşlatır.

Heparin etkisi yaklaşık 1,5-4 saat sürer. Enjekte edilen heparin kanda *heparinaz* enzimi tarafından parçalanır.

Antikoagülan Olarak Kumarinler

Bir kumarin, örneğin *warfarin* hastaya verildiğinde, tümü karaciğerde yapılan protrombin, faktör VII, IX ve X düzeyleri düşmeye başlar ki bu olay, warfarinin bu bileşiklerin karaciğerde yapımı üzerine güçlü baskılayıcı etkisinin olduğunu göstermektedir. Warfarin bu etkisini, protrombin ve diğer üç pıhtılaşma faktörünün yapımı sırasındaki enzimatik reaksiyonlarda aktif bölgeler için K vitamini ile yarışarak ve böylece K vitamininin etkinliğini önleyerek gösterir.

Etkin dozda warfarin uygulandığında, kanın pıhtılaşma aktivitesi 12 saatin sonunda normalin %50'sine ve 24 saatin sonunda %20'sine düşer. Diğer bir deyişle, pıhtılaşma işlemi hemen bloke olmaz, çünkü plazmada halen bulunan protrombin ve diğer faktörlerin tüketilmesi için zamana gereksinim vardır. Kumarin tedavisi kesildikten 1-3 gün sonra pıhtılaşma normale döner.

Kanın Vücut Dışında Pıhtılaşmasının Önlenmesi

Vücut dışına alınan ve cam bir tüpte bekletilen kanın yaklaşık 6 dakikada pıhtılaşmasına karşın, silikonize kaplarda tutulan kan 1 saat ya da daha uzun bir süre pıhtılaşmaz. Bu gecikmenin nedeni, *silikonize yüzeylerin*, intrensek pıhtılaşma mekanizmasını başlatmada önemli rol oynayan trombositler ve faktör XII'nin temasla oluşan aktivasyonunu önlemesidir. Diğer yandan normal

cam tüplerde temas sonucu aktivasyon nedeniyle hızla pıhtı oluşumu gözlenir.

Heparin vücut dışında da kanın pıhtılaşmasını önlemede kullanılabilir. Özellikle, kanın kalp-akciğer makinasından veya yapay böbrekten geçip tekrar kişiye dönmesi gereken tüm cerrahi işlemlerde heparin kullanılır.

Kanda *kalsiyum iyon konsantrasyonunu düşüren çeşitli maddeler de vücut dışında* kanın pıhtılaşmasını önlemek için kullanılabilir. Örneğin, çok az miktarda çözünür *oksalat* bileşiklerinin kan örneğine karıştırılması plazmada kalsiyum oksalatın presipitasyonuna ve kalsiyum iyonu düzeylerinin pıhtılaşmayı bloke edecek kadar düşmesine yol açar.

Kan kalsiyumunu deiyonize eden herhangi bir madde pıhtılaşmayı engelleyecektir. Negatif yüklü *sitrat iyonu* bu amaç için özellikle çok değerlidir ve kan ile genellikle *sodyum, amonyum veya potasyum* sitrat şeklinde birleşir. *Sitrat iyonları* kanda kalsiyum iyonları ile birleşerek iyonize olmayan kalsiyum bileşikleri oluştururlar ve *iyonize* kalsiyum azlığı pıhtılaşmayı engeller. Sitrat antikoagülanların oksalat antikoagülanlardan önemli bir üstünlüğü oksalatın vücuda toksik olmasına karşın bir miktar sitratın intravenöz olarak enjekte edilebilmesidir. Enjeksiyondan sonra sitrat iyonları birkaç dakika içinde karaciğer tarafından kandan uzaklaştırılarak glikoza polimerize olur veya enerji için doğrudan metabolize olurlar. Bu nedenle, sitratla pıhtılaşması durdurulmuş 500 ml kan birkaç dakika içinde herhangi bir soruna yol açmaksızın alıcıya enjekte edilebilir. Eğer karaciğerde bir hasar varsa ya da büyük miktarda sitratlı kan veya plazma çok hızlı (bir dakika içinde) olarak verilirse, sitrat iyonları yeteri kadar hızlı uzaklaştırılamayabilir ve sitrat kan kalsiyum düzeyini büyük ölçüde azaltarak tetaniye ve konvülsiyon sonucu ölüme yol açabilir.

Kan Pıhtılaşma Testleri

Kanama Zamanı

Keskin bir aletle parmak ucu veya kulak memesi delindiğinde genellikle kanama 1-6 dakikada sonlanır. Kanama zamanı büyük ölçüde kesinin derinliğine ve test anında parmaktaki hipereminin derecesine bağlıdır. Çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği kanama zamanını uzatabilir, fakat özellikle trombositlerin eksikliğine bağlı olarak kanama zamanı uzar.

Pıhtılaşma Zamanı

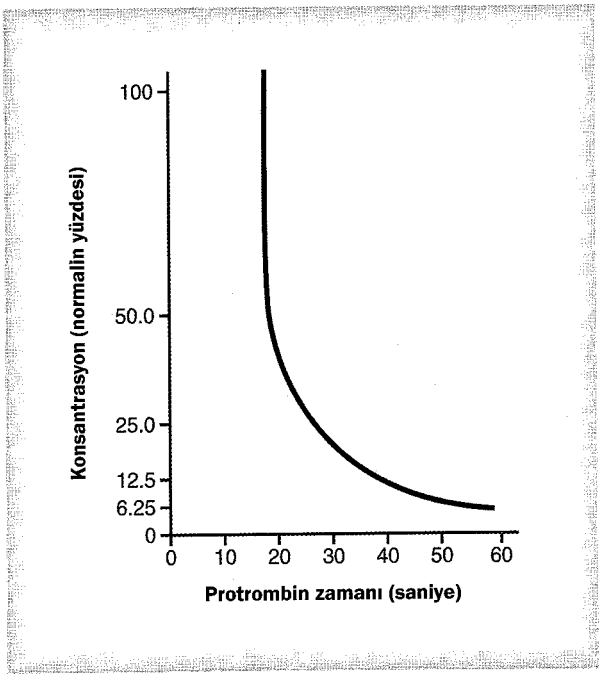
Pıhtılaşma zamanının saptanması için birçok yöntemler geliştirilmiştir. En sık kullanılan yöntem kanı kimyasal olarak temiz bir cam tüpe koyarak pıhtılaşıncaya kadar 30 saniyede bir eğmektir. Bu yöntemle normal pıhtılaşma zamanı yaklaşık 6-10 dakika olarak saptanır. Pıhtılaşma zamanını daha kesin olarak belirleyebilmek için birden fazla tüpün kullanıldığı yöntemler de vardır.

Ne yazık ki, pıhtılaşma zamanı ölçüm metoduna bağlı olarak değişir, bu nedenle birçok klinikte artık kullanılmamaktadır. Bunun yerine, karmaşık kimyasal yöntemler kullanarak pıhtılaşma faktörlerinin bizzat kendilerinin ölçümleri yapılmaktadır.

Protrombin Zamanı

Protrombin zamanı kandaki toplam protrombin miktarının bir göstergesidir. Şekil 36-5 protrombin konsantrasyonu ile protrombin zamanı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Protrombin zamanının tayini için aşağıdaki işlemler yapılır:

Hastadan alınan kan hemen oksalatlanarak protrombinin trombine dönüşmesi engellenir. Daha sonra, büyük miktarda kalsiyum iyonu ve doku faktörü aniden oksalatlı kanla karıştırılır. Kalsiyum, oksalatın etkisini bloke eder ve doku faktörü de ekstrensek yolla protrombinden trombin oluşmasını aktive eder. Pıhtılaşmanın olması için gereken zamana *protrombin zamanı* denir çünkü *zamanın kısalığı* protrombin konsantrasyonu ile belirlenmektedir. Normal protrombin zamanı yaklaşık 12 saniye kadardır. Her laboratuvarda, Şekil 36-5'de olduğu gibi, protrombin konsantrasyonu ile protrombin zamanı arasındaki ilişkiyi gösteren bir eğri kullanılan yönteme göre çizilerek protrombinin kandaki miktarı saptanır.



ŞEKİL 36-5

Kanda protrombin konsantrasyonunun "protrombin zamanı" ile ilişkisi.

Vücuttaki diğer pıhtılaşma faktörlerinin miktarlarını saptamak için de buna benzer testler geliştirilmiştir. Bu testlerin herbirinde, *tayini yapılan faktöre* ek olarak kalsiyum iyonları ve diğer faktörler de oksalatlı kana aynı anda eklenir ve protrombin zamanı tayinindekine benzer şekilde koagülasyon zamanı saptanır. Eğer ölçülen faktörün eksikliği varsa zaman belirgin olarak uzar. Bu süre de, çalışılan faktörün konsantrasyonunu ölçmede kullanılabilmektedir.

Kaynaklar

Brass LF: Thrombin and platelet activation. Chest 124(3 Suppl):18S, 2003.

Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K: Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 109(12 Suppl 1):I4, 2004.

Dorsam RT, Kunapuli SP: Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. J Clin Invest 113:340, 2004.

Fisher M, Brott TG: Emerging therapies for acute ischemic stroke: new therapies on trial. Stroke 34:359, 2003.

Geddis AE, Kaushansky K: Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. Curr Opin Pediatr 16:15, 2004.

Kahn SR, Ginsberg JS: Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med 164:17, 2004.

Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, Key NS: Measurement of bleeding severity: a critical review. Transfusion 44:605, 2004.

Levi M: Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 124:567, 2004.

Lindsberg PJ, Kaste M: Thrombolysis for acute stroke Curr Opin Neurol 16:73, 2003.

Moake JL: Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 347:589, 2002.

Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA: Current concepts of hemostasis: implications for therapy. Anesthesiology 100:722, 2004.

Saenko EL, Ananyeva NM, Shima M, et al: The future of recombinant coagulation factors. J Thromb Haemost 1:922, 2003.

Solum NO: Procoagulant expression in platelets and defects leading to clinical disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:2841, 1999.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 327:974, 2003.

Tsai HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Am Soc Nephrol 14:1072, 2003.

Tsai HM: Platelet activation and the formation of the platelet plug: deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:388, 2003.

VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK: Gene therapy for the hemophilias. J Thromb Haemost 1:1550, 2003.

Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al: Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. Ann Intern Med 140:112, 2004.

White RH, Ginsberg JS: Low-molecular-weight heparins: are they all the same? Br J Haematol 121:12, 2003.

Solunum

37. Akciğer Ventilasyonu

38. Pulmoner Dolaşım, Pulmoner Ödem, Plevra Sıvısı

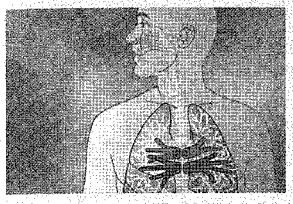
39. Gaz Değişiminin Fiziksel İlkeleri; Solunum Zarlarında Oksijen ve Karbon Dioksit Difüzyonu

40. Kanda ve Vücut Sıvılarında Oksijen ve Karbon Dioksitin Taşınması

41. Solunumun Düzenlenmesi

42. Solunum Yetersizliği–Fizyopatolojisi, Tanısı, Oksijen Tedavisi

Akciğer Ventilasyonu



Solunumun amacı, dokulara oksijen sağlamak ve karbon dioksidi uzaklaştırmaktır. Bu amacı gerçekleştirirken solunum, dört ana işlev yürütür: (1) havanın atmosfer ve akciğer alveolleri arasında içe ve dışa akımı, *akciğer ventilasyonu*; (2) alveoller ile kan arasında *oksijen ve karbon dioksidin difüzyonu*; (3) gerekli oksijeni hücrelere taşımak ve oluşan karbon dioksidi hücrelerden uzaklaştırmak üzere *kanda ve vücut sıvılarında oksijen ve karbon dioksit taşınması* ve (4) *ventilasyonun* ve *solunumun diğer yönlerinin regülasyonu*. Bu bölüm akciğer ventilasyonunun irdelenmesiyle ilgilidir; bunu takip eden beş bölüm diğer solunum fonksiyonları ve özel solunum problemlerinin fizyolojisiyle ilgili konuları kapsayacaktır.

Akciğer Ventilasyonunun Mekaniği

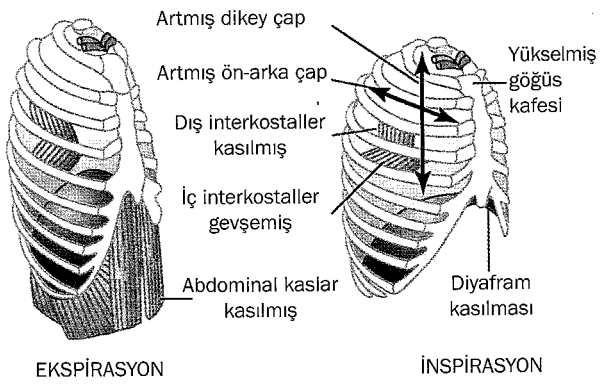
Akciğerleri Genişleten ve Daraltan Kaslar

Akciğerler, (1) göğüs boşluğunu dikine olarak uzatan veya kısaltan diyaframın aşağı ve yukarı hareketiyle ve (2) göğüs boşluğunun ön-arka çapını artıran ve azaltan kaburgaların yukarı ve aşağı hareketi ile olmak üzere iki yolla genişleyebilir ve daralabilirler. Şekil 37-1 bu iki mekanizmayı göstermektedir.

Normal sakin solunum, yukarıda belirtilen iki mekanizmadan tamamen birincisiyle yani diyaframın hareketi ile gerçekleşmektedir. İnspirasyon sırasında, diyaframın kasılması akciğerlerin alt bölümlerini aşağıya doğru çeker. Bunu takip eden ekspirasyonda, diyafram gevşer; akciğerlerin göğüs çeperinin ve karın dokularının *elastik "gerikaçma"* yetenekleri akciğerleri sıkıştırır. Ancak, şiddetli solunum sırasında elastik kuvvetler gerekli hızda ekspirasyon meydana getirecek güçte değildir. Bunun için gerekli fazladan güç, esas olarak *karın kaslarının* kasılmasıyla karın organlarının diyaframı alttan yukarı doğru itmesiyle elde edilir.

Akciğerleri genişleten ikinci mekanizma göğüs kafesinin yukarı doğru kaldırılmasıdır. Şekil 37-1'in sol tarafında görüldüğü gibi, kaburgalar doğal istirahat durumunda sternumu geriye omurgaya yaklaştıracak şekilde aşağı doğru eğimlidirler. Göğüs kafesi yükseldiği zaman kaburgalar, sternumu omurgadan öne doğru uzaklaştıracak şekilde düzleşirler. Böylece maksimal inspirasyonda göğüs kafesinin arkadan öne doğru çapı ekspirasyondaki çapının %20'si kadar artar. Bu yüzden göğüs kafesini yükselten kaslar inspirasyon kasları; aşağı çeken kaslar da ekspirasyon kasları olarak sınıflandırılırlar. Göğüs kafesini yükselten en önemli kaslar, *dış interkostal* kaslardır. Fakat aynı zamanda (1) sternumu yukarı doğru kaldıran *sternokleidomastoid* kaslar, (2) kaburgaların çoğunu yukarı kaldıran *m. serratus anterior ve* (3) ilk iki kaburgayı yukarı kaldıran *m. scaleni* de yardımcı kaslardır.

Ekspirasyon sırasında göğüs kafesini aşağı doğru çeken kaslar (1) alt kaburgaları aşağı doğru çekmede ve aynı zamanda diğer abdominal kaslarla birlikte karın için organlarını yukarıya, diyaframa doğru sıkıştırmada etkili *m. rectus abdominalis* ve (2) *iç interkostal kaslardır.*



ŞEKİL 37-1

Ekspirasyon ve inspirasyon sırasında göğüs kafesinin daralma ve genişleme mekanizmasında diyaframın kasılması, kaburgaların yükselmesi ve interkostal kasların fonksiyonları gösterilmiştir.

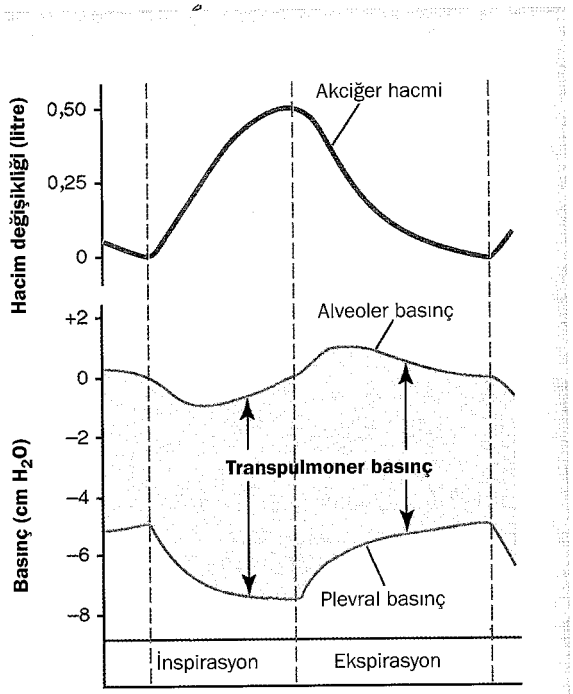
Şekil 37-1 aynı zamanda dış ve iç interkostal kasların inspirasyon ve ekspirasyon oluşumundaki etki mekanizmalarını göstermektedir. Solda görüldüğü gibi, ekspirasyonda, kaburgalar, arkadan öne aşağı doğru bir açı yapar ve dış interkostal kaslar öne ve aşağı doğru uzanırlar. Bu kaslar kasıldıklarında, üst kaburgaları, alt kaburgalara göre öne doğru çekerler. Bu hareket, kaburgaları bir kaldıraç gibi yukarı doğru yükselterek inspirasyona neden olur. İç interkostal kasların kaburgalar arasındaki açısı zıt yöndedir. Bu nedenle inspirasyondakinin tersine kaldıraç gibi kaburgaları aşağıya çekmek suretiyle ekspirasyon kasları olarak görev yaparlar.

Akciğerlerde Havanın İçe ve Dışa Hareketi—Buna Neden Olan Basınçlar

Akciğerler, şişmiş durumda kalmasını sağlayacak bir kuvvet olmadığı sürece, bir balon gibi kollabe olacak ve içindeki havayı tamamen trakea yoluyla dışarı boşaltacak elastik bir yapıdadır. Mediastende hilumundan asıldığı yer dışında akciğer ile göğüs kafesinin duvarı arasında hiçbir bağlantı da bulunmamaktadır. Bunun yerine, akciğerler göğüs boşluğunda hareketlerini kolaylaştıran ince bir *plevral sıvı* tabakası ile çevrelenmiş bir halde, tam anlamıyla göğüs boşluğunda yüzmektedirler. Üstelik, fazla sıvının devamlı lenfatik kanallara emilmesi, akciğer plevrasının viseral yüzü ve toraks boşluğunun paryetal plevra yüzü arasında hafif bir emme basıncı oluşturur. Bu yüzden, iki akciğer göğüs boşluğu genişledikçe ve daraldıkça kaygan bir ortamda serbestçe kayma dışında göğüs duvarında sanki yapıştırılmış gibi durmaktadır.

Plevral Basınç ve Solunum Hareketleri Sırasındaki Değişiklikleri

Plevral basınç, akciğer plevrası ve göğüs çeperi plevrası arasındaki dar alanda bulunan sıvı basıncıdır. Yukarıda belirtildiği gibi, bu basınç, normalde hafif emici yani



ŞEKİL 37-2

Normal solunum sırasında akciğer hacmi, alveoler basınç, plevral basınç ve transpulmoner basınçtaki değişiklikler.

hafif *negatif* bir basınçtır. İnsipirasyonun başlangıcında normal plevra basıncı - 5 cm su civarındadır ve bu basınç, akciğerlerin istirahat durumunda açık kalması için gerekli emme basıncını oluşturur. Daha sonra normal inspirasyon sırasında göğüs kafesinin genişlemesi, ortalama -7,5 cm su'ya kadar düşen daha negatif bir basınç yaratır ve gittikçe artan bir kuvvet ile akciğerlerin yüzeyini çeker.

Plevral basınç ve akciğer hacim değişiklikleri arasındaki bu ilişkiler Şekil 37-2'de gösterilmiştir. İnspirasyonda plevral basınç negativitesinin - 5'ten - 7,5'e artması ve üst kısımda akciğer hacminde 0,5 litre artış görülmektedir. Bunu takip eden ekspirasyon sırasında olaylar tamamen tersinedir.

Alveoler Basınç

Alveoler basınç, akciğer alveollerinin içindeki basınçtır. Glottisin açık olduğu ve akciğerlerden, içeri veya dışarı hiçbir hava akımının olmadığı durumda, solunum ağacının tüm bölgelerinde ve alveollere giden tüm yollardaki basınçlar, atmosfer basıncına eşittir ve 0 cm H_2O basıncı olarak değerlendirilir. İnspirasyonda havanın içe doğru akışını sağlamak üzere, alveollerdeki basınç atmosfer basıncından hafifçe daha düşük bir düzeye inmelidir. Şekil 37-2'deki ikinci koyu çizgi, alveoler basıncın normal inspirasyonda yaklaşık -1 cm su basıncına düştüğünü göstermektedir. Bu zayıf negatif basınç 2

saniyelik inspirasyon sırasında yaklaşık 0,5 litre havanın akciğerlere girmesi için yeterlidir.

Ekspirasyonda tam tersine değişiklikler meydana gelir. Alveoler basınç +1 cm su kadar yükselir ve bu basınç, inspirasyonda alınan 0,5 litre havayı, 2 ila 3 saniyelik ekspirasyon süresince akciğerlerden dışarıya atar.

Transpulmoner Basınç. Son olarak, Şekil 37-2'de alveoler ve plevral basınçlar arasındaki basınç farkı görülmektedir. Bu basınç farkına *transpulmoner basınç* adı verilir. Bu alveoller ve akciğerlerin dış yüzü arasındaki basınç farkıdır ve akciğerlerde *gerikaçma basıncı* olarak adlandırılan ve genişleyen her bölgede akciğerleri kollapsa yönlendiren elastik kuvvetlerin bir ölçüsüdür.

Akciğerlerin Kompliyansı

Transpulmoner basınçtaki her birim artışa karşı akciğerlerin genişleme derecesine *kompliyans* (*uyum*) adı verilir. Ortalama erişkin bir insanda, her iki akciğerde birden, normal toplam kompliyans yaklaşık 200 ml/cm su basıncıdır. Bu, transpulmoner basıncın 1 cm su artması ile akciğerlerin 10 - 20 saniye içinde 200 ml genişlemesi demektir.

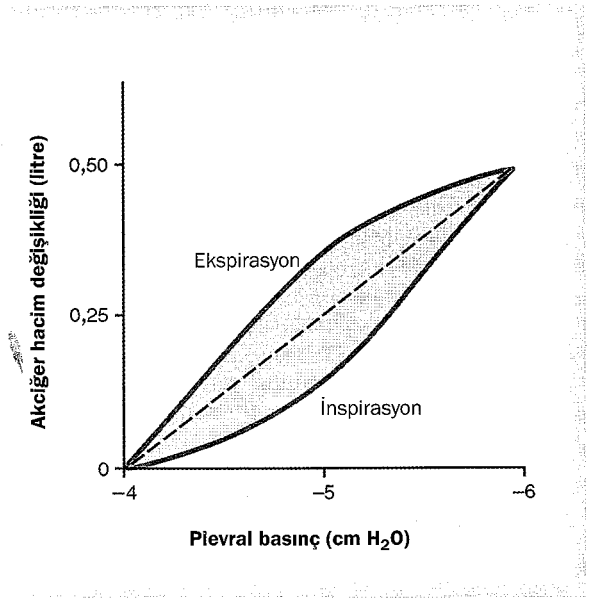
Akciğerlerin Kompliyans Çizelgesi. Şekil 37-3, transpulmoner basınç değişikliklerine karşı akciğerdeki hacim değişiklikleri ilişkisini gösteren bir şekildir. İnspirasyon ve ekspirasyon için ilişkinin farklı olduğu görülmektedir. Her eğri, transpulmoner basıncın küçük basamaklar halinde değiştirilip, akciğer hacminin sonraki aşamalar arasında sabit bir düzeye gelmesi beklenerek çizilmiştir. İki eğri, sırasıyla *inspirasyon kompliyans eğrisi* ve *ekspirasyon kompliyans eğrisi* olarak adlandırılır. Şeklin tamamı *akciğerlerin kompliyans çizelgesi* olarak belirtilir.

Kompliyans çizelgesinin özellikleri, akciğerlerin elastik kuvvetleriyle belirlenmektedir. Bu kuvvetler iki bölüme ayrılabilir: (1) bizzat *akciğer dokusunun elastik kuvvetleri* ve (2) *diğer akciğer hava boşluklarını ve alveol duvarlarının iç yüzeyini çevreleyen sıvının yüzey gerimi* ile oluşan elastik kuvvetler.

Akciğerlerin elastik kuvvetleri, esas olarak, akciğer parankimi içinde birlikte bulunduğu *elastin* ve *kollajen* lifleriyle sağlanır. Havası boşalmış akciğerlerde bu lifler, elastik olarak kasılmış ve yumak halini almıştır; daha sonra akciğerler genişlediği zaman açılır ve gerilirler. Böylece boyları uzar ve hatta daha fazla bir elastik kuvvet oluştururlar.

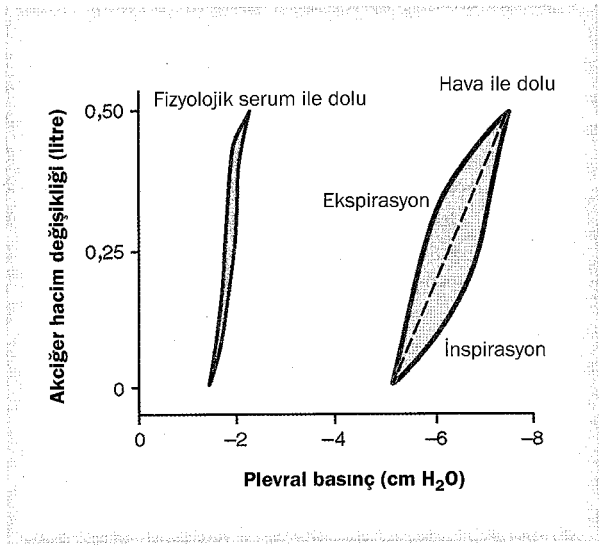
Yüzey gerimi ile oluşan elastik kuvvetler çok daha karmaşıktır. Yüzey geriminin önemi, hava ve fizyolojik serumla doldurulan akciğerlerin kompliyanslarının karşılaştırıldığı Şekil 37-4'te görülmektedir. Hava ile doldurulduğunda, alveoler sıvı tabakası ve alveollerdeki hava arasında bir arayüzey vardır. Akciğerin fizyolojik serumla doldurulması durumunda, hava-sıvı arayüzeyi söz konusu değildir; bu yüzden yüzey gerim etkisi bulunmamaktadır ve fizyolojik serumla dolu akciğerde sadece doku elastik kuvvetleri etkilidir.

Hava ile dolu akciğerleri genişletmek için gerekli transpulmoner basınçların fizyolojik serumla dolu akciğerleri genişletmek için gerekli basınçlardan yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu görülmektedir. Böylece, *hava*



ŞEKİL 37-3

Normal bir kişide kompliyans çizelgesi. Bu şekil sadece akciğerlerin kompliyansını göstermektedir.



ŞEKİL 37-4

Hava ve fizyolojik serumla dolu akciğerlerin kompliyans çizelgelerinin karşılaştırılması.

ile dolu akciğerlerde büzülmeye neden olan toplam akciğer elastikiyetinin 1/3'ünden doku elastik kuvvetlerinin; buna karşı 2/3'ünden alveollerdeki sıvı-hava yüzey gerim kuvvetlerinin sorumlu olduğu sonucu çıkarılabilir.

Ayrıca akciğerlerin sıvı-hava yüzey gerim elastik kuvvetleri, "*sürfaktan*" denilen bir maddenin alveoler sıvıda bulunmaması durumunda büyük ölçüde artar. Şimdi sürfaktan ve yüzey gerim kuvvetleri ile olan ilişkisini inceleyelim.

Sürfaktan, Yüzey Gerimi ve Alveollerin Kollapsı

Yüzey Geriminin Esası. Su, hava ile bir yüzey oluşturduğunda suyun yüzeyindeki moleküller birbirlerine karşı kuvvetli bir çekime sahiptirler. Bunun sonucu olarak, su yüzeyi her zaman büzülme eğilimindedir. Bu, yağmur damlalarını birarada tutan şeydir. Yani yağmur damlasının tüm yüzey çevresinde su moleküllerinden oluşan sıkı bir kontraktil zar bulunmaktadır. Şimdi bu prensiplerin aksini düşünelim ve alveollerin iç yüzeylerinde ne olduğunu görelim. Burada da su yüzeyi daima büzülmeye meyleder. Bu, havayı bronşlar yoluyla alveollerin dışına itmeye zorlar ve böyle olması durumunda alveollerin kollabe olmasına neden olur. Bunun net sonucu, akciğerlerin tamamında *yüzey gerim elastik kuvveti* denilen bir elastik kasılma kuvvetine neden olmasıdır.

Sürfaktan ve Yüzey Gerimi Üzerine Etkisi. Sürfaktan suyun yüzey gerimini önemli derecede azaltan yani *suda yüzeyaktif bir ajandır*. Alveollerin yüzey alanının yaklaşık %10'unu oluşturan ve *tip II alveoler epitel hücreler* denilen özel sürfaktan salgılayan epitel hücreleri tarafından salgılanır. Bu hücreler, içerdikleri lipit partiküllerini sürfaktan içinde alveollere salgılayan granüler hücrelerdir.

Sürfaktan, birçok fosfolipit, protein ve iyonlar içeren kompleks bir karışımdır. En önemli içerikleri fosfolipit *dipalmitoilfosfatidilkolin, sürfaktan apoproteinleri* ve *kalsiyum iyonlarıdır*. Daha az önemli birçok fosfolipit ile birlikte, dipalmitoilfosfatidilkolin, yüzey geriminin düşürülmesinden sorumludur. Bunu, alveoler yüzeyi çevreleyen sıvı içinde eşit şekilde dağılarak değil; bunun yerine molekülün bir kısmı erirken, diğer kısmı alveollerdeki suyun yüzeyi üzerine dağılarak gerçekleştirir. Bu yüzey, saf su yüzey geriminin 1/12 ila 1/2'sine sahiptir

Farklı oranda su içeren sıvıların yüzey gerim değeri birim olarak yaklaşık şu şekildedir; saf su için, 72 din/cm; alveolleri çevreleyen *ancak* sürfaktan içermeyen normal sıvı için 50 din/cm; normal miktarlarda sürfaktan içeren alveoler sıvı için 5-30 din/cm arasındadır.

Kapalı Alveollerde Yüzey Gerimi İle Oluşan Kollaps Basınç. Eğer akciğerlerin alveollerden dallanan hava yolları kapanırsa, alveollerdeki yüzey gerimi, alveollerin kollapsına neden olur. Bu da alveollerde havayı dışarıya doğru iten pozitif bir basınç yaratır. Bir alveolde bu şekilde oluşan basıncın miktarı aşağıda verilen formülle hesaplanabilir:

$$\text{Basınç} = \frac{2 \times \text{Yüzey gerimi}}{\text{Alveolün yarıçapı}}$$

Yaklaşık 100 mikrometre yarıçaplı ve *normal sürfaktan* ile kaplanmış ortalama boyutta bir alveol için, oluşan basınç 4 cm su basıncı (3 mm Hg) olarak hesaplanır. Eğer alveoller sürfaktan içermeyen saf su ile kaplı ise bu değer 18 cm su basıncı yani 4,5 kat daha yüksek olarak hesaplanacaktır. Böylece sürfaktanın alveoler yüzey gerimini düşürmede ve aynı zamanda solunum kaslarının akciğerleri genişlemiş halde tutmak için gerekli gücün azaltılmasında ne kadar önemli olduğu ortaya çıkar.

Yüzey Gerimi İle Oluşan Kollaps Basıncı Üzerine Alveol Büyüklüğünün Etkisi. Yukarıdaki formülden, alveollerde meydana gelen kollaps basıncının alveol yarı çapı ile *ters orantılı* olduğu görülmektedir. Bunun anlamı, alveoller küçüldükçe yüzey gerimi tarafından oluşturulan alveol basıncının büyüyeceğidir. Böylece, alveollerin normal yarı çapının yarısına sahip olması durumunda (100 yerine 50 mikrometre olduğunda) kollaps basıncı daha önce belirtilenin iki katı olacaktır. Bu durum, özellikle alveollerin çoğunun erişkin bir kişinin alveollerinin 1/4'ünden daha küçük yarıçapa sahip olduğu küçük prematüre bebeklerde önemlidir. Üstelik, normal olarak, sürfaktanın alveoller içine sekresyonu, gebeliğin 6. ve 7. aylarına gelinceye kadar, hatta bazı bebeklerde bundan daha sonra bile başlamaz. Bu nedenle, çoğu prematüre bebeklerin alveollerinde çok az veya hiç sürfaktan bulunmaz ve bu bebeklerin akciğerleri bazen normal erişkine göre altı ila sekiz kat daha fazla oranda kollaps eğilimi gösterir. Bu duruma *yenidoğanın sıkıntılı solunum sendromu* adı verilmektedir. Uygun biçimde, özellikle sürekli pozitif basınçlı solunum uygulanarak, dikkatle tedavi edilmezse ölümle sonuçlanır.

Akciğer Genişlemesi Üzerine Göğüs Kafesinin Etkisi

Şimdiye kadar, göğüs kafesini düşünmeksizin sadece akciğerlerin genişleyebilme yeteneğini tartıştık. Göğüs kafesi akciğerlerinkine benzer şekilde kendine özgü elastik ve visköz özelliklere sahiptir. Göğüste akciğerler bulunmasa bile göğüs kafesini genişletmek yine de bile kas kuvveti gerekecekti.

Göğüs Kafesi ve Akciğerlerin Birlikte Kompliyansı

Tüm solunum sisteminin kompliyansı (akciğerler ve göğüs kafesi birlikte) tamamen gevşemiş veya paralize bir kişinin akciğerlerinin genişlemesi sırasında ölçülür. Bunu yapmak için, akciğer basınç ve hacimleri kaydedilirken bir miktar hava akciğerlere gönderilir. Tüm solunum sistemini şişirmek için gerekli basınç aynı akciğerleri göğüs kafesinden çıkardıktan sonra şişirmek için gerekli basıncın hemen hemen iki katı kadardır. Bu yüzden akciğer-göğüs sisteminin birlikte kompliyansı tek başına akciğerlerinkinin yarısı kadardır. Tek başına akciğerler için 200 ml/cm ile karşılaştırıldığında, sistemin birlikte kompliyansı 110 ml/cm sudur. Üstelik akciğerler büyük hacimlere genişlediği veya çok düşük hacimlere büzül-

düğünde göğüs kafesinin kısıtlamaları aşırı derecede artar; bu sınırlara yaklaşıldığında akciğer-toraks sisteminin birlikte kompliyansı tek başına akciğerlerinkinin 1/5'ine kadar düşebilir.

Solunum "İş"i

Normal sakin solunumda tüm kas kasılmasının sadece inspirasyon sırasında oluştuğunu; buna karşın ekspirasyonun neredeyse tamamen akciğer ve göğüs kafesi yapılarının elastik gerikaçma yeteneği ile meydana gelen pasif bir olay olduğunu daha önceden belirtmiştik. Böylece, istirahat durumlarında solunum kasları normal olarak, ekspirasyonu değil, inspirasyonu gerçekleştirmek için "iş" yapar.

İnspirasyon işi 3 bölüme ayrılabilir: (1) *kompliyans işi* veya *elastik iş* olarak adlandırılan akciğer ve göğüsün elastik kuvvetlerine karşı akciğerleri genişletmek için gereken iş; (2) *doku direnci işi* olarak adlandırılan akciğer ve göğüs çeperi yapılarının viskozitesini yenmek için yapılan iş ve (3) *havayolu direnci işi* diye adlandırılan akciğerlere hava akışı sırasında hava yolu direncini yenmek için gerekli iş.

Solunum İçin Enerji Gereksinimi. Normal sakin solunum sırasında, vücut tarafından harcanan toplam enerjinin sadece %3-5'i akciğerlerde solunum olayları için kullanılmaktadır. Ancak, ağır egzersizde solunum için gerekli enerji miktarı, özellikle kişide herhangi bir düzeyde artmış havayolu direnci veya düşük akciğer kompliyansı söz konusu ise 50 kat kadar artabilir. Bu yüzden bir kişinin yapabileceği egzersizin şiddeti üzerinde en büyük kısıtlamalardan biri, kişinin tek başına solunum olayları için yeterli kas enerjisi sağlayabilme yeteneğidir.

Akciğer Hacim ve Kapasiteleri

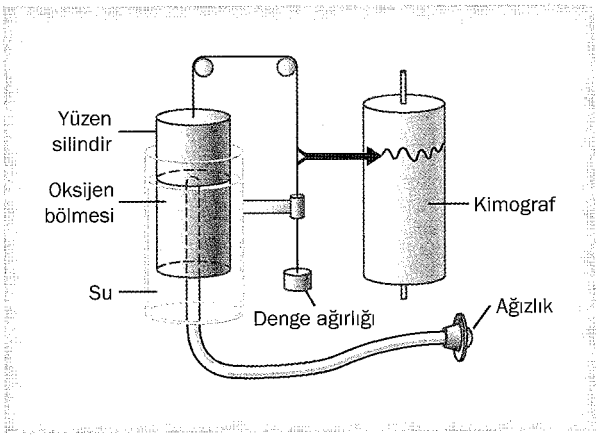
Akciğer Hacim Değişikliklerinin Kaydedilmesi—Spirometri

Akciğer ventilasyonunun incelenmesinde basit bir yöntem olan *spirometri* akciğerlere giren ve çıkan hava hacimlerinin kaydedilmesidir. Tipik basit bir spirometre Şekil 37-5'te gösterilmiştir. Bu, bir su kabının üzerine ters çevrilmiş ve bir ağırlık ile dengelenmiş bir silindirden oluşur. Silindirde solunum gazı, genellikle hava veya oksijen bulunur ve bir boru ağız ile gaz bölmesini birbirine bağlar. Kişi bu gaz bölmesinden soluk alır veya kamaraya soluk verirse silindir yükselir veya alçalır ve uygun hareketler bir kimograf üzerine kaydedilir.

Şekil 37-6, farklı solunum koşullarında akciğer hacim değişikliklerini belirten bir spirogramı göstermektedir. Akciğer ventilasyonundaki değişiklikleri kolayca tanımlayabilmek amacıyla akciğerlerdeki hava bu şekil üzerinde, *genç erişkin bir erkek* için aşağıda ortalama olarak belirtildiği şekilde, dört *hacim* ve dört *kapasiteye* ayrılmıştır.

Akciğer Hacimleri

Şekil 37-6'da solda, birbirine eklendikleri zaman, genişleyebilen akciğerlerin toplam hacmine eşitlenen dört akciğer hacmi belirtilmiştir. Bu hacimlerin herbirinin değeri şöyledir:



ŞEKİL 37-5

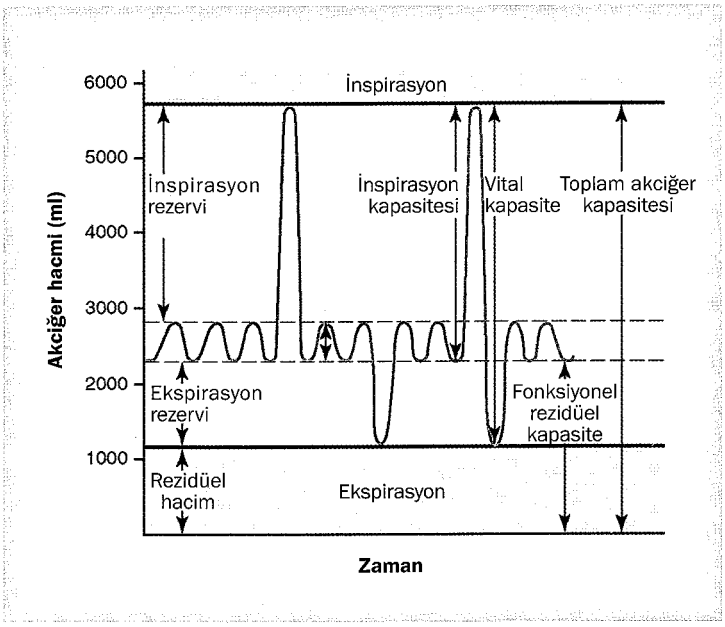
Spirometre.

1. *Soluk hacmi* (*tidal hacim*) her normal solunum hareketi ile akciğerlere alınan veya akciğerlerden çıkarılan hava hacmidir, miktarı erişkin erkeklerde ortalama 500 ml kadardır.
2. *İnspirasyon rezervi*, kişi tüm gücüyle bir inspirasyon yaptığında, normal soluk hacminin üzerine alınabilen fazladan soluk hacmidir; genel olarak aşağı yukarı 3000 ml'ye eşittir.
3. *Ekspirasyon rezervi*, normal bir ekspirasyon hareketinden sonra, zorlu bir ekspirasyonla çıkarılabilen en fazla hava hacmidir; bunun değeri normal olarak 1100 ml civarındadır.
4. *Rezidüel hacim*, en zorlu bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir; bu hacim ortalama olarak yaklaşık 1200 ml kadardır.

Akciğer Kapasiteleri

Solunum döngüsünde olayları tanımlarken, bazen yukarıdaki hacimlerin iki ya da daha fazlasının birlikte değerlendirilmesi gerekebilir. Böyle kombinasyonlar *akciğer kapasiteleri* olarak adlandırılır. Şekil 37-6'da sağda, aşağıda açıklanacak olan önemli akciğer kapasiteleri belirtilmiştir.

1. *İnspirasyon kapasitesi; soluk hacmi* ile *inpirasyon rezervinin* toplamına eşittir. Bu bir kişinin, normal ekspirasyon düzeyinden başlayarak, akciğerlerin en üst düzeyde gerilmesine kadar inspirasyonla alınabilen (yaklaşık 3500 ml) hava hacmidir.
2. *Fonksiyonel rezidüel kapasite*; *ekspirasyon rezervi* ile *rezidüel hacmin* toplamına eşittir. Bu normal ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan (yaklaşık 2300 ml) hava miktarıdır.
3. *Vital kapasite; inspirasyon rezervi, soluk hacmi* ve *ekspirasyon rezervlerinin* toplamına eşittir. Bu, kişinin akciğerlerini en üst düzeyine kadar doldurduktan sonra, zorlu bir ekspirasyonla



ŞEKİL 37-6

Normal solunum, zorlu inspirasyon ve zorlu ekspirasyon sırasında solunum hareketlerini gösteren şekil.

akciğerlerden çıkarabildiği (yaklaşık 4600 ml) en fazla hava miktarıdır.

4. *Toplam akciğer kapasitesi*; akciğerlerin mümkün olan en geniş inspirasyon hareketi ile gerilmesinden sonra (yaklaşık 5800 ml) ulaşılabilecek en yüksek hacmidir. Bu hacim, *vital kapasite* ile *rezidüel* hacmin toplamına eşittir.

Tüm akciğer hacim ve kapasiteleri, kadınlarda erkeklerdekinden %20-25 daha düşüktür. İri ve atletik yapılı kişilerde de, küçük ve zayıf kişilerdekinden daha yüksektir.

Akciğer Fonksiyonlarının İncelenmesinde Kullanılan Kısaltma ve Simgeler

Spirometri, akciğer uzmanlarının günlük olarak kullandığı birçok ölçüm yöntemlerinden sadece biridir. Ölçüm yöntemlerinin çoğu ağırlıklı olarak matematiksel işlemlere dayanmaktadır. Bu hesaplamaları kolaylaştırmak ve akciğer fonksiyon değerlerini göstermek için birçok kısaltma ve simge standardize edilmiştir. Bunların en önemlileri Tablo 37-1'de verilmektedir. Bu simgeleri kullanarak, burada akciğer hacim ve kapasiteleri arasındaki bazı ilişkileri göstermek için basit cebirsel işlemler verdik. Öğrenciler bu ilişkiler üzerinde düşünmeli ve doğruluğunu kanıtlamalıdırlar.

$$VC = IRV + V_T + ERV$$
$$VC = IC + ERV$$
$$TLC = VC + RV$$
$$TLC = IC + FRC$$
$$FRC = ERV + RV$$

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite, Rezidüel Hacim ve Toplam Akciğer Kapasitesi Tayinleri—Helyum Dilüsyon Yöntemi

Her normal ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmini belirten fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), akciğer fonksiyonları açısından önemlidir. Akciğer hastalıklarının bazı tiplerinde değeri, önemli oranda değiştiğinden, bu kapasitenin ölçülmesi sıkça istenir. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin yaklaşık yarısını oluşturan akciğerlerin rezidüel hava hacmi ekspirasyonla çıkarılamadığı için, fonksiyonel rezidüel kapasite ölçümünde spirometre doğrudan kullanılamaz. Spirometre, genellikle helyum dilüsyon yöntemi ile fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ölçmek için, aşağıda açıklandığı şekilde, dolaylı olarak kullanılmalıdır.

Belirli hacimdeki bir spirometre, belirli konsantrasyonda hava-helyum karışımı ile doldurulur. Spirometreden solumadan önce kişi normal bir ekspirasyon yapar. Bu ekspirasyonunun sonunda akciğerlerde kalan hacim fonksiyonel rezidüel kapasiteye eşittir. Bu anda kişi hemen spirometreden solumaya başlar ve spirometredeki gazlar akciğerlerdeki gazlarla karışır. Sonuçta, helyum fonksiyonel rezidüel kapasite gazları ile dilüe olur. Fonksiyonel rezidüel kapasite hacmi aşağıdaki denklem kullanılarak helyumun seyrelme oranından hesaptanabilir.

$$FRC = \left(\frac{Ci_{HE}}{Cf_{HE}} - 1 \right) Vi_{Spir}$$

TABLO 37-1

Akciğer Fonksiyonlarında Kullanılan Kısaltmalar ve Simgeler

V_T	soluk hacmi	P_B	atmosfer basıncı
FRC	fonksiyonel rezidüel kapasite	Palv	alveoler basınç
ERV	ekspirasyon rezerv hacmi	Ppl	plevral basınç
RV	rezidüel hacim	PO_2	oksijen parsiyel basıncı
IC	inspirasyon kapasitesi	PCO_2	karbondioksit parsiyel basıncı
IRV	inspirasyon rezerv hacmi	PN_2	azot parsiyel basıncı
TLC	toplam akciğer kapasitesi	PaO_2	arteryel kanda oksijen parsiyel basıncı
VC	vital kapasite	$PaCO_2$	arteryel kanda karbon dioksit parsiyel basıncı
Raw	havanın akciğerlere akışı için trakeobronşiyal ağacın direnci	PAO_2	alveoler oksijen parsiyel basıncı
		$PACO_2$	alveoler karbon dioksit parsiyel basıncı
C	kompliyans	PAH_2O	alveoler su parsiyel basıncı
V_D	ölü boşluk hacmi	R	solunum bölümü
V_a	alveoler hacim	Q	kalp debisi
V_I	dakikada inspirasyon hacmi		
V_E	dakikada ekspirasyon hacmi		
V_A	dakikada alveoler ventilasyon	CaO_2	arteryel kanda oksijen konsantrasyonu
VO_2	dakikada oksijen tüketimi	$C\bar{V}O_2$	karışık venöz kanda oksijen konsantrasyonu
VCO_2	dakikada uzaklaştırılan karbon dioksit miktarı		
VCO	dakikada karbon monoksit alımı	So_2	hemoglobinin oksijen doygunluğu
DLo_2	akciğerlerin dakikada oksijen difüzyon kapasitesi		
DL_{CO}	akciğerlerin dakikada karbon monoksit difüzyon kapasitesi	SaO_2	arteryel kanda hemoglobinin oksijen ile doygunluk yüzdesi

FRC, fonksiyonel rezidüel kapasite, Ci_{He} helyumun spirometredeki başlangıç konsantrasyonu, Cf_{He} helyumun spirometredeki son konsantrasyonu, Vi_{Spir} spirometrenin başlangıç hacmidir.

Fonksiyonel rezidüel kapasite tayin edildikten sonra, rezidüel hacim, fonksiyonel rezidüel kapasiteden ekspirasyon rezervinin çıkarılmasıyla tayin edilebilir. Toplam akciğer kapasitesi de fonksiyonel rezidüel kapasiteye inspirasyon kapasitesinin ilave edilmesiyle hesaplanabilir. Yani,

$$RV = FRC - ERV$$

ve

$$TLC = FRC + IC$$

Soluk Hacmi ve Solunum Hızının Çarpımından Dakikada Hacminin Hesaplanması

Dakikada solunum hacmi, bir dakikada solunum yollarına giren yeni havanın toplam miktarıdır. Bu, *soluk hacmi* ile *dakikadaki solunum hızının* çarpımına eşittir. Normal soluk hacmi yaklaşık 500 ml; normal solunum hızı dakikada ortalama 12'dir. Bu yüzden ortalama dakika hacmi 6 litre/dak'dır. Dakikada solunum hacmi 1,5 litre/dak ve soluk frekansı dakikada 2 ile 4 soluğa kadar düşük olan bir kişi ancak kısa bir süre yaşayabilir.

Genç bir erkekte nadiren soluk frekansı dakikada 40 ile 50'ye yükselebilir ve soluk hacmi vital kapasite kadar; yaklaşık 4600 ml'ye kadar artabilir. Bu, dakikada 200 litreden daha büyük veya normalin 30 katından fazla bir dakikada solunum hacmi demektir. Çoğu kişi bu değerin 1/2 ya da 2/3'ünü bir dakikadan daha uzun süre devam ettiremez.

Alveoler Ventilasyon

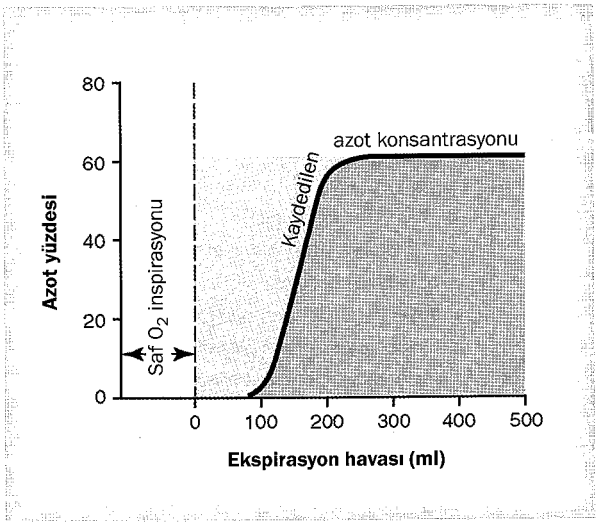
Pulmoner ventilasyonun esas önemi, havanın pulmoner kana yakın olduğu akciğerlerin gaz değişim bölgelerinde devamlı olarak yenilenmesidir. Bu bölgeler, alveolleri, alveol keselerini, alveol kanallarını ve respiratuvar bronşiyolleri kapsamaktadır. Bu bölgelere yeni havanın ulaşma hızına *alveoler ventilasyon* denir.

"Ölü Boşluk" ve Alveoler Ventilasyon Üzerine Etkisi

Kişinin soluduğu havanın bir kısmı gaz değişiminin meydana geldiği bölgelere ulaşamaz, onun yerine burun, farinks ve trakea gibi, gaz değişiminin meydana gelmediği hava yollarını doldurur. Bu havaya, gaz değişiminde yararı bulunmadığı için *ölü boşluk havası* denir.

Ekspirasyonda alveollerden gelen hava atmosfere ulaşmadan önce ilk olarak bu ölü boşluktaki hava çıkarılır. Bu yüzden ölü boşluk, ekspirasyon gazlarının akciğerlerden uzaklaştırılmasında büyük bir dezavantaj oluşturur.

Ölü Boşluk Hacminin Ölçülmesi. Ölü boşluk hacminin ölçülmesinde kullanılan basit bir yöntem Şekil 37-7'deki grafikte gösterilmiştir. Bu ölçümü yapmak için, kişi hızla oksijenden derin bir nefes alır. Böylece tüm ölü



ŞEKİL 37-7

Tek bir soluk saf oksijenin inspirasyonundan sonra çıkarılan havada azot konsantrasyonu değişikliklerinin kaydı. Bu kayıt ölü boşluk hacminin hesaplanmasında kullanılır.

boşluk saf oksijenle dolar. Bir kısım oksijen alveol havasına karışmakla birlikte, tamamen alveol havasının yerini almaz. Sonra, kişi şekilde görüldüğü gibi azotu kaydeden alete hızla ekspirasyon yapar. Ekspirasyonla çıkarılan havanın ilk bölümü, tamamen oksijenle dolmuş ölü boşluktan kaynaklanır. Bu yüzden kaydın erken dönemlerinde, yalnızca oksijen görülmekte olup, bu sırada azot konsantrasyonu sıfırdır. Daha sonra alveol havası azot-ölçere gelmeye başladığında azot konsantrasyonu hızla yükselir. Çünkü alveoler havada bulunan bol miktarda azot, ölü boşluktaki havayla karışmaya başlamıştır. Bundan sonra da ekspirasyonla hava çıkmaya devam eder, böylece ölü boşluk havası tümüyle solunum yolundan dışarı atılır ve sadece alveoler hava kalır. Kaydedilen azot konsantrasyonu, azotun alveol konsantrasyonuna eşit hale gelince, şeklin sağ tarafında görüldüğü gibi grafik düzleşir. Biraz dikkat ettiğinde öğrenci, gri alanın, içinde azot bulunmayan havayıtemsil ettiğini görebilir. Bu alan, ölü boşluk havasının hacmini göstermektedir. Kesin hesaplama için aşağıdaki denklem kul-

$$V_D = \frac{\text{Gri alan x } V_E}{\text{Pembe alan + Gri alan}}$$

lanılır. Burada, V_D ölü boşluk havasını ve V_E toplam ekspirasyon havası hacmini ifade etmektedir.

Örneğin; grafikteki gri alanın 30 cm^2, pembe alanın 70 cm^2 ve toplam ekspirasyon hacminin 500 ml olduğunu düşünelim. Ölü boşluk:

$$\frac{30}{30+70} \text{ x 500, veya 150 ml}$$

Normal Ölü Boşluk Hacmi. Genç erişkin bir erkekte normal ölü boşluk havası 150 ml kadardır. Bu değer yaşla hafifçe artar.

Anatomik ve Fizyolojik Ölü Boşluk. Biraz önce ölü boşluğun ölçülmesinde tanımlanan yöntem, alveoller ve onların gaz değişimi ile yakın ilişkisi bulunan bölgeleri dışında, solunum sistemindeki bütün boşlukların hacmini ölçer ki, buna *anatomik ölü boşluk adı* verilir. Fakat bazen, çevresindeki pulmoner kapillerlerde kan akımının hiç olmaması veya çok zayıf olması nedeniyle, alveollerin bir bölümü hiç fonksiyon görmez ya da kısmen fonksiyoneldir. Fonksiyonel bakış açısından bu alveoller de ölü boşluk gibi kabul edilmelidir. Alveoler ölü boşluğu da kapsayan ölü boşluğun toplam ölçüsüne, anatomik ölü boşluğun aksine, *fizyolojik ölü boşluk* adı verilir. Normal bir kişide, akciğerdeki bütün alveoller fonksiyonel durumda bulunduğundan, anatomik ve fizyolojik ölü boşluklar hemen hemen birbirine eşittir. Fakat, akciğerlerin bazı kısmlarında fonksiyon yapmayan ya da kısmen fonksiyona katılan alveoller taşıyan kişilerde fizyolojik ölü boşluk bazen anatomik ölü boşluğun 10 katına veya 1-2 litreye ulaşabilir. Bu problemlerin pulmoner gaz değişimleri ile ilgili olanları Bölüm 39'da, bazı pulmoner hastalıklarla ilişkili olanları da Bölüm 42'de geniş olarak ele alınacaktır.

Alveoler Ventilasyon Hızı

Dakikada alveoler ventilasyon, alveollere ve yakınındaki gaz değişim alanlarına bir dakikada giren yeni havanın toplam hacmidir. Bu, soluk frekansı ile her solukta bu bölgelere giren yeni hava miktarının çarpımına eşittir.

$$V_A = \text{Frekans} \cdot (V_T - V_D)$$

Burada, V_A dakikada alveoler ventilasyon hacmini, frekans dakikada soluk sayısını, V_T soluk hacmini, V_D fizyolojik ölü boşluk hacmini göstermektedir.

Böylece, 500 ml'lik normal bir soluk hacmi, 150 ml'lik normal bir ölü boşluk hacmi ve dakikada 12 soluk frekansı alındığında, normal alveoler ventilasyon 12 X (500 - 150) ya da dakikada 4200 ml olarak bulunur.

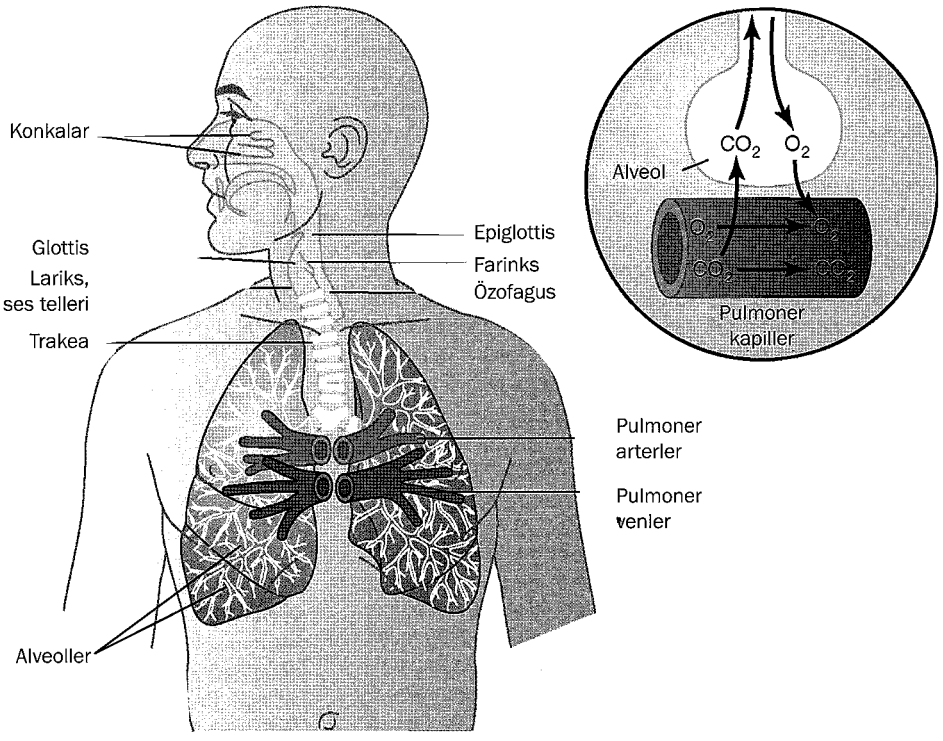
Alveoler ventilasyon, alveollerde, oksijen ve karbon dioksit konsantrasyonlarını belirleyen başlıca faktörlerden birisidir. Bu nedenle, solunum sistemiyle ilgili aşağıdaki bölümlerde gaz değişimi ile ilgili hemen bütün tartışmalar alveoler ventilasyon üzerine yoğunlaşmaktadır.

Solunum Yollarının Fonksiyonları

Trakea, Bronşlar ve Bronşiyoller

Şekil 37-8, özellikle solunum yolları ön planda olmak üzere, solunum sistemini göstermektedir. Hava, trakea, bronş ve bronşiyoller yoluyla akciğerlere dağılır.

Bütün solunum yollarında en önemli problemlerden biri, havanın alveollere kolaylıkla giriş çıkışını sağlayacak şekilde solunum yollarının açık tutulmasıdır. Trakeanın kollapsını önlemek için, trakeanın çeperinin yaklaşık altıda beşini kapsayacak şekilde birçok kıkırdak hal-



ŞEKİL 37-8

Solunum yolları.

ka bulunur. Bronş çeperlerindeki daha kısa ve kıvrımlı kıkırdak plaklar, bronşlara yeterli düzeyde bir sertlik verdiği gibi, aynı zamanda akciğerlerin açılıp büzülme hareketine de izin verir. Bu plaklar, bronşların sonraki dallanmalarında daha da seyrelirler ve genellikle, çapları 1,5 milimetreden daha dar olan bronşiyollerde kaybolurlar. Öte yandan, bronşiyollerin çeperinde kollapsı önleyen herhangi bir sert yapı bulunmaz. Bunlar, esas olarak alveolleri genişleten aynı transpulmoner basınçlarla genişlemiş halde tutulurlar. Yani, alveoller genişlerken, aynı oranda olmasa da bronşiyoller de genişler.

Bronş ve Bronşiyollerin Çeperindeki Kaslar ve Kontrolü. *Trakea* ve *bronşların* kıkırdak plaklarla kaplı olmayan tüm bölgelerinde, çeperler esas olarak düz kaslardan oluşmaktadır. *Bronşiyol* çeperleri de, *respiratuvar bronşiyol* adı verilen terminal bronşiyollerin son bölümleri dışında, hemen tamamen düz kaslardan meydana gelmiştir. Respiratuvar bronşiyollerin duvarı ise esas olarak pulmoner epitel ve altını çevreleyen fibröz dokuya ilave olarak birkaç düz kas lifinden oluşmaktadır. Birçok obstrüktif akciğer hastalığı, bizzat bu düz kasların aşırı kasılmasıyla küçük bronş ve büyük bronşiyollerin daralması sonucu meydana gelir.

Bronşiyal Ağaçta Hava Akımına Direnç. *Normal solunum koşullarında*, solunum yollarında hava akımı o kadar kolaydır ki; sakin solunumda alveollerden atmosfere gerekli hava akımını oluşturmak için, 1 santimetre su basıncından daha az bir basınç gradyanının olması yeterlidir. Hava akımına karşı en büyük direnç, bronşiyollerin küçük hava yollarında değil, büyük bronşiyollerin bazılarında ve trakeaya yakın bronşlarda meydana gelir. Buradaki yüksek direncin nedeni, sayıları yaklaşık 65.000 olan paralel terminal bronşiyollere oranla, burada bulunan az sayıdaki geniş bronştan çok az hava geçişinin olabilmesidir.

Ancak, hastalık koşullarında durum değişir. Küçük çaplı olmaları ve (1) çeperlerindeki kas kontraksiyonu, (2) duvarlarında ödem oluşması veya (3) bronşiyollerin lümeninde müküs birikmesi sonucu kolayca tıkanmaları nedenleriyle, küçük bronşiyoller, hava akımına karşı direnci belirlemede çok daha büyük bir rol oynarlar.

Bronşiyal Kas Yapısının Sinirsel ve Lokal Kontrolü–Bronşiyollerin "Sempatik" Dilatasyonu. Akciğerin merkezi kısımlarına doğru, sadece birkaç sempatik sinir lifi ulaştığından, bronşiyollerin sempatik sinir lifleriyle doğrudan kontrolü daha zayıftır. Buna karşılık, bronşiyal ağaç, adrenal bezin medullasından sempatik uyarıyla kan dolaşımına salınan *norepinefrin* ve *epinefrin* ile çok daha fazla karşılaşmaktadır. Bu hormonların her ikisi, - özellikle *beta adrenerjik reseptörleri* daha fazla uyarması nedeniyle epinefrin- bronşiyal ağacın dilatasyonuna neden olur.

Bronşiyollerin Parasempatik Konstriksiyonu. Vagus sinirinden köken alan birkaç parasempatik sinir lifi, akciğer parankimine de uzanmaktadır. Bu sinirler *asetilkolin* salgılar ve uyarıldıkları zaman bronşiyollerde hafiften orta dereceye doğru bir daralma yaparlar. Astım gibi bir hastalık nedeniyle bir miktar daralmış olan bronşiyollerde, ilave bir parasempatik sinir stimülasyonu durumu daha da kötüleştirir. Böyle bir durum oluştuğunda, asetilkolinin etkisini bloke eden *atropin* gibi ilaçların verilmesi, çoğu kez bronşiyolleri gevşeterek daralmayı düzeltebilir.

Bazen, akciğerlerden kaynaklanan reflekslerle de parasempatik sinirler aktive olur. Bunların çoğu, bizzat solunum yollarındaki epitelyal membranın zararlı gazlar, tozlar, sigara dumanı ya da bronşiyal enfeksiyonlarla iritasyonu sonucunda ortaya çıkar. Ayrıca, mikroemboliler küçük pulmoner arterleri tıkadığında, sıklıkla bir bronşiyol daralma refleksi meydana gelir.

Lokal Sekresyonlar Sıklıkla Bronşiyol Daralmasına Neden Olurlar. Bizzat akciğerlerde meydana gelen birkaç mad-

de, bronşiyollerde konstriksiyon oluşturmada oldukça aktiftir. Bunlardan en önemli iki tanesi, *histamin* ve *anafilaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi*'dir. Bunların her ikisi de, alerjik reaksiyonlar sırasında, özellikle havadaki polenlerin neden olduğu alerjik reaksiyonlarda, akciğer dokusundaki *mast hücreleri* tarafından salınırlar. Bu nedenle, alerjik astımda ortaya çıkan hava yolu obstrüksiyonlarında anahtar rolü oynarlar. Bu durum, özellikle anafilaksinin yavaş etkili maddesi için geçerlidir.

Hava yollarının parasempatik konstriktör refleksine yol açan - duman, toz, sülfür dioksit ve siste bulunan bazı asitli elementler gibi- aynı iritan maddeler havayollarının obstrüktif konstriksiyonuna yol açan lokal, sinirsel olmayan reaksiyonları başlatmak üzere akciğer dokuları üzerine doğrudan etki ederler.

Solunum Yollarının Mukoza Örtüsü ve Geçiş Yollarının Temizlenmesinde Silya Etkinliği

Burundan terminal bronşiyollere kadar uzanan tüm solunum yolları, yüzeyi tamamen örten bir müküs tabakasıyla nemli tutulur. Bu müküs, kısmen çeperi kaplayan epiteldeki bireysel goblet hücrelerinden, kısmen de submukozadaki küçük bezlerden salgılanır. Müküs, yüzeyi nemlendirme özelliğine ilave olarak inspirasyon havasındaki küçük partikülleri yakalar ve bunların birçoğunun alveollere ulaşmasına engel olur. Bizzat müküsün kendisi de aşağıda açıklandığı şekilde solunum yollarından uzaklaştırılır.

Burun ve terminal bronşiyollere kadar inen aşağı hava yollarını kapsayan solunum yollarının tüm yüzeyi, herbirinde yaklaşık 200 silya bulunan, silyalı epitel hücreleriyle kaplıdır. Bunlar Bölüm 2'de açıklanan mekanizma ile saniyede 10-20 vuruş olmak üzere, sürekli çarpma hareketi yaparlar ve "hamle hareketi"nin yönü daima farinkse doğrudur. Yani, akciğerlerdeki silyalar yukarı doğru, buna karşı burundakiler aşağı doğru atım yaparlar. Bu sürekli çarpmalar, müküs tabakasını yaklaşık dakikada birkaç milimetrelik yavaş bir hızla farinkse doğru hareket ettirir. Daha sonra müküs ve içindeki tutulmuş olan parçacıklar ya yutulur ya da öksürük refleksi ile dışarıya atılır.

Öksürük Refleksi

Bronşlar ve trakea, çok küçük dokunuşlara bile duyarlıdır. Bu yüzden, düşük miktarlarda yabancı maddenin hafif değisi veya diğer iritasyon nedenleri, öksürük refleksini başlatır. Larinks ve karina (trakeanın bronşlara ayrıldığı nokta) başta olmak üzere, terminal bronşiyoller ve hatta alveoller, sülfür dioksit veya klor gazı gibi yıkıcı kimyasal maddelere duyarlıdır. Duysal sinir uyarıları, solunum yollarından başlıca vagus sinirleri ile beynin medullasına iletilir. Medulladaki nöron devreleri ile tetiklenen otomatik olaylar zinciri aşağıdaki etkileri oluşturur.

İlk olarak, 2,5 litreye kadar hava hızla inspire edilir. İkinci olarak, epiglottis kapanır ve ses telleri sıkıca kapanarak havayı akciğerlerde hapseder. Üçüncü olarak, abdominal kaslar kuvvetle kasılarak diyaframı yukarı doğru iterken, iç interkostal kaslar gibi diğer ekspirasyon kasları da şiddetle kasılır. Sonuçta, akciğer içi basınç hızla 100 mm Hg, ya da daha yüksek bir değere çıkar. Dördüncü olarak, epiglottis ve ses telleri birderbire açılır ve akciğerlerdeki yüksek basınçlı hava *patlar tarzda* hızla dışarı atılır. Böylece, dışarı atılan havanın hızı bazen saatte 90-150 kilometreye ulaşabilir. Daha da önemlisi, akciğerlerin kuvvetle sıkışması bronşları ve trakeayı kıkırdaksız kısmı içeriye doğru çökecek şekilde kollabe eder ve içerideki havayı *bronşiyal* ve *trakeal yarıklardan* dışarıya püskürtür. Hızla hareket eden hava, genellikle, bronş ve trakeada bulunan herhangi bir yabancı cismi de birlikte sürükler.

Aksırık Refleksi

Aksırık refleksi, mekanizma olarak öksürük refleksine çok benzer; aradaki fark, alt solunum yolları yerine, burun yollarında oluşmasıdır. Aksırık refleksini başlatan uyaran burun yollarının iritasyonudur. Burun yollarından duysal uyarılar 5. kafa çifti ile medulladaki refleks merkezine ulaşır. Öksürük refleksinde olduğu gibi, bir seri reaksiyonlar gelişir. Ancak uvula aşağıya doğru indiğinden havanın büyük bir miktarı burundan hızla dışarıya atılırken, burun yollarının yabancı maddelerden temizlenmesine de yardımcı olur.

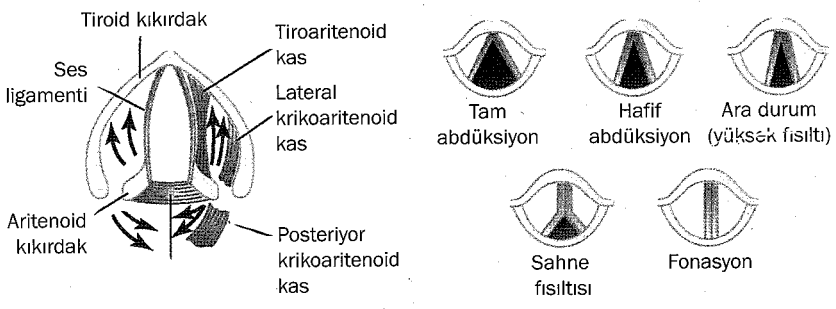
Burnun Normal Solunum Fonksiyonları

Hava burundan geçerken, burun boşluğunda üç değişik normal solunum fonksiyonu gerçekleşir: (1) hava, toplam alanı 160 cm^2'yi bulan (Şekil 37-8'e bakınız) konkaların ve septumun geniş yüzeyi tarafından *ısıtılır*; (2) hava burnun arkasına ulaşmadan *neredeyse tamamiyle nemlendirilir* ve (3) *hava kısmen filtre edilir*. Bu işlevlerin tümüne, üst solunum yollarının *havayı düzenleyici fonksiyonu* adı verilir. Genellikle, trakeaya varmadan önce, inspire edilen havanın ısısı, vücut ısısıyla en çok 1°F kadar fark olacak ve su buharı ile nemlendirilmesi de tam doygunluğun %2-3'ü oranında fark olacak kadar artırılır. Bir kişi havayı bir tüp vasıtasıyla doğrudan trakeaya alırsa (trakeostomide olduğu gibi), havanın soğutucu ve özellikle kurutucu etkisi, akciğerlerin alt bölümlerinde ciddi hasara ve enfeksiyonlara neden olabilir.

Burnun Filtrasyon Görevi. Burun deliklerinin girişindeki kıllar, büyük parçacıkların filtrelenmesinde önemlidir. Daha önemlisi, parçacıkların *türbülan çökme* ile uzaklaştırılmasıdır. Hava burun yollarından geçerken, *konkalar* (havanın türbülansına neden oldukları için *türbinatlar* olarak da adlandırılır), septum ve farinks çeperi gibi pek çok engelleyici kanatlara çarpar. Hava bu engellerden herhangi birine her çarpışında hareket yönünü değiştirmek zorunda kalır. Havada asılı duran parçacıklar, havadan daha büyük kütleye ve momentuma sahip olduklarından, gidiş yönlerini hava kadar hızlı değiştiremezler. Bu nedenle yol boyunca engellerin yüzeyine çarparak ilerler ve mukoza örtüsü tarafından tutularak, silyalarla farinkse iletildikten sonra yutulurlar.

Solunum Yollarında Tutulan Parçacıkların Büyüklüğü. Solunan havadaki parçacıkların uzaklaştırılmasında nazal türbülans mekanizması o kadar etkindir ki, 6 mikrometreden daha büyük çapa sahip hemen hiçbir partikül, burun yoluyla akciğerlere ulaşamaz. Bu boyut eritrositlerin çapından daha küçüktür.

Geriye kalanlardan çapları 1-5 mikrometre arasında olan parçacıklar *yerçekimine bağlı çökme* nedeniyle küçük bronşiyoller içine yerleşirler. Örneğin, kömür işçilerinde bu şekilde çöken toz partikülleri nedeniyle gelişen terminal bronşiyol hastalığı çok yaygındır. Daha da küçük parçacıkların bir kısmı (çapı 1 mikrometreden küçük



ŞEKİL 37-9

A, Larinksin anatomisi B, Konuşmanın (fonasyonun) değişik tiplerinde ses tellerinin durumu gösterilmiştir. (Greene'den değiştirilerek: The Voice and its Disorders. 4 th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1980

olanlar) alveol çeperinden difüzyona uğrayarak alveoler sıvıya yapışırlar. Fakat 0,5 mikrometreden daha küçük birçok parçacık, alveol havasında süspansiyon halinde kalarak ekspirasyonla dışarı atılırlar. Örneğin, sigara dumanındaki partiküllerin çapı 0,3 mikrometre kadardır. Bunların hemen hiçbiri alveollerden önceki solunum yollarında presipitasyona uğramaz. Maalesef, 1/3 kadarı difüzyon yoluyla alveollere çökelir. Geri kalanı süspansiyon halinde dengelenir ve ekspirasyon havası ile dışarı atılır.

Alveollerde yakalanmış olan parçacıkların çoğu, Bölüm 33'te açıklandığı gibi, *alveoler makrofajlar* tarafından, diğerleri de akciğer lenfatikleri yoluyla uzaklaştırılır. Aşırı partikül birikimi, alveoler septumlarda fibroz dokunun büyümesine neden olabilir; böylece, kalıcı fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar.

Ses Çıkarma (Vokalizasyon)

Konuşma, sadece solunum sistemiyle değil, aynı zamanda (1) Bölüm 57'de tartışıldığı gibi, konuşmanın beyin korteksindeki özel kontrol merkezleri; (2) beyindeki solunum kontrol merkezleri ve (3) ağız ve burun boşluklarındaki artikülasyon ve rezonansla ilişkili yapılarla da ilgilidir. Konuşma, iki ayrı mekanik fonksiyonla oluşur: (1) larinks tarafından gerçekleştirilen *fonasyon* (2) ağız yapıları tarafından gerçekleştirilen *artikülasyon.*

Fonasyon. Larinks, Şekil 38-9*A*'da görüldüğü gibi, özellikle bir vibratör olarak görev yapmak üzere adapte olmuştur. Titreşen elementi oluşturan plika vokalisler (ses kıvrımları) genellikle *vokal kordlar (ses telleri)* olarak adlandırılır. Ses telleri, larinksin yan duvarlarında, glottisin merkezine doğru uzanan çıkıntılarından oluşmaktadır. Bunlar, larinksin çok sayıda özel kaslarıyla gerilir ve pozisyon değiştirirler.

Şekil 37-9*B*, laringoskopla glottisin içine bakıldığında ses tellerinin durumunu göstermektedir. Normal solunum sırasında, teller havanın kolayca geçebileceği şekilde genişlemiştir. Fonasyon sırasında ses telleri, aralarından hava geçerken, vibrasyon oluşturacak şekilde birbirlerine yaklaşırlar. Vibrasyonun perdesi, daha çok tellerin gerilme düzeyi ile belirlenir. Ayrıca tellerin birbirine ne kadar sıkıca yaklaştıklarıyla ve kenarlarının kütlesiyle de ilgilidir.

Şekil 37-9*A* müköz epitel tabakanın kaldırılmasından sonra, plika vokalislerin diseksiyonuyla ortaya çıkan yapıları gösterilmektedir. Hemen iç kısımdaki her bir tel *vokal ligament* denilen güçlü elastik bir kiriştir. Bu ses telleri önde, boynun ön yüzeyinden öne doğru çıkıntı yapan ve "Adem elması" denilen büyük *tiroid kıkırdağın* ortasına bağlanır. Arkada ise iki aritenoid kıkırdağın *vokal çıkıntılarına* yapışır. Tiroid ve aritenoid kıkırdakların her ikisi de aşağıdan *krikoid kıkırdak* denilen ve şekil 37-9'da gösterilmeyen bir başka kıkırdağa bağlanmaktadır.

Ses telleri, tiroid ve aritenoid kıkırdaklardan krikoid kıkırdağa doğru uzanan kasların aktivasyonuyla, ya tiroid kıkırdağın öne doğru rotasyonu veya aritenoid kıkırdakların arkaya doğru rotasyonu ile gerilebilirler. Vokal ligamentlerin yan kısımlarında ve ses tellerinin içinde yer alan tiroaritenoid kaslar, aritenoid kıkırdakları tiroid kıkırdağa doğru çekerek, ses tellerini gevşetebilirler. Bu kasların kasılmaları ses tellerinin şekillerini farklı seslerin çıkarılması sırasında kontrol eder. Vokal kordların *içindeki* bu kaslarla *ses tellerinin kenarlarının şekil ve kalınlığı* değiştirilerek, yüksek perdeli sesler keskin, daha bas sesler künt hale getirilebilir.

Son olarak, aritenoid ve krikoid kıkırdaklar arasına yerleşmiş bulunan birkaç küçük laringeal kas grupları, bu kıkırdaklara iç ya da dış rotasyon yaptırarak, birbirlerine doğru yaklaştırarak ya da birbirinden uzaklaştırarak, ses tellerine Şekil 37-9*B*'de görülen farklı biçimleri verebilirler.

Artikülasyon ve Rezonans. Artikülasyonun üç ana organı: *dudaklar, dil* ve *yumuşak damaktır.* Bu organların hareketlerini tartışmaya pek gerek yoktur çünkü hepimiz konuşurken veya diğer sesleri çıkarırken bu organların nasıl hareket ettiğini biliriz.

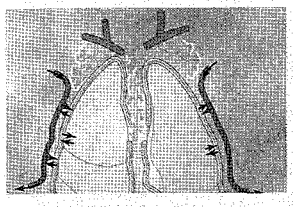
Ağız, burun ve *ilgili nazal sinüsler, farinks* ve *göğüs boşluğu* rezonatör olarak işlev yapar. Yine hepimiz bu yapıların rezonatör niteliklerini biliriz. Örneğin, nazal rezonatörlerin işlevi, bu rezonatörlere hava geçişinin engellendiği, ağır soğuk algınlığı geçiren bir kişide sesin niteliğinin değişmesiyle görülebilir.

Kaynaklar

Carr MJ, Undem BJ: Bronchopulmonary afferent nerves. Respirology 8: 291, 2003.
Coulson FR, Fryer AD: Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. Pharmacol Ther 98: 59, 2003.
Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. News Physiol Sci 18: 151, 2003.
Foster WM: Mucociliary transport and cough in humans. Pulm Pharmacol Ther 15: 277, 2002.
Haitsma JJ, Papadakos PJ, Lachmann B: Surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care 10: 18, 2004.
Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79: 325, 1999.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84: 385, 2004.
Mason RJ, Greene K,Voelker DR: Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 275: L1, 1998.
Massaro D, Massaro GD: Pulmonary alveoli: formation, the "call for oxygen," and other regulators.Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282: L345, 2002.
Maxfield RA: New and emerging minimally invasive techniques for lung volume reduction. Chest 125: 777, 2004.
McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. Sports Med 34: 117, 2004.
Paton JF, Dutschmann M: Central control of upper airway resistance regulating respiratory airflow in mammals. J Anat 201 :319, 2002.
Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. News Physiol Sci 19: 55, 2004.
Sant'Ambrogio G, Widdicombe J: Reflexes from airway rapidly adapting receptors. Respir Physiol 125:33, 2001.
Uhlig S,Taylor AE: Methods in Pulmonary Research. Basel: Birkhauser Verlag, 1998.
West JB: Respiratory Physiology. New York: Oxford University Press, 1996.
West JB: Why doesn't the elephant have a pleural space? News Physiol Sci 17: 47, 2002.
Widdicombe J: Neuroregulation of cough: implications for drug therapy. Curr Opin Pharmacol 2: 256, 2002.
Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. J Clin Invest 111: 1453, 2003.
Zeitels SM, Healy GB: Laryngology and phonosurgery. N Engl J Med 349: 882, 2003.

Pulmoner Dolaşım, Pulmoner Ödem, Plevra Sıvısı



Bazı yönleriyle kan akımı dağılımı ve diğer hemodinamikler pulmoner dolaşıma özeldir ve akciğerlerde özellikle gaz değişim fonksiyonu açısından çok önemlidir. Aşağıda pulmoner dolaşımın kendine özgü bu özellikleriyle ilgili konular tartışılmaktadır.

Pulmoner Dolaşım Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Pulmoner Damarlar. Pulmoner arter sağ ventrikül apeksi arkasında sadece 5 cm kadar uzanır, sonra sırasıyla iki akciğere kan taşıyan, sağ ve sol ana dallara ayrılır.

Pulmoner arter, duvar kalınlığı aortunkinin üçte biri kadar olan ince bir damardır. Pulmoner arterin dalları çok kısadır. Tüm pulmoner arterler ve hatta daha küçük arter ve arteriyollerin çapları sistemik dolaşımdaki eşdeğer arterlerinkinden daha geniştir. Damarların ince ve genişleyebilir olması, pulmoner arteryel sisteme yaklaşık ortalama 7 ml/mm Hg'lık *büyük bir kompliyans* sağlar. Bu büyük kompliyans, tüm sistemik arteryel sistemin kompliyansına benzerdir ve pulmoner arterlerin sağ ventrikülün atım hacmine uyum göstermesine olanak tanır.

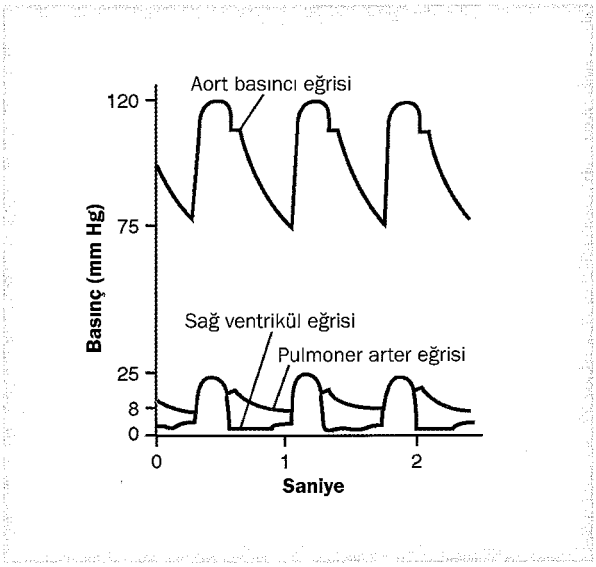
Pulmoner venler de pulmoner arterler gibi kısadır. İçindeki kan sıvısını, kalp tarafından sistemik dolaşıma pompalanacağı sol atriyum içine hemen boşaltır.

Bronşiyal Damarlar. Toplam kalp debisinin yaklaşık %1-2'si kadar kan, akciğerlere sistemik dolaşımdan kaynaklanan küçük bronşiyal arterler yoluyla da ulaşmaktadır. Bu bronşiyal arter kanı, pulmoner arterlerdeki kısmen *oksijensiz* kanın aksine, oksijenlenmiş kandır. Bu kan; bağ dokusu, septa, büyük ve küçük bronşları içeren akciğerin destek dokularını besler. Bu bronşiyal arteryel kan, destek dokularını besledikten sonra, pulmoner venlere boşalır ve sağ atriyuma geri dönmek yerine *sol atriyuma* girer. Bu nedenle, sol atriyuma gelen kan akımı ve sol ventrikül debisi, sağ ventrikül debisinden yaklaşık %1-2 oranında daha fazladır.

Lenfatikler. Akciğerin tüm destek dokularında bulunan lenf damarları, terminal bronşiyolleri çevreleyen bağ dokusu boşlukları içinde başlar, akciğer hilumuna doğru yönlenir ve oradan da esas olarak *sağ torasik lenfa kanalına* gider. Alveollere giren parçacıklar, kısmen bu kanallar yoluyla temizlenir ve akciğer kapillerlerinden sızan plazma proteinleri de, akciğer dokularından aynı yolla uzaklaştırılır. Böylece akciğer ödemini önlemede yardımcı olurlar.

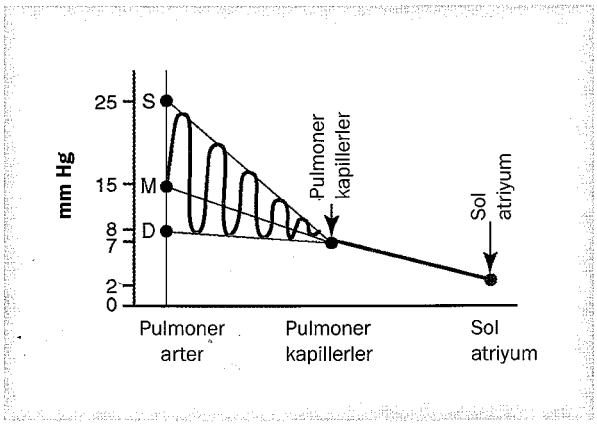
Pulmoner Sistemdeki Basınçlar

Sağ Ventrikül Nabız Basınç Eğrisi. Pulmoner arter ve sağ ventrikül nabız basınç eğrileri Şekil 38-1'in alt kısmında gösterilmiştir. Bu eğriler, şeklin üst kısmında gösterilen çok daha yüksek aort basınç eğrileri ile terstirler. Normal insanın sağ ventrikülündeki sistolik basınç yaklaşık 25 mmHg ve diyastolik basınç yaklaşık



ŞEKİL 38-1

Sağ ventrikül, pulmoner arter ve aortta basınç eğrileri.



ŞEKİL 38-2

Akciğerin farklı damarlarındaki basınçlar. D, diyastolik; M, ortalama; S, sistolik. Kırmızı eğri, arteryel nabız.

0-1 mm Hg'dır. Bu değerler sol ventriküldeki değerlerin sadece beşte biri kadardır.

Pulmoner Arter Basınçları. Şekil 38-1'de de gösterildiği gibi, *sistol* sırasında, pulmoner arter basıncı, esasen sağ ventriküldeki basınca eşittir. Bununla birlikte, sistol sonunda pulmoner kapak kapandıktan sonra, ventrikül basıncı hızla düşerken, pulmoner arteryel basınç, kan akciğer kapillerlerinde akarken çok daha yavaş olarak düşmektedir.

Şekil 38-2'de görüldüğü gibi, normal insanda *sistolik pulmoner arteryel basınç* ortalama yaklaşık 25 mm Hg; *diyastolik pulmoner arteryel basınç* yaklaşık 8 mm Hg ve *ortalama pulmoner arteryel basınç* 15 mm Hg'dır.

Pulmoner Kapiller Basınç. Şekil 38-2'deki gösterildiği gibi, ortalama pulmoner kapiller basınç yaklaşık 7 mm Hg'dır. Bu düşük kapiller basıncın önemi, kapillerlerin sıvı değişimi fonksiyonlarıyla ilgili bölümde detaylı bir şekilde tartışılacaktır.

Sol Atriyal ve Pulmoner Venöz Basınçlar. Sol atriyumda ve ana pulmoner venlerde ortalama basınç sırtüstü yatan insanda yaklaşık 2 mm Hg kadardır. Bu, 1 mm Hg kadar düşük bir değerden, 5 mm Hg'a kadar yüksek bir değer arasında değişebilir. Bir kateteri kalp boşluklarından geçirerek sol atriyuma kadar ulaştırmak zor olduğu için, normal insanda doğrudan bir ölçüm cihazıyla sol atriyal basıncı ölçmek genellikle olası değildir. Bununla birlikte, sol atriyum basıncı, sıklıkla *pulmoner kama (wedge)* basıncını ölçmek suretiyle yaklaşık bir kesinlikle hesaplanabilir. Bu işlemde, ilk olarak bir katater periferik bir venden sağ atriyuma kadar sokulur, daha sonra kalbin sağ tarafı ve pulmoner arter yoluyla, pulmoner arterin küçük dallarından birine ulaşılır; son olarak, *küçük dalı tamamen tıkayıncaya* kadar kateter itilir.

Kateterden ölçülen ve "wedge (kama) basıncı" denilen basınç yaklaşık 5 mm Hg'dır. Tıkanan küçük arterde bütün kan akımı durdurulduğundan ve bu arterin arkasında uzanan kan damarları pulmoner kapillerler ile doğrudan bağlantı yaptıklarından, bu tıkanma basıncı sol atriyal basınçtan genellikle sadece 2-3 mm Hg kadar daha yüksektir. Sol atriyal basınç yüksek değerlere çıktığında, aynı şekilde pulmoner kama basıncı da yükselir. Bu nedenle kama basınç ölçümleri, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner kapiller basınç ve sol atriyal basınç değişikliklerini klinik olarak değerlendirmede kullanılabilir.

Akciğerlerin Kan Hacmi

Akciğerlerin kan hacmi yaklaşık 450 mililitredir. Bu da dolaşım sistemindeki tüm kan hacminin %9'u kadardır. Bu kanın yaklaşık 70 mililitresi pulmoner kapillerlerde bulunur ve geri kalanı arterler ve venler arasında aşağı yukarı eşit olarak bölünmüştür.

Bir Kan Deposu Olarak Akciğerler. Çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda akciğerlerdeki kan miktarı normalin yarısı kadar küçük bir değerden, normalin iki katına kadar değişebilir. Örneğin bir trompete üflendiği zamanki gibi kişi çok şiddetle havayı üflediğinde bu akciğerlerde yüksek basınç oluşturur ve 250 mililitre kadar kan pulmoner dolaşımdan sistemik dolaşıma atılır. Ayrıca kanama ile sistemik dolaşımdan kan kaybı, kanın otoma-

tik olarak akciğerlerden sistemik damarlara kayması ile kısmen karşılanabilir.

Kardiyak Patolojinin Bir Sonucu Olarak Sistemik ve Pulmoner Dolaşım Sistemleri Arasında Kan Göçü. Mitral darlık veya mitral yetmezliğin bir sonucu olarak mitral kapakta kan akımına karşı direnç artışı ya da sol kalp yetmezliği, kanın pulmoner dolaşımda tutulmasına neden olur. Pulmoner kan hacmi bazen %100 artar, bu da pulmoner vasküler basınçta büyük bir artışa neden olur. Sistemik dolaşımın hacmi, pulmoner sistemin hacminin yaklaşık dokuz katı olduğundan, bir sistemden diğerine kan kayması pulmoner sistemi önemli derecede etkilerken; genellikle sistemik dolaşım üzerinde hafif bir etkiye sahiptir.

Akciğerlerde Kan Akımı ve Dağılımı

Akciğerlerde kan akımı esas olarak kalp debisine eşittir. Bu nedenle kalp debisini kontrol eden faktörler -Bölüm 20'de tartışıldığı gibi, başıca periferik faktörler - pulmoner kan akımını da kontrol ederler. Birçok şartlar altında, pulmoner damarlar, azalmış basınçla daralan, artmış basınçla genişleyen esnek tüpler gibi pasif olarak çalışırlar. Kanda uygun havalanmanın meydana gelmesi için, kanın alveolleri en iyi oksijenlenen akciğer segmentlerine dağıtılması önemlidir. Bu aşağıdaki mekanizmalarla sağlanır.

Lokal Alveoler Kan Akımı Üzerine Azalmış Alveoler Oksijenin Etkisi- Pulmoner Kan Akımı Dağılımının Otomatik Kontrolü. Alveollerdeki oksijen konsantrasyonu normalin altına düştüğü zaman- özellikle normal değerinin %70 altına düştüğünde (73 mm Hg PO_2'dan düşük) - komşu kan damarları, aşırı düşük oksijen düzeylerinde damar direncinin beş kattan daha fazla artmasıyla konstriksiyona uğrarlar. Bu durum, düşük oksijene karşı kasılma yerine, gevşeme yanıtı veren sistemik *damarlardaki etkiye terstir*. Düşük oksijen konsantrasyonunun akciğer dokusunda henüz keşfedilmemiş bazı vazokonstriktör maddelerin serbestlenmesine neden olduğuna inanılmaktadır. Bu madde küçük arterlerin ve arteriyollerin kasılmasını artırır. Bu vazokonstriktörün hipoksik koşullarda alveoler epitel hücreleri tarafından salgılanabileceği ileri sürülmektedir.

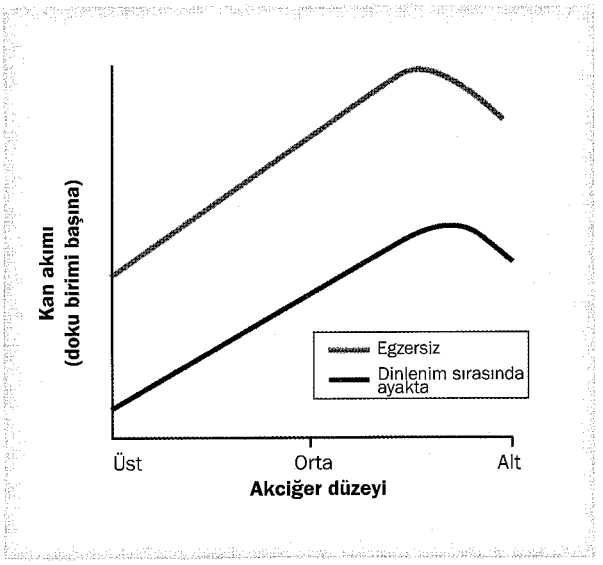
Düşük oksijenin pulmoner vasküler direnç üzerindeki bu etkisi fonksiyon açısından özel bir öneme sahiptir: kan akımını en fazla etkili olduğu yere yönlendirmek. Şöyle ki; alveollerin bazıları az havalandığı zaman, bu alveollerdeki oksijen konsantrasyonunun düşmesiyle, lokal damarlar kasılır. Bu olay, akciğerlerin daha iyi havalanan diğer kısımlarında daha fazla kan akımına neden olur, böylece havalanma derecesiyle oranlı bir şekilde farklı pulmoner alanlara kan akımını dağıtmak için otomatik bir kontrol sistemi oluşturulur.

Bölgesel Pulmoner Kan Akımı Üzerine Akciğerlerdeki Hidrostatik Basınç Farklarının Etkisi

Bölüm 15'te, ayakta duran bir insanın ayağındaki basıncın, kalp düzeyindeki basınçtan 90 mm Hg kadar daha yüksek olabileceğine dikkat çekilmişti. Bu fark *hidrostatik basınç* ile yani, kan damarlarındaki kanın bizzat kendi ağırlığı ile oluşmaktadır. Aynı etki fakat daha az derecede, akciğerlerde de meydana gelir. Normal, dimdik duran erişkinde, akciğerlerin en alt noktası ile en üst noktası arası 30 cm'dir. Bu, kalbin üst tarafında 15 mm Hg ve altında 8 mm Hg olmak üzere 23 mm Hg'lık bir basınç farkını oluşturur. Ayakta duran bir kişinin akciğerinin en üst bölgesinde pulmoner arteryel basınç kalp seviyesindeki pulmoner arteryel basınçtan yaklaşık 15 mm Hg kadar daha azdır ve akciğerlerin en alt kısmında basınç yaklaşık 8 mm Hg daha fazladır. Böyle basınç farkları, akciğerlerin farklı bölgelerindeki kan akımları üzerinde oldukça etkilidir. Bu olay, ayakta dik duran bir kişide, akciğerin farklı düzeylerinde birim akciğer dokusu başına kan akımını tanımlayan Şekil 38-3'de alttaki eğri ile gösterilmiştir. Ayakta istirahat durumunda, akciğerin tepe kısmında çok az kan akımı olduğu halde, aşağı akciğer bölümünde yaklaşık beş kat fazla akım olduğuna dikkat edilmelidir. Bu farkları açıklamaya yardımcı olması için, akciğer Şekil 38-4'te görüldüğü gibi, genellikle üç tabaka halinde bölümlenir. Her bölgenin kan akım düzeni tamamen farklıdır.

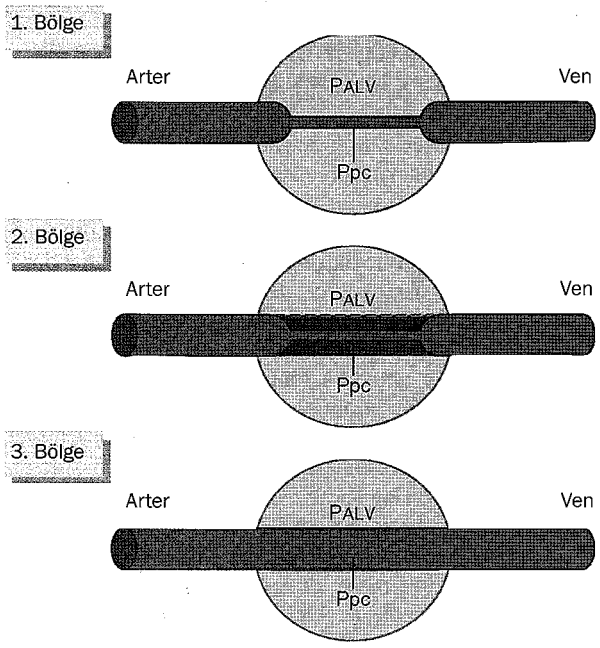
Pulmoner Kan Akımının 1., 2. ve 3. Bölgeleri

Alveol duvarlarındaki kapillerler içlerindeki kan basıncı ile genişletilirken, aynı anda dış yandaki alveoler ha-



ŞEKİL 38-3

Ayakta duran bir kişide hem egzersiz, hem de dinlenim sırasında akciğerlerin farklı düzeylerinde kan akımı. Kişi dinlenirken, kan akımının akciğerlerin tepesinde pek yavaş olduğuna, kan akımının çoğunun akciğerlerin daha alt bölgelerinden geçtiğine dikkat ediniz.



ŞEKİL 38-4

Akciğerlerin 3 kan akım bölgesinde kan akımı mekanikleri: *1. Bölge, akım yok* - çünkü alveoler hava basıncı (PALV) arteryel basınçtan daha büyüktür; *2. Bölge, aralıklı akım* - çünkü sistolik arteryel basınç alveoler hava basıncından daha fazladır, fakat diyastolik arteryel basınç alveoler basıncın altına düşer; *3 bölge, devamlı akım* - çünkü arteryel basınç ve pulmoner kapiller basınç (Ppc) her zaman alveoler hava basıncından büyüktür.

va basıncı ile sıkıştırılırlar. Bu nedenle, alveoler hava basıncı kapiller kan basıncından daha büyük olduğu zaman, kapillerler kapanır ve kan akımı durur. Fizyolojik ve patolojik değişik durumlarda, pulmoner kan akımının aşağıdaki üç olası bölgelerinden herhangi biri bulunabilir:

1. *Bölge: Kalp döngüsünün tüm süresi boyunca kan akımı yoktur*; çünkü akciğerin o bölgesinde lokal kapiller basınç, kalp döngüsünün herhangi bir anındaki alveoler hava basıncından asla daha yüksek olamaz.
2. *Bölge:Aralıklı kan akımı*; sistolik basınç, alveoler hava basıncından daha yüksek, fakat diyastolik basınç alveoler basınçtan daha düşük olduğu için sadece pulmoner arteryel basınç zirveye ulaştığında aralıklı kan akımı vardır.
3. *Bölge: Devamlı kan akımı*; çünkü alveoler kapiller basınç, bütün kalp döngüsü süresince alveoler hava basıncından daha yüksektir.

Normal olarak, akciğerler sadece 2. ve 3. bölge tipi kan akımına sahiptir -2. bölge (aralıklı akım) apekste ve 3. bölge (devamlı akım) bütün aşağı bölgelerde. Açıklayacak olursak, bir kişi dik pozisyonda durduğunda, akciğer apeksinde pulmoner arteryel basınç kalp düzeyindeki basınçtan yaklaşık 15 mm Hg kadar daha azdır. Bu nedenle, apikal sistolik basınç sadece 10 mm Hg'dır. (Kalp düzeyinde 25 mm Hg eksi 15 mm Hg'lık hidrostatik basınç farkı). Bu 10 mm Hg'lık apikal kan basıncı, sıfır olan alveoler hava basıncından büyüktür, böylece kan kalp sistolü sırasında pulmoner apikal kapillerlere akar. Aksine, diyastol sırasında, kalp düzeyindeki 8 mm Hg'lık diyastol basıncı, kanı pompalamak için gereksinilen 15 mm Hg'lık hidrostatik basınç gradyanını aşamadığından diyastolik kapiller akımı oluşturmak için yetersizdir. Bu nedenle, akciğerin apeks kısmındaki kan akımı sistol sırasında sürüp diyastolde durduğundan bölgenin kan akımı aralıklıdır, Buna 2. bölge kan akımı denir. Normal akciğerlerde, ikinci bölge kan akımı kalbin orta hattının yaklaşık 10 cm. üzerinden başlar ve buradan akciğerlerin tepesine kadar yayılır.

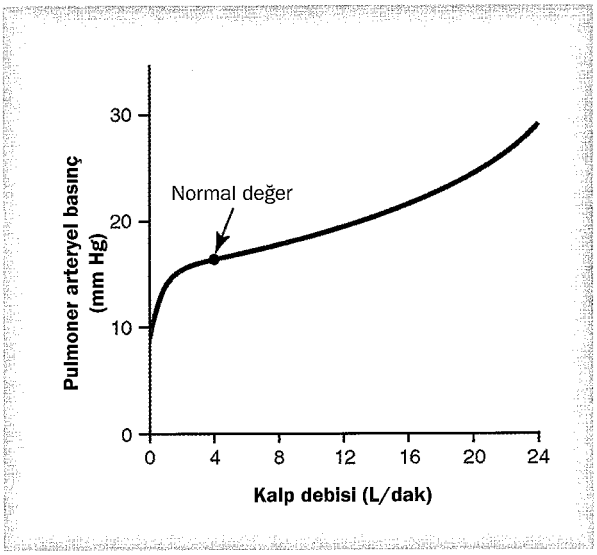
Kalp seviyesinin yaklaşık 10 cm üzerinden başlayıp, akciğerlerin en aşağıya kadar uzanan daha alt bölgelerinde, pulmoner arteryel basınç, hem sistol hem de diyastol sırasında sıfır alveoler hava basıncından daha yüksektir. Bu nedenle, alveoler kapillerlerde kan akımı devamlıdır veya 3. bölge kan akımı vardır. Ayrıca, yatar durumdaki normal bir kişide, hiçbir akciğer bölgesi kalp düzeyinden bir kaç cm'den daha yüksek olmadığı için kan akımı akciğerlerin tamamında apeksleri de kapsayacak şekilde 3. bölgedir.

1. Bölge Kan Akımı, Yalnız Anormal Şartlar Altında Oluşur. Kalp döngüsünün hiçbir döneminde görülmeyen 1. bölge kan akımı, pulmoner sistolik arteryel basıncın çok düşük olduğu veya alveoler basıncın akıma izin vermeyecek kadar yüksek olduğu koşullarda oluşur. Örneğin, eğer ayakta dik duran bir kişi, pulmoner sistolik kan basıncı normal fakat intraalveoler hava basıncı normalden en az 10 mm Hg kadar fazla olacak şekilde, pozitif hava basıncına karşı solunum yaparsa o zaman en azından akciğer apekslerinde -hiç kan akımının olmadığı- 1. bölge kan akımı beklenir. 1. bölge kan akımına diğer bir örnek, ayakta dik duran bir kişide aşırı kan kaybı nedeniyle sistolik pulmoner arteryel basıncın ileri derecede düşmesidir.

Akciğerin Farklı Kısımlarındaki Kan Akımı Üzerine Egzersizin Etkisi. Şekil 38-3'e tekrar bakıldığında, bütün akciğer kısımlarında kan akışının egzersiz sırasında arttığı görülmektedir. Akciğerin tepesinde akım artışı %700-800 olurken, akciğerin alt kısımlarındaki artış %200-300'den daha fazla değildir. Bu farklılıkların nedeni egzersiz sırasında pulmoner vasküler basınçların akciğer apeksindeki akımı 2. bölge şeklinden 3. bölge şekline dönüştürecek miktarda artmasıdır.

Ağır Egzersizde Kalp Debisindeki Artışın Pulmoner Arteryel Basınç ve Pulmoner Kan Akımı Üzerine Etkisi

Ağır egzersiz esnasında, akciğerlerden geçen kan akımı 4 ile 7 kat arasında artar. Bu fazladan akım akciğerlerde üç mekanizma ile sağlanır: (1) bazen üç kat kadar olabilen, açık kapillerlerin sayısındaki artış ile (2) bütün kapillerlerin genişlemesi ve herbir kapillerden geçen kan akım hızının iki kattan daha fazla artması ile ve (3) pulmoner arteryel basınçtaki artış ile. Normal kişilerde, bu ilk iki değişiklik pulmoner vasküler direnci o kadar düşürür ki, pulmoner arteryel basınç en üst derecede egzersizde bile çok az yükselir. Bu etki Şekil 38-5'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 38-5

Egzersizde kalp debisi artışının pulmoner arteryel basınç üzerine etkisi.

Egzersiz esnasında akciğerlerin, pulmoner arteryel basıncı artırmaksızın yüksek oranda artmış kan akımına uyum gösterme yeteneği, sağ kalbin enerjisini korur. Bu yetenek aynı zamanda, pulmoner kapiller basınçta anlamlı bir artışı engelleyerek pulmoner ödem gelişimini de önler.

Sol Kalp Yetmezliğinin Bir Sonucu Olarak Sol Atriyum Basıncı Yükseldiğinde Pulmoner Dolaşımın Fonksiyonu

Sağlıklı bir kişide sol atriyum basıncı, çok zorlu bir egzersiz sırasında bile asla +6 mm Hg'nın üzerine çıkmaz. Sol atriyum basıncındaki bu küçük değişiklikler, kanın pulmoner arterlerden aynı rahatlıkla akmasını sürdürecek şekilde sadece pulmoner venülleri genişlettiği ve daha fazla kapillerleri açtığı için pulmoner arterlerde kan aynı kolaylıkla akmaya devam eder.

Sol kalp yetmezliğinde, kan sol atriyumda göllenmeye başlar. Sonuç olarak, sol atriyum basıncı böyle bir durumda 1-5 mm Hg'lık normal değerlerinden 40-50 mm Hg'a yükselebilir. Atriyal basınçta 7 mm Hg'a kadar olan başlangıç artışı pulmoner dolaşım fonksiyonu üzerine çok az bir etkiye sahiptir. Fakat, sol atriyal basınç 7 veya 8 mm Hg'dan daha fazla yükseldiğinde, sol atriyal basınçtaki her artış pulmoner arter basıncında neredeyse aynı miktarda artışa neden olur. Bu da, sağ kalp üzerindeki iş yükünün artmasına yol açar. Sol atriyal basınçta 7 veya 8 mm Hg'nın üzerindeki herhangi bir artış, kapiller basıncı da aynı büyüklükte artırır. Sol atriyal basınç, 30 mm Hg'yı aştığı zaman, kapiller basıncı da aynı şekilde artırmak suretiyle, bölüm içinde daha sonra tartışacağımız gibi, olasılıkla pulmoner ödem gelişir.

Pulmoner Kapiller Dinamiği

Alveol havası ile pulmoner kapiller kan arasında gazların değişimi sonraki bölümde tartışılmıştır. Ancak bizim için, alveol duvarlarının çok sayıda kapiller ile çevrelendiğini ve yan yana kapillerlerin çoğu yerlerde neredeyse birbirlerine değdiğini burada belirtmek gerekir. Bu nedenle, alveol duvarlarındaki kapiller kan akımının bireysel kapillerlerde akmak yerine genellikle "akım tabakası" şeklinde olduğu söylenir.

Pulmoner Kapiller Basınç. Pulmoner kapiller basınçların doğrudan ölçümü henüz yapılamamıştır. Bununla birlikte, Bölüm 16'da tanımlanmış bir teknik kullanılarak pulmoner kapiller basıncın "izogravimetrik" ölçümü, 7 mm Hg'lık bir değer vermiştir. Ortalama sol atriyal basınç yaklaşık 2 mm Hg ve ortalama pulmoner arteryel basınç sadece 15 mm Hg olduğundan, ortalama pulmoner kapiller basınç bu iki değer arasında bir yerde bulunmalıdır. Bu nedenle, 7 mm Hg'lık değer olasılıkla yaklaşık olarak doğrudur.

Pulmoner Kapillerlerde Kanın Kalış Süresinin Uzunluğu. Bütün pulmoner kapillerlerin tüm enine kesit alanlarının histolojik olarak incelenmesinden, kalp debisi normal olduğunda, kanın yaklaşık 0,8 saniyede pulmoner kapillerlerden geçtiği hesaplanabilir. Kalp debisi arttığı zaman, bu süre 0,3 saniyeye kadar kısalabilir. Bu kısalma çok daha büyük olabilirdi, ancak normalde kapalı bulunan ve artan kan akımına uyum sağlamak üzere açılan ek kapillerlerden dolayı daha fazla kısalma olmaz. Böylece kapillerlerden geçen kan 1 saniyenin bölümleri içinde, fazla karbon dioksidini kaybeder ve oksijenlenmiş olur.

Akciğerlerde Kapiller Sıvı Değişimi ve Pulmoner İnterstisyel Sıvı Dinamiği

Akciğer kapiller membranlarında sıvı değişim dinamiği, *nitelik olarak* periferik dokulardakiyle aynıdır. Ancak *nicelik bakımından* aşağıda belirtilen önemli farklılıklar bulunmaktadır.

1. Yaklaşık 7 mm Hg'lık pulmoner kapiller basınç, periferik dokulardaki yaklaşık 17 mm Hg'lık oldukça yüksek fonksiyonel kapiller basınçla kıyaslandığında düşüktür.
2. Akciğerdeki interstisyel sıvı basıncı, periferik derialtı dokusundakinden biraz daha fazla negatiftir. (Bu iki şekilde ölçülmüştür: pulmoner interstisyuma bir mikropipet sokularak yaklaşık -5 mm Hg'lık bir değer ve alveollerden sıvının geri emilme basıncını ölçmek suretiyle, yaklaşık -8 mm Hg'lık bir değer elde edilmiştir).

3. Pulmoner kapillerler protein moleküllerini göreceli olarak daha fazla sızdırdıklarından, pulmoner interstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncı yaklaşık 14 mm Hg olarak bulunur. Oysa perifer dokularda basınç bu değerin yarısından daha azdır.
4. Alveol duvarları aşırı incedir ve alveol yüzeylerini örten alveol epiteli o kadar zayıftır ki alveoler hava basıncından daha büyük (0 mm Hg'dan fazla) herhangi bir interstisyel pozitif basınç ile yırtılır ve böylece interstisyel boşluklardan alveollere sıvı boşalmasına neden olur.

Şimdi, bu sayısal farklılıkların pulmoner sıvı dinamiğini nasıl etkilediğini görelim.

Akciğerde İnterstisyel Sıvı Basıncı ve Diğer Basınçlar Arasındaki İlişkiler. Şekil 38-6, bir pulmoner kapiller, bir pulmoner alveol ve kapiller ve alveol arasındaki interstisyel boşluğu drene eden bir lenfatik kapilleri göstermektedir. Aşağıdaki tabloda kapiller membrandaki kuvvetlerin dengesine dikkat ediniz.

	mm Hg
Kapillerlerden pulmoner interstisyuma sıvı hareketine yol açan kuvvetler:	
Kapiller basınç	7
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	14
Negatif interstisyel sıvı basıncı	8
TOPLAM DIŞARI ÇIKARICI KUVVET	29
Kapillerler içine sıvı emilimine yol açan kuvvetler:	
Plazma kolloid ozmotik basınç	28
TOPLAM İÇERİDE TUTUCU KUVVET	28

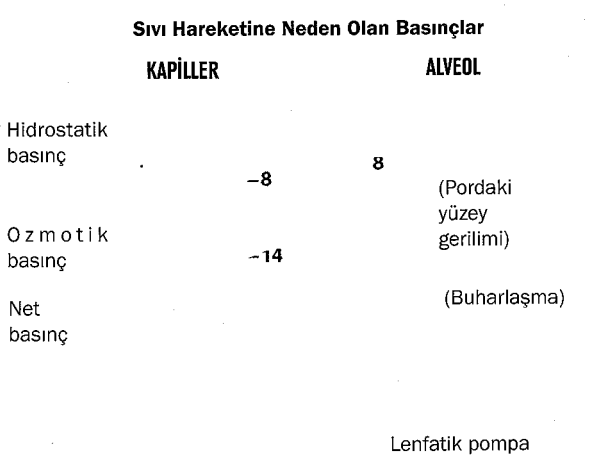
Böylece, normal dışarıya çeken kuvvetler, içeride tutan kuvvetlerden hafifçe daha fazladır. Pulmoner kapiller membrandaki *ortalama filtrasyon basıncı* aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

	mm Hg
Toplam dışarı çıkarıcı kuvvet	+29
Toplam içeride tutucu kuvvet	-28
NET ORTALAMA FİLTRASYON BASINCI	+1

Bu filtrasyon basıncı pulmoner kapillerlerden interstisyel boşluklara doğru devamlı zayıf bir sıvı akışına neden olur ve alveollerde buharlaşan küçük bir miktar dışında, bu sıvı pulmoner lenfatik sistem yoluyla dolaşıma geri pompalanır.

Negatif Pulmoner İnterstisyel Basınç ve Alveolleri "Kuru" Tutma Mekanizması. Akciğer fonksiyonlarında en önemli problemlerden biri, alveollerin neden sıvı ile dolmadığını anlamaktır. İlk söylenecek etki, alveoler epitelin, sıvıyı interstisyel boşluğun dışına alveollerin içine sızdırmadan tutacak kadar güçlü ve sürekli olmasıdır. Bu doğru değildir; çünkü deneyler, büyük miktarda su ve elektrolitlerin yanısıra büyük protein moleküllerini bile geçirebilen alveol epitel hücreleri arasında daima açıklıkların bulunduğunu göstermiştir.

Bununla birlikte, eğer pulmoner kapillerler ve pulmoner lenfatik sistemin normalde interstisyel boşluklarda hafif bir *negatif basıncı* koruduğu hatırlanırsa, alveol içinde ne zaman bir fazla sıvı görülse alveoler epitel hücreleri arasındaki küçük açıklıklardan akciğer interstisyumuna basitçe mekanik olarak emileceği açıktır. Daha sonra, fazla sıvı ya pulmoner lenfatikler yoluyla taşınır ya da pulmoner kapillerlere emilir. Böylece, normal şartlar altında, alveolleri nemli tutmak için epitelden yüzeye sızan küçük bir miktar sıvı hariç, alveoller "kuru" bir durumda tutulur.



SEKİL 38-6

Akciğerlerin alveoler membran (sağda) ve kapillerinde (solda) hidrostatik ve ozmotik kuvvetler. Pulmoner interstisyel boşluktan sıvıyı pompalayan bir lenfatik de (ortada) görülmektedir. Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders Company, 1975'den değiştirilerek.

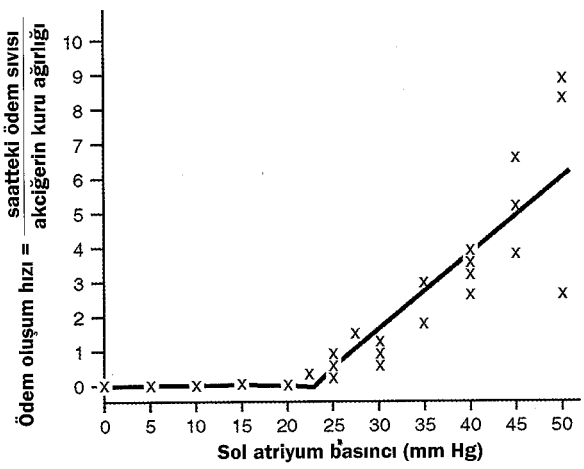
Pulmoner Ödem

Pulmoner ödem, vücudun herhangi bir yerinde oluşan ödemle aynı şekilde meydana gelir. Pulmoner interstisyel sıvı basıncını, negatiften pozitife çıkaran herhangi bir faktör, alveollerin ve pulmoner interstisyel alanların büyük miktarda serbest sıvı ile hızla dolmasına neden olacaktır.

Pulmoner ödemin en genel nedenleri aşağıdaki gibidir:

1. Pulmoner venöz basınç ve pulmoner kapiller basınçta çok büyük artışlara ve alveollerin ve interstisyel alanların sıvı ile dolmasına neden olan mitral kapak hastalığı veya sol kalp yetmezliği.
2. Pnömoni gibi infeksiyonların veya klorin veya kükürt dioksit gazı gibi zehirli maddelerin solunmasıyla pulmoner kapiller membranın haraplanması. Bunların herbiri hem plazma proteinlerinin hem de sıvının hızla kapiller dışına sızmasına ve oradan da hem akciğer interstisyel boşluklarına ve hem de alveollere geçmesine neden olur.

"Pulmoner Ödem Güvenlik Faktörü." Hayvanlarda yapılan deneyler normalde pulmoner kapiller basıncın,



ŞEKİL 38-7

Sol atriyum basıncı (ve aynı zamanda pulmoner kapiller basınç) arttığında akciğer dokusuna olan sıvı kaybının hızı. (Guyton AC, Lindsey'den: Circ. Res. 7: 649, 1959 The American Hear Assocation Inc.'in izniyle)

belirgin pulmoner ödem oluşmadan önce, en azından kapillerlerdeki plazmanın kolloid ozmotik basıncına eşit bir düzeye yükselmesi gerektiğini göstermiştir. Bir örnek vermek gerekirse Şekil 38-7 köpeklerde, farklı düzeylerdeki sol atriyal basıncın ödem oluşum hızını nasıl artırdığını göstermektedir. Sol atriyum basıncının her yükselişinin, pulmoner kapiller basıncı, sol atriyum basıncından 1-2 mm Hg daha fazla yükselttiği hatırlanmalıdır. Bu deneylerde, sol atriyum basıncı 23 mm Hg'nın üzerine çıkar çıkmaz (pulmoner kapiller basıncı 25 mm Hg'nın üzerine yükseltmesi nedeniyle), sıvı akciğerlerde toplanmaya başlar. Bu sıvı birikimi, kapiller basıncın daha da artmasıyla, çok daha hızla yükselir. Bu deneyler sırasında, plazma kolloid ozmotik basıncı 25 mm Hg olan kritik basınç seviyesine eşittir. Bu nedenle, normal olarak 28 mm Hg'lık bir plazma kolloid ozmotik basıncına sahip insanda, pulmoner ödeme sebep olması için pulmoner kapiller basıncın 7 mm Hg'lık normal düzeyinden 28 mm Hg'dan daha yükseğe çıkartılması gerektiği ongörülebilir. Bu da, yaklaşık 21 mm Hg'lık *pulmoner ödeme karşı akut bir güvenlik faktörü* oluşturur.

Kronik Durumlarda Güvenlik Faktörü. Pulmoner kapiller basınç kronik olarak yüksek kaldığında (en az 2 hafta süreyle), lenf damarlarının büyük oranda genişlemesi ve böylece interstisyel alanlardan sıvı taşıma yeteneğini olasılıkla 10 kat kadar daha fazla artırması nedeniyle, akciğerler pulmoner ödeme karşı çok daha fazla dirençli olurlar. Bundan dolayı kronik mitral stenozlu hastalarda, öldürücü pulmoner ödem gelişmeksizin 40-45 mm Hg'lık bir pulmoner kapiller basınç ölçülebilir.

Akut Pulmoner Ödemde Ölümün Çabukluğu. Pulmoner kapiller basınç, güvenlik faktör düzeyinin hafifçe üstüne çıksa bile öldürücü pulmoner ödem saatler içinde gelişebilir. Hatta kapiller basınç güvenlik faktör düzeyinin 25-30 mm Hg üstüne yükselmesinde, öldürücü ödem 20-30 dakika içinde oluşabilir. Böylece, pulmoner kapiller basıncın bazen 50 mm Hg'ya yükseldiği akut sol kalp yetmezliğinde, sıklıkla akut pulmoner ödemden dolayı ölüm 30 dakikadan daha kısa bir zaman içinde gerçekleşir.

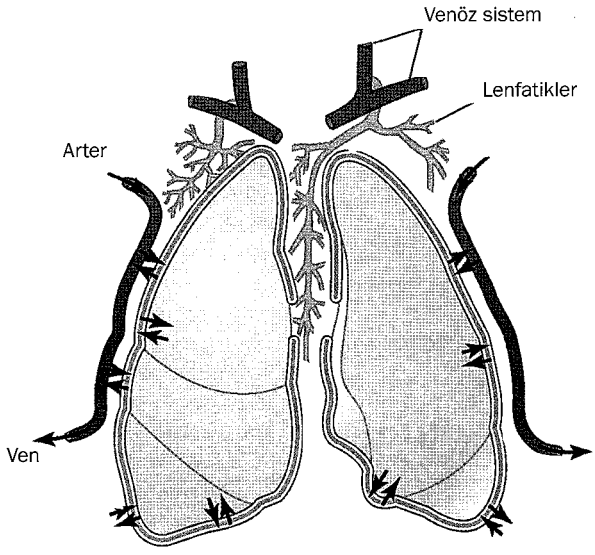
Plevra Boşluğundaki Sıvılar

Akciğerler, normal solunum esnasında genişlediğinde ve küçüldüğünde plevra boşluğunda öne ve arkaya doğru kayarlar. Bu olayı kolaylaştırmak için paryetal ve viseral plevra arasında ince mukoid bir sıvı tabakası bulunur.

Şekil 38-8 plevral boşluktaki sıvı değişim dinamiğini göstermektedir. Plevra membranı, plevral boşluğa az bir miktar interstisyel sıvının devamlı olarak sızdığı porlu bir mezenkimal seröz membrandır. Bu sıvılar, beraberinde plevral sıvıya mukoid bir karekter veren doku proteinlerini taşırlar. Bu durum, hareketli akciğerlerin çok kolayca kaymasına izin vermektedir.

Herbir plevral kavitede bulunan sıvının toplam miktarı normalde azdır ve sadece birkaç mililitredir. Miktar, iki plevrayı ayırmak için yeterli olandan biraz fazla olduğu zaman, fazlalık plevral boşluktan doğrudan (1) mediastene, (2) diyaframın üst yüzüne ve (3) paryetal plevranın yan yüzlerine açılan lenfatik damarlarla bölgeden uzaklaştırılır. Bu yüzden, paryetal ve viseral plevra arasındaki *plevra boşluğu, potansiyel bir boşluk* olarak adlandırılır, çünkü normalde belirgin bir fiziksel boşluk oluşturamayacak kadar dardır.

Plevra Sıvısındaki "Negatif Basınç." Akciğerlerin dışında, onları genişlemiş bir halde tutmak için daima negatif bir kuvvet gereklidir. Bu, normal plevra boşluğundaki negatif bir basınçla sağlanır. Bu negatif basıncın temel nedeni, sıvının boşluktan lenfatiklerle pompalanmasıdır (bu aynı zamanda vücudun birçok



ŞEKİL 38-8

İntraplevral boşluklarda sıvı değişim dinamiği.

doku boşluğunda bulunan negatif basıncın da esasıdır). Akciğerlerin normalde kollaps eğilimleri -4 mm Hg civarında bir basınç oluşturduğundan, akciğerleri genişlemiş durumda tutmak için plevral sıvı basıncı, daima en az -4 mm Hg kadar negatif olmalıdır. Gerçek ölçümler, bu basıncın genellikle akciğerlerin kollaps basıncından birkaç milimetre civa daha negatif, yani -7 mm Hg civarında olduğunu göstermiştir. Böylece kayganlaştırıcı olarak işlev gören çok ince tabaka halindeki mukoid sıvı hariç, plevra sıvısının negativitesi normal akciğerleri göğüs kafesinin paryetal plevrasına doğru çekilmiş olarak tutar.

Plevral Efüzyon. Plevral efüzyon, plevral boşlukta çok miktarda serbest sıvı toplanması demektir. Efüzyon, dokulardaki ödem sıvısının eşdeğeridir ve "plevral boşluğun ödemi" olarak adlandırılabilir. Efüzyonun olası sebepleri, diğer dokulardaki ödemin sebepleriyle (Bölüm 25'de tartışılan) aynıdır. Bunlar (1) plevral boşluktan lenfatik drenajın bloke olması; (2) kalp yetmezliği; bu aşırı yüksek periferik ve pulmoner kapiller basınca neden olur ve plevral boşluğa aşırı miktarda sıvı geçişine yol açar; (3) plazma kolloid ozmotik basıncının çok azalması, böylece aşırı sıvı sızmasına yol açar; ve (4) plevral boşluğun plevral yüzeylerinin herhangi bir nedenle inflamasyonu veya enfeksiyonu; bu kapiller membranı bozar ve hem plazma proteinlerinin hem de sıvının boşluğa hızlıca akmasına neden olur.

Kaynaklar

Gehlbach BK, Geppert E:The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125: 669, 2004.

Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. Chest 124: 1090, 2003.

Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.

Guyton AC, Parker JC, Taylor AE, et al: Forces governing water movement in the lung. In: Fishman AP, Renkin EM (eds): Pulmonary Edema. Baltimore:Waverly Press, 1979, p 65.

Guyton AC,Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. II. Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? News Physiol Sci 18:55, 2003.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84: 385, 2004.

Matalon S, Hardiman KM, Jain L, et al: Regulation of ion channel structure and function by reactive oxygennitrogen species. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285: L1184, 2003.

Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G: Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. News Physiol Sci 16: 66, 2001.

Schoene RB: Limits of human lung function at high altitude. J Exp Biol 204:3121, 2001.

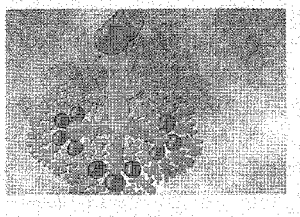
Taylor AE, Guyton AC, Bishop VS: Permeability of the alveolar membrane to solutes. Circ Res 16:353, 1965.

Wallace J: Update in pulmonary diseases. Ann Intern Med 139:499, 2003.

West JB: Respiratory Physiology—The Essentials, 5th ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1994.

West JB: Invited review: pulmonary capillary stress failure. J Appl Physiol 89: 2483, 2000.

Gaz Değişiminin Fiziksel İlkeleri; Solunum Zarlarında Oksijen ve Karbon Dioksit Difüzyonu



Alveollerin taze hava ile havalandırılmasından sonra, solunum sürecinin ikinci adımı, oksijenin alveollerden pulmoner kana ve karbon dioksidin zıt yönde *difüzyonudur*. Difüzyon basitçe, eşleşmiş moleküllerin bütün yönlerde solunum membranı ve komşu sıvılar boyunca olan rastlantısal hareketleridir. Bununla beraber, solunum fizyolojisinde, sadece difüzyon oluşumunun temel mekanizması ile değil, difüzyonun *hızı* ile de ilgilenilir. Bu çok daha karmaşık bir problemdir, bu nedenle gaz değişimi ve difüzyon fiziğinin derinliğine anlaşılması gerekir.

Gaz Difüzyonu ve Gaz Parsiyel Basınçlarının Fiziği

Gaz Difüzyonunun Moleküler Temeli

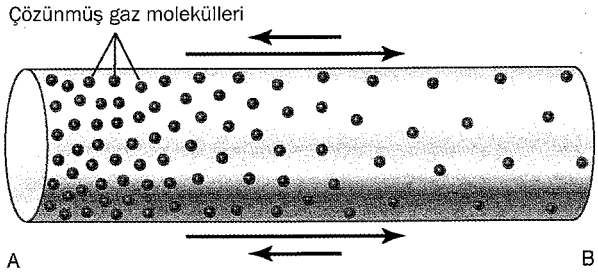
Solunum fizyolojisi ile ilgili gazların hepsi, birbirlerinin arasında serbestçe hareket eden basit moleküllerdir. Bu serbest hareketlere "difüzyon" denir. Aynı olay, vücut doku ve sıvılarında erimiş olan gazlar için de geçerlidir.

Difüzyonun oluşması için, bir enerji kaynağına gereksinim vardır. Bu enerji, moleküllerin kendi kinetik hareketleriyle sağlanır. Mutlak sıfır sıcaklığındakiler hariç, maddelerin bütün molekülleri sürekli olarak hareket halindedir. Fiziksel olarak birbirine tutunmayan serbest moleküller, diğer moleküllerden birine çarpıncaya kadar, yüksek hızda doğrusal hareket ederler. Daha sonra, moleküller çarpma ile yeni yönlere sıçrayarak, diğer başka moleküllerle çarpışana kadar hareketlerine devam ederler. Bu şekilde, moleküller birbirleri arasında hızla ve rastgele hareket ederler.

Bir Gazın Tek Yöndeki Net Difüzyonu-Konsantrasyon Gradyanının Etkisi. İçinde gaz bulunan bir bölmenin veya eriyiğin bir tarafında yüksek konsantrasyonda, diğer tarafında ise düşük konsantrasyonda gaz bulunuyorsa, Şekil 39-1'de gösterildiği gibi, gazın net difüzyonu yüksek konsantrasyon alanından düşük konsantrasyon alanına doğru olacaktır. Nedeni açıktır. Bölmenin A ucunda bulunan ve B'ye doğru difüze olacak olan moleküllerin miktarı, karşıt yönde difüze olacak moleküllerin miktarından çok daha fazladır. Bu nedenle, şekilde okların uzunluğu ile gösterildiği gibi, her iki yöndeki difüzyon hızı orantılı olarak farklıdır.

Gaz Karışımındaki Gaz Basınçları—Gazların "Parsiyel Basınçları"

Basınç, bir yüzeye karşı hareket eden moleküllerin birçok defa yüzeye çarpması nedeniyle oluşur. Böylece, solunum yolları ve alveollerin yüzeyine etki eden gazın oluşturduğu basınç, herhangi bir anda, moleküllerin o yüzeye çarpmasıyla oluşan toplam kuvvetle orantılıdır. Bu, *basıncın doğrudan gaz moleküllerinin konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu* anlamına gelir.



ŞEKİL 39-1

Oksijenin, bölmenin bir ucundan (A) diğer ucuna (B) difüzyonu. Okların uzunlukları arasındaki fark *net difüzyonu* gösterir.

Solunum fizyolojisinde, başlıca oksijen, azot ve karbon dioksitten oluşan gaz karışımlarından bahsedilir. Bu gazların her birinin difüzyon hızı, aynı gazın tek başına oluşturduğu basınç ile doğru orantılıdır. Buna, o gazın parsiyel basıncı denir. Parsiyel basınç kavramı aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Bileşimi yaklaşık olarak, %79 azot ve %21 oksijen olan havayı düşünelim. Deniz seviyesinde, bu karışımın toplam basıncı 760 mmHg'dir. Basıncın moleküler temelinin önceki tanımından da anlaşılacağı gibi, her gaz kendi konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak toplam basınca katkıda bulunur. Bundan dolayı, 760 mm Hg'lık basıncın %79'u azot tarafından (600 mm Hg) ve %21'i oksijen tarafından (160 mm Hg) oluşturulur. Böylece, karışımdaki azotun "parsiyel basıncı" 600 mm Hg; oksijenin "parsiyel basıncı" ise 160 mm Hg'dır. Toplam basınç 760 mm Hg olup, parsiyel basınçların toplamıdır. Bir karışımdaki her bir gazın parsiyel basınçları, PO, PCO, PN, PHO, PHe ve bunun gibi, simgelerle belirtilir.

Suda ve Dokularda Çözünen Gazların Basınçları

Suda ya da vücut dokularında erimiş olan gazlar da basınç oluştururlar. Çünkü erimiş moleküller kinetik enerjiye sahiptirler ve rastgele hareket ederler. Ayrıca, sıvıda erimiş gaz molekülleri hücre zarı gibi bir yüzeyle karşılaştığında, tıpkı gaz fazındaki gazın kendi parsiyel basıncını oluşturduğu gibi basınç oluşturur. Erimiş gazların parsiyel basınçları, gaz fazındaki gazlarda olduğu gibi, PO, PCO, PN, PHe ve bunun gibi, simgelerle belirtilir.

Bir Sıvıda Erimiş Olan Gazın Basıncını Belirleyen Faktörler. Bir eriyikteki gazın parsiyel basıncı, sadece onun konsantrasyonu ile değil, aynı zamanda o gazın *erime katsayısı* ile belirlenir. Moleküllerin bazı tipleri, özellikle karbon dioksit, fiziksel veya kimyasal olarak su molekülleri tarafından çekilirken, diğer bazı gazlar itilir. Moleküllerin çekimi sayesinde, basıncın çok fazla artmasına gerek kalmadan, çözeltide daha çok molekül eriyebilir. Buna karşı, moleküllerin itildiği durumlarda, moleküllerin çok daha az erimesiyle yüksek parsiyel basıncı gelişecektir. Bu ilişki *Henry yasası* adıyla bilinen aşağıdaki formülle belirtilir.

$$\text{Parsiyel Basınç} = \frac{\text{Erimiş gazın konsantrasyonu}}{\text{Erime katsayısı}}$$

Parsiyel basınç atmosfer olarak (1 atmosfer basınç 760 mm Hg ya eşittir), ve konsantrasyon da birim hacim suda erimiş olan gazın hacmi olarak ifade edildiğinde, vücut sıcaklığında önemli solunum gazlarının erime katsayıları aşağıdaki gibidir:

Oksijen	0,024
Karbon dioksit	0,57
Karbon monoksit	0,018
Azot	0,012
Helyum	0,008

Bu tablodan görülüyor ki, karbon dioksidin eriyebilirliği oksijenden 20 kat fazladır. Bu nedenle, karbon dioksitin parsiyel basıncı (verilen bir konsantrasyon için) oksijenin oluşturduğu basıncın yirmide birinden azdır.

Alveollerdeki Gaz Fazı ile Pulmoner Kanda Erimiş Faz Arasındaki Gazların Difüzyonu. Alveoler solunum gazlarının karışımındaki her bir gazın parsiyel basıncı, o gazın moleküllerini alveoler kapillerlerdeki kanda çözünmeye zorlama eğilimindedir. Buna karşın, aynı gazın kanda erimiş olan molekülleri ise, kanın sıvı kısmında rastlantısal şekillerde sıçrar. Bu sıçrayan moleküllerin bazıları tekrar alveollere geri döner. Geri dönüş hızları, kandaki parsiyel basınçları ile doğru orantılıdır.

Sonuçta gazın *net difüzyonu* hangi tarafa doğru olacaktır? Net difüzyon, iki parsiyel basınç arasındaki farkla belirlenir. Normalde oksijen için olduğu gibi, eğer gazın alveollerdeki parsiyel basıncı daha fazla ise, daha fazla molekül diğer yönlerden çok kana difüze olur. Normalde karbon dioksit için olduğu gibi, eğer kanda erimiş haldeki gaz basıncı daha yüksekse, net difüzyon alveollerdeki gaz fazına doğru oluşur.

Su Buharı Basıncı

Nemlenmemiş hava, solunum yollarına girdiğinde, su öncelikle bu yolların yüzeyinden buharlaşır ve havayı nemlendirir. Bunun sebebi, çeşitli erimiş gaz molekülleri gibi, su moleküllerinin de sürekli olarak su yüzeyinden gaz fazına geçmesidir. Su moleküllerinin yüzeyden kurtulmaya çalıştığı basınca, suyun *buhar basıncı* denir. 37°C'lik normal vücut sıcaklığında, bu buhar basıncı 47 mm Hg'dır. Bundan dolayı, gaz karışımı tamamen nemlenmişse etrafındaki su ile "dengede" demektir ve gaz karışımındaki suyun parsiyel basıncı da 47 mm Hg olur. Diğer parsiyel basınçlar gibi, bu parsiyel basınç da P_{H_2O} ile gösterilir.

Su buharı basıncı tümüyle suyun ısısına bağlıdır. Sıcaklık arttıkça, moleküllerin kinetik aktivitesi de artar. Böylece, suyun yüzeyinden moleküllerin gaz fazına geçme olasılığı da artar. Örneğin, suyun buhar basıncı 0°C'de 5 mm Hg ve 100°C'de 760 mm Hg'dır. Ama hatırlanması gereken en önemli değer, vücut sıcaklığında 47 mm Hg olan buhar basıncıdır. Bu değer sonraki tartışmalarımızın birçoğunda görülecektir.

Sıvılarda Gazların Difüzyonu–Net Difüzyona Neden Olan Basınç Farkı

Şimdi, tekrar difüzyon sorununa geri dönelim. Yukarıdaki açıklamadan anlaşılacağı gibi, gazın basıncı bir alanda diğer alandakinden daha yüksek olduğunda, yüksek basınç alanından düşük basınç alanına doğru net difüzyon olacaktır. Tekrar, Şekil 39-1'e dönelim. Şekilde görüldüğü gibi, yüksek basınç alanındaki moleküllerin sayıları çok olduğundan, bunların rastlantısal olarak düşük basınç alanına hareket etme olasılıkları, zıt yönde hareket edecek moleküllerinkinden daha fazladır. Bununla birlikte, bazı moleküller düşük basınç alanından yüksek basınç alanına geçer. Bu nedenle, yüksek basınç alanından düşük basınç alanına doğru gazların *net difüzyonu*, bu yöne doğru hareket eden moleküller ile zıt yönde hareket eden moleküllerin *farkına* eşittir. Bu olay, iki bölgenin gaz parsiyel basınçları arasındaki fark ile doğru orantılıdır ve basitçe *difüzyona neden olan basınç farkı* olarak tanımlanır.

Sıvılardaki Net Difüzyon Hızının Ölçülmesi. Basınç farkına ilave olarak, diğer bazı faktörler sıvıdaki gaz difüzyonunun hızını etkiler. Bunlar, (1) gazın sıvı içerisinde erime kabiliyeti, (2) sıvının enine kesit alanı, (3) gazın difüze olacağı mesafe, (4) gazın molekül ağırlığı ve (5) sıvının sıcaklığıdır. Bu faktörlerin sonuncusu olan sıcaklık, vücutta belirli ölçüler içinde sabit kaldığından, genellikle dikkate alınmaz.

Herhangi bir parsiyel basınç farkında, gazın eriyebilirliği ne kadar yüksekse, o kadar çok sayıda molekül difüzyona uğrar. Ayrıca, difüzyon yolunun enine kesidi ne kadar büyükse, difüze olan toplam molekül sayısı o kadar fazla olur. Diğer taraftan, moleküllerin difüze olacağı yol ne kadar uzunsa, difüzyonun tamamlanması o kadar çok zaman alır. Sonuç olarak, moleküllerin, moleküler ağırlığının karekökü ile ters orantılı olan kinetik hareketlerinin hızı ne kadar büyükse, gazın difüzyon hızı da o kadar büyük olur. Bu faktörlerin tümü aşağıdaki gibi tek bir formülle ifade edilebilir.

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MX}}$$

D difüzyon hızı, ΔP difüzyon yolunun iki ucu arasındaki basınç farkı, A bu yolun enine kesit alanı, S gazın çözünürlüğü, difüzyon mesafesi ve MW gazın molekül ağırlığıdır.

Formülden de açıkça görüldüğü gibi, gazın kendi özellikleri formüldeki iki faktörü belirler: Çözünürlük ve moleküler ağırlık. Bu iki faktör beraberce, $(S/\sqrt{MW})$ ile orantılı olan gazın *difüzyon katsayısını* belirler. Ayrıca, farklı gazların aynı parsiyel basınç düzeylerindeki difüzyon hızları da difüzyon katsayısı ile orantılıdır. Oksijenin difüzyon katsayısı 1 kabul edilirse, vücut sıvıları içinde bulunan ve solunum açısından önemi olan farklı gazların *görece* difüzyon katsayıları aşağıdaki gibidir:

Oksijen	1,0
Karbon dioksit	20,3
Karbon monoksit	0,81
Azot	0,53
Helyum	0,95

Gazların Dokularda Difüzyonu

Solunum bakımından önemli olan gazların tümü, yağlarda ve dolayısıyla hücre membranlarında yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle, gazların dokulardaki hareketini geniş ölçüde sınırlayan etken, hücre zarından geçiş hızları değil, doku sıvılarındaki difüzyon hızıdır. Bundan dolayı, solunum membranı da dahil olmak üzere gazların dokulardaki difüzyonu, yukarıdaki listede gösterildiği gibi, hemen hemen gazların sudaki difüzyonuna eşittir.

Alveoler Havanın Bileşimi-Atmosfer Havası ile İlişkisi

Tablo 39-1'de, alveoler havanın bileşimi, atmosfer havasının bileşimiyle karşılaştırıldığında, alveoler havanın atmosfer havası ile aynı gaz konsantrasyonlarına sahip olmadığı görülmektedir. Bu farklılıkların çeşitli nedenleri vardır. İlk olarak, alveoler hava her solukta atmosfer havasıyla sadece kısmen değişir. İkinci olarak, oksijen sürekli olarak alveoler havadan pulmoner kana absorbe edilir. Üçüncü olarak, karbon dioksit sürekli olarak pulmoner kandan alveollere difüze olur. Ve dördüncü ola-

TABLO 39-1

Akciğere Giren ve Çıkan Solunum Gazlarının Parsiyel Basınçları (Deniz Seviyesinde)

	Atmosfer Havası* (mm Hg)		Nemlendirilmiş Hava (mm Hg)		Alveoler Hava (mm Hg)		Ekspirasyon Havası (mm Hg)	
N_2	597,0	(%78,62)	563,4	(%74,09)	569,0	(%74,9)	566,0	(%74,5)
O_2	159,0	(%20,84)	149,3	(%19,67)	104,0	(%13,6)	120,0	(%15,7)
CO_2	0,3	(%0,04)	0,3	(%0,04)	40,0	(%5,3)	27,0	(%3,6)
H_2O	3,7	(%0,50)	47,0	(%6,20)	47,0	(%6,2)	47,0	(%6,2)
TOPLAM	760,0	(%100,0)	760.0	(%100,0)	760,0	(%100,0)	760,0	(%100,0)

* Ortalama sıcaklıkta ve bulutsuz açık bir günde.

rak, solunum yollarına giren kuru atmosfer havası, alveollere ulaşmadan önce nemlendirilir.

Havanın Solunum Yollarında Nemlendirilmesi. Tablo 39-1, atmosfer havasının hemen hemen tamamının oksijen ve azottan oluştuğunu gösteriyor. Normalde, hemen hemen hiç karbon dioksit bulunmaz, çok az miktarda su buharı içerir. Bununla beraber, atmosfer havası solunum yollarına girer girmez, solunum yüzeylerini kaplayan sıvılarla karşılaşır. Hatta alveollere girmeden önce (bütün işlevsel amaçlar için) tamamen nemlendirilir.

37°C'lik normal vücut sıcaklığında, su buharının parsiyel basıncı 47 mm Hg'dır. Dolayısıyla alveoler havadaki su buharının parsiyel basıncı da 47 mm Hg'dır. Alveollerdeki toplam basınç, atmosfer basıncından (deniz seviyesinde 760 mm Hg) daha yüksek olamayacağı için, bu su buharı, inspirasyon havasındaki tüm diğer gazları *seyreltir*. Tablo 39-1'de, havanın nemlendirilmesinin, deniz seviyesinde oksijenin parsiyel basıncını atmosfer havasındaki ortalama 159 mm Hg'dan nemlendirilmiş havada 149 mm Hg'ya, azotun parsiyel basıncını da 597 mm Hg'dan 563 mm Hg'ya seyrelttiği görülmektedir.

Alveoler Havanın Atmosfer Havası ile Yenilenme Hızı

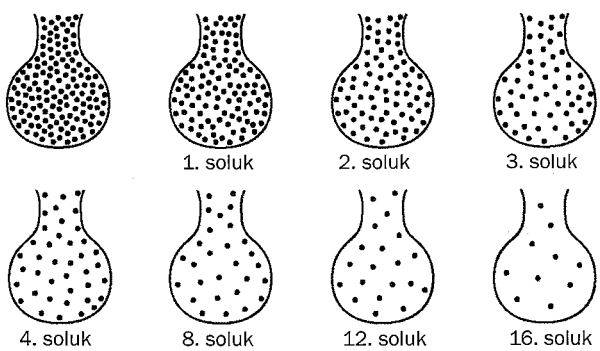
Bölüm 37'de, erkekte akciğerlerinin ortalama *fonksiyonel rezidüel* kapasitesinin (normal ekspirasyon sonunda akciğerlerde kalan hava hacmi) yaklaşık 2300 mililitre olduğu belirtilmişti. Normal inspirasyonla alınan yeni havanın sadece 350 mililitresi alveollere ulaşır ve aynı miktar eski alveoler hava dışarı verilir. Bundan dolayı, her bir solunumla yeni atmosfer havası ile yenilenen alveoler hava hacmi, toplamın sadece yedide biridir. Bu nedenle alveoler havanın çoğunun yenilenmesi için solunum sayısının artması gerekir. Şekil 39-2, alveoler havanın yavaş hızda yenilenmesini gösterir. Şekildeki birinci alveolde çok miktarda gaz bulunur. Fakat fazla gaz, 16 solunumun sonunda bile, hala tam olarak alveolden uzaklaştırılamamıştır.

Şekil 39-3, alveoldeki fazla gazın, normal olarak uzaklaştırılma hızını göstermektedir. Normal alveolar ventilasyon ile, 17 saniyede yaklaşık olarak gazın yarısı uzaklaştırılır. Kişinin alveoler ventilasyon hızı sadece normalin yarısı olduğunda, gazın yarısı 34 saniyede ve ventilasyon hızı normalin iki katı olduğunda, gazın yarısı yaklaşık 8 saniyede uzaklaştırılır.

Alveoler Havanın Yavaş Yenilenmesinin Önemi. Alveoler havanın yenilenmesinin yavaş olması, kandaki gaz konsantrasyonlarının ani değişmelerinin önlenmesinde önemlidir. Bu, solunum kontrol mekanizmalarının daha değişmez olmasını sağlar. Ayrıca, bu sayede, solunum geçici olarak kesildiğinde, doku oksijenasyonundaki, doku karbon dioksit konsantrasyonundaki ve doku pH'sındaki aşırı artış ve düşüşler engellenir.

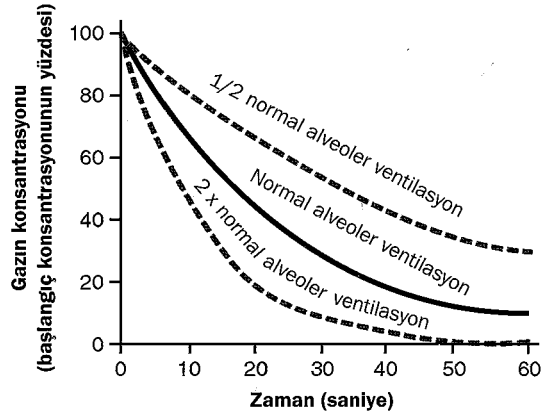
Alveollerdeki Oksijenin Konsantrasyonu ve Parsiyel Basıncı

Oksijen sürekli olarak akciğerlerdeki alveollerden kana absorbe edilir ve yeni oksijen devamlı olarak atmosferden alveollere alınır. Oksijen ne kadar çabuk absorbe edilirse, alveollerdeki konsantrasyonu o kadar düşer. Diğer taraftan, oksijen, atmosferden alveollere ne kadar hızlı alınırsa, konsantrasyonu o kadar yüksek olur. Bundan dolayı, alveollerdeki oksijen konsantrasyonu ve dolayısıyla oksijen parsiyel basıncı, (1) oksijenin kana absorpsiyon hızı ile ve (2) yeni oksijenin ventilasyon işlevi ile alveollere giriş hızıyla kontrol edilir.



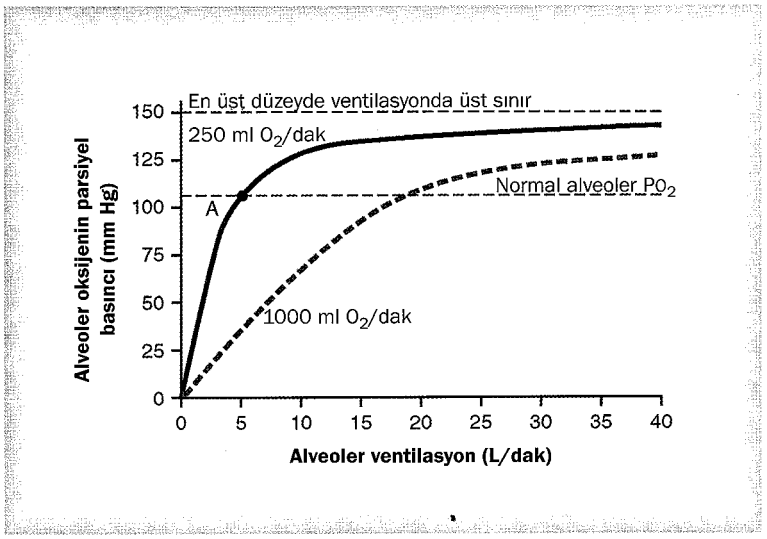
ŞEKİL 39-2

Bir gazın alveollerden birbirini izleyen soluklarla ekspirasyonu



ŞEKİL 39-3

Bir gazın, alveollerden uzaklaşma hızı.

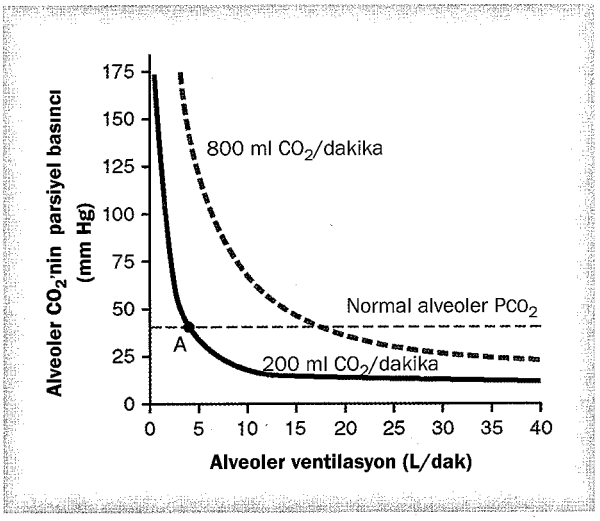


ŞEKİL 39-4

250 ml/dk ve 1000 ml/dk'lık iki ayrı oksijen absorpsiyon hızında, farklı düzeylerdeki alveoler ventilasyonun, alveoler P_{O_2} üzerine etkisi. A noktası normaldeki işleyiş noktasıdır.

Şekil 39-4, alveoler ventilasyonun ve oksijenin kana absorpsiyon hızının, alveoler oksijen parsiyel basıncı (P_{O_2}) üzerine etkilerini göstermektedir. Düz eğri, 250 ml/dak'lık oksijen absorpsiyon hızını, diğer noktalı eğri ise 1000 ml/dak'lık oksijen absorpsiyon hızını göstermektedir. 4,2 L/dak'lık normal ventilasyon hızında ve 250 ml/dak'lık oksijen tüketiminde, normali gösteren nokta, Şekil 39-4'de A noktasıdır. Şekilde ayrıca, orta dereceli egzersizde olduğu gibi, dakikada 1000 mililitre oksijen absorbe edildiğinde, alveoler P_{O_2}'nin 104 mm Hg olan normal düzeyinde kalması için, alveoler ventilasyonun dört katına çıkması gerektiği de gösteriliyor.

Şekil 39-4'de bir diğer etki gösterilmektedir. Deniz seviyesinde, normal atmosfer havası soluyan bir kişide alveoler ventilasyondaki aşırı artış, alveoler P_{O_2}'yi 149 mm Hg'nın üzerine hiçbir şekilde çıkaramaz. Çünkü, bu basınç su buharı ile doymuş havadaki maksimum P_{O_2}'dir. Eğer kişi, oksijen parsiyel basıncı 149 mm Hg'dan daha yüksek olan bir gaz karışımı solursa, alveoler P_{O_2}, yüksek ventilasyon hızında bu yüksek basınç değerlerine ulaşabilir.



ŞEKİL 39-5

Kandan CO_2'in 200 ml/dak ve 800 ml/dak'lık iki ayrı atılma hızında alveoler ventilasyonun, alveoler PCO_2'ye etkisi. A noktası normal işleyiş noktasıdır.

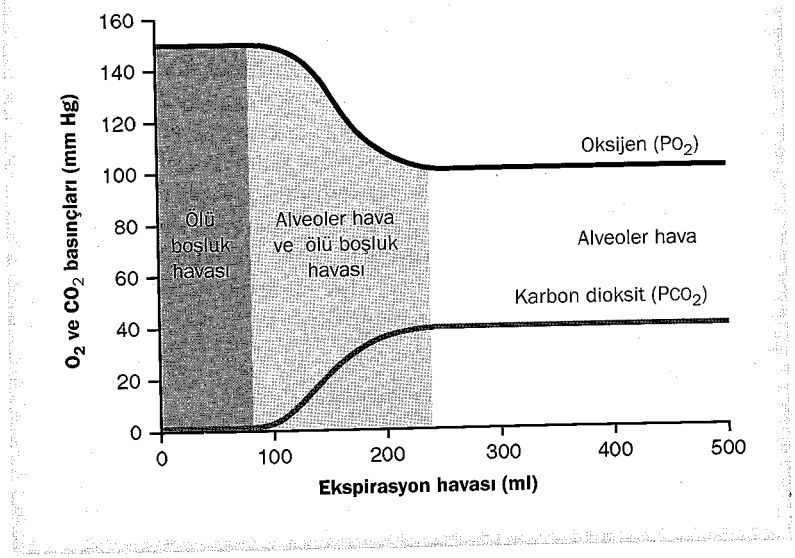
Alveollerde CO_2 Konsantrasyonu ve Parsiyel Basıncı

Karbon dioksit, vücutta sürekli şekilde oluşturulur ve sonra kanla alveollere taşınır. Alveolden de ventilasyonla sürekli olarak uzaklaştırılır. Şekil 39-5, alveoler ventilasyonun ve iki farklı karbon dioksit atılma hızının, 200 ve 800 ml/dak, alveoler karbon dioksit parsiyel basıncı (P_{CO_2}) üzerine olan etkilerini göstermektedir. Kesiksiz eğri, karbondioksidin 200 ml/dak'lık normal hızla atılışını göstermektedir. 4,2 L/dak'lık normal alveoler ventilasyon hızında, alveoler P_{CO_2} için normali gösteren nokta, Şekil 39-5'te A noktası olarak gösterilen 40 mm Hg'dır.

Şekil 39-5'te iki önemli nokta daha dikkati çekmektedir. Birincisi, *alveoler P_{CO_2}, karbon dioksit atılma hızıyla orantılı olarak artar.* Bu artış (dakikada 800 ml/dak'lık CO_2 atılma hızında) eğrinin dört kat yükselmesi ile gösterilmiştir. İkincisi, *alveoler P_{CO_2}, alveoler ventilasyonla ters orantılı olarak azalır.* Bu nedenle, alveollerdeki oksijen ve karbon dioksitin konsantrasyonları ve parsiyel basınçları, bu iki gazın absorpsiyon ve atılma hızları ve alveolar ventilasyon hızı ile belirlenir.

Ekspirasyon Havası

Ekspirasyon havası, ölü boşluk havası ile alveol havasının karışımıdır. Bu nedenle bileşimi, (1) ölü boşluk ha-

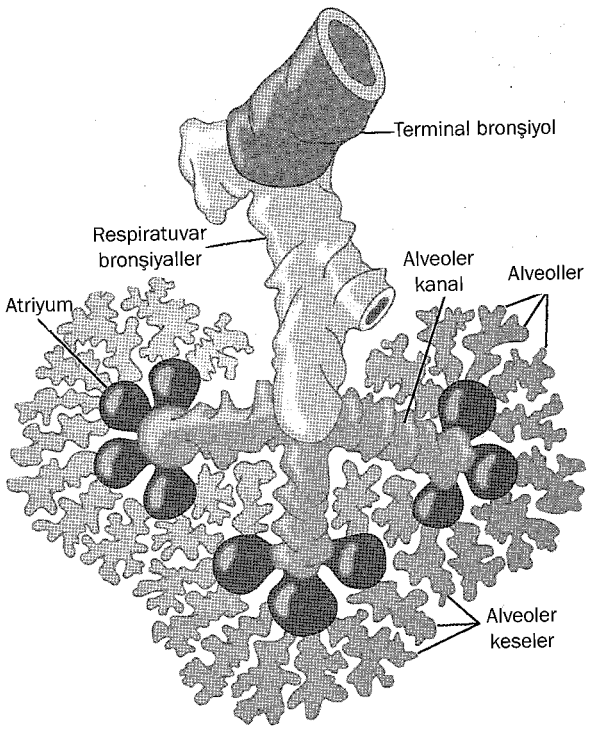


ŞEKİL 39-6

Normal ekspirasyon havasının çeşitli bölümlerinde oksijen ve karbon dioksit parsiyel basınçları.

vası olan ekspire edilen hava miktarı ve (2) alveoler hava miktarı ile belirlenir. Şekil 39-6'da ekspirasyon boyunca, ekspirasyon havasında oksijen ve karbon dioksit parsiyel basınçlarındaki peşpeşe oluşan değişmeler görülmektedir. Bu havanın ilk bölümünü oluşturan ölü boşluk havası, Tablo 39-1'de görüldüğü gibi, solunum yollarında nemlendirilmiş havadır. Daha sonra alveol havası ile ölü boşluk havası gittikçe artan oranda karışır. Sonunda ölü boşluk havası tamamen boşaltılır ve sadece alveol havası kalır. Bu nedenle alveol havasını incelemek için, zorlu bir ekspirasyon ile çıkarılan ekspirasyon havasının en son bölümünü toplamak gerekir.

Normal ekspirasyon havası, hem ölü boşluk havası hem de alveoler hava içerir. Gaz konsantrasyonları ve parsiyel basınçları, Tablo 39-1'de yaklaşık olarak gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, gaz konsantrasyonları, alveol havasının ve nemli atmosfer havasının arasındadır.

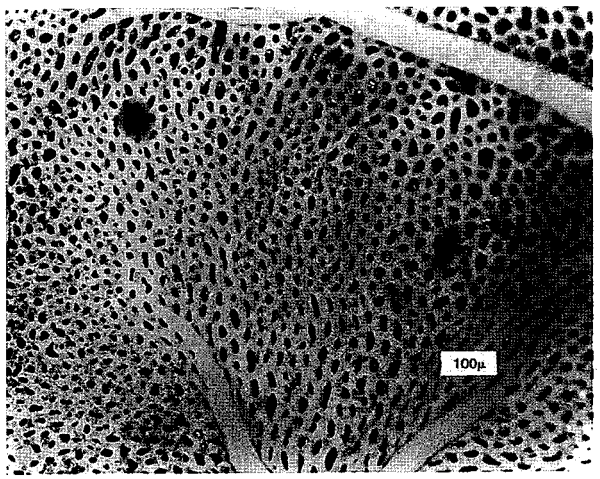


ŞEKİL 39-7

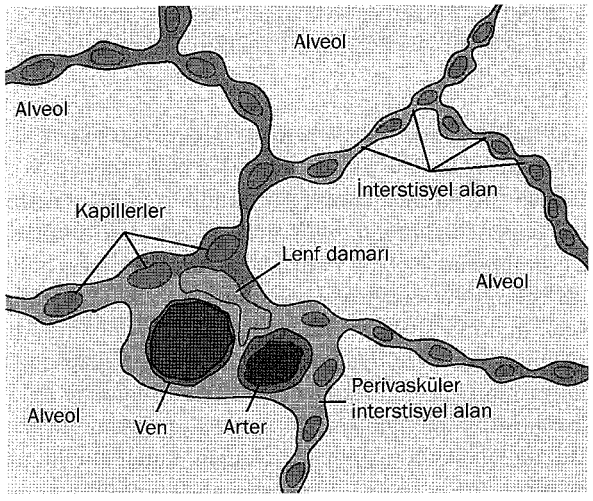
Solunum ünitesi. (W.S. Miller'den; The Lung. Springfield Il., Charles c Thomas, 1947

Solunum Membranında Gazların Difüzyonu

Solunum Ünitesi. Şekil 39-7'de görüldüğü gibi, *solunum ünitesi* (aynı zamanda "solunum lobülü" olarak adlandırılır) *respiratuvar bronşiyoller*, *alveoler kanallar*, *atriyumlar* ve *alveollerden* oluşur. İki akciğerde yaklaşık 300 milyon alveol vardır ve herbir alveolün ortalama çapı 0,2 milimetredir. Alveol duvarları son derece incedir ve Şekil 39-8'de görüldüğü gibi, aralarında bulunan bağlayıcı kapillerlerle birlikte sağlam bir ağ oluştururlar. Gerçekte, kapiller ağın yoğunluğu nedeniyle alveoler duvarda akan kanın, bir tabaka halinde aktığı söylenir. Bu nedenle alveoler gazlar, pulmoner kapillerlerdeki kana çok yakın bulunurlar. Bundan başka, alveoler hava ve pulmoner kan arasındaki gaz değişimi, sadece alveollerde değil, akciğerlerin tüm terminal kısımlarındaki membranlar boyunca oluşur. Bütün bu membranlar *solunum membranı* ya da *pulmoner membran* olarak adlandırılır.



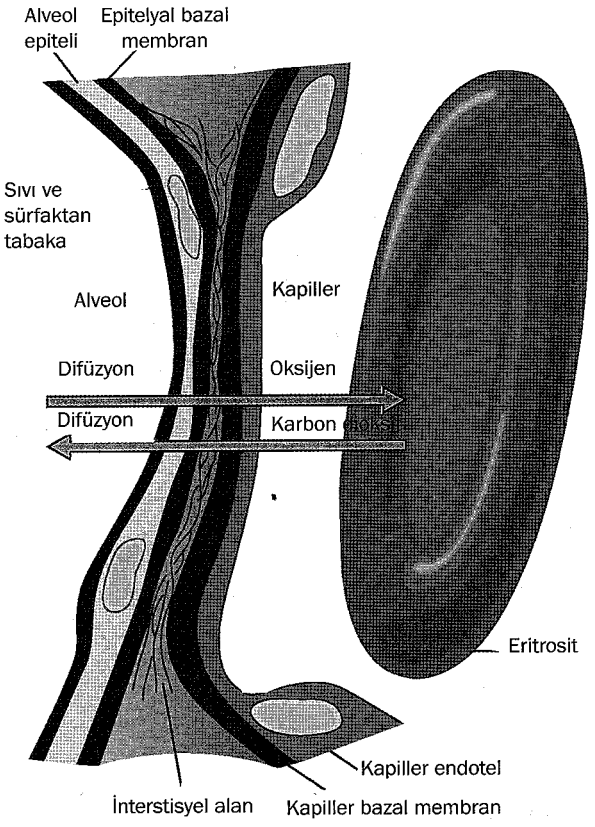
A



B

ŞEKİL 39-8

A, Alveol duvarını kaplayan kapillerlerin yüzeysel görünüşü. *B*, Alveoler duvarlar ve damarların enine kesiti. (Maloney ve Castle'den: Resp Physiol., 7: 150, 1969 ASP Biological and Medical Press North-Holland Division'un izniyle.



ŞEKİL 39-9

Solunum membranı ince yapısının enine kesiti.

Solunum Membranı. Şekil 39-9'da, solda, enine kesiti çizilmiş solunum membranının ince yapısı, sağda ise bir eritrosit görülmektedir. Şekilde aynı zamanda, oksijenin alveollerden alyuvarlara ve karbon dioksitin de ters yönde difüzyonu gösterilmiştir. Solunum membranının farklı tabakaları aşağıda belirtilmiştir:

1. Alveolü kaplayan sıvı tabakası ve alveoler sıvının yüzey gerimini azaltan sürfaktan
2. İnce epitelyal hücrelerden oluşan alveol epiteli
3. Epitelyal bazal membran
4. Alveol epiteli ile kapiller membranı arasındaki ince interstisyel boşluk
5. Birçok yerinde alveol epiteli bazal membranı ile kaynaşmış olan kapiller bazal membran
6. Kapiller endotel membranı

Çok sayıdaki tabakaya rağmen, solunum membranının kalınlığı bazı bölümlerinde 0,2 mikrometre kadar incedir. Hücre nükleuslarının bulunduğu kısımlar dışında ise, kalınlık ortalama 0,6 mikrometredir. Yapılan histolojik çalışmalarla, normal erişkin erkekte, solunum membranının toplam alanının yaklaşık 70 m^2 olduğu hesaplanmıştır. Bu alan 7 x 10 m^2 büyüklüğünde bir odanın tabanına eşittir. Herhangi bir anda, akciğer kapillerlerinde bulunan kan miktarı 60-140 mililitredir. Bu kadar az miktarda kanın, 7 x 10 m^2'lik bir yüzeye yayıldığı düşünülürse, oksijen ve karbon dioksitin solunumla değişim hızını anlamak kolaylaşır.

Pulmoner kapillerlerin ortalama çapı sadece 5 mikrometre olduğundan, eritrositlerin sıkışarak geçmesi gerekir. Bu nedenle, eritrosit membranı genellikle kapiller duvarına değdiğinden, oksijen ve karbon dioksit büyük miktardaki plazmadan geçmesi gerekmeden alveol ve eritrosit arasında difüyona uğrar. Bu olay da difüzyon hızını artırır.

Solunum Membranında Gazların Difüzyon Hızını Etkileyen Faktörler

Daha önceki açıklamalarda belirtilen suyun difüzyonu ile ilgili formüller ve ilkeler, solunum membranında gazların difüzyonu için de uygulanabilir. Böylece, bir gazın membrandan geçiş hızını belirleyen faktörler: (1) *membranın kalınlığı*, (2) *membranın yüzey alanı*, (3) *membran içinde gazın difüzyon katsayısı* ve (4) *membranın iki tarafı arasındaki gazın parsiyel basınç farkıdır*.

Solunum membranının kalınlığı, örneğin, membranın interstisyel aralığında ve alveolde ödem oluşması sonucu, solunum gazlarının sadece membrandan değil aynı zamanda bu sıvıdan da difüze olmaları gerektiğinden, bazen artar. Aynı zamanda, bazı pulmoner hastalıklar akciğerde fibröz doku oluşumuna neden olarak solunum membranının bazı bölümlerinin kalınlığını artırabilir. Membrandan difüzyon hızı, membran kalınlığı ile ters orantılı olduğundan, bu kalınlığı normalin 2-3 katına çıkaran herhangi bir faktör, normal solunumsal gaz değişimini önemli ölçüde bozar.

Solunum membranının yüzey alanı birçok koşulda büyük ölçüde azalabilir. Örneğin, bir akciğerin tamamen çıkarılması, toplam yüzey alanını normalin yarısına indirir. Ayrıca, amfizemde birçok alveol duvarının erimesiyle alveoller birleşebilir. Bu şekilde oluşan yeni boşluklar orijinal alveollerden çok geniş olduğu halde, alveoler duvarlarının kaybı, solunum membranının yüzey alanını 5 kat azaltır. Toplam yüzey alanı, normalin yaklaşık 1/3 ya da 1/4'üne indiği zaman, gazların değişimi *istirahat koşullarında bile* büyük ölçüde engellenir. Sportif yarışmalarda ve ağır egzersiz koşullarında, akciğer yüzeyindeki en küçük bir azalma bile, solunum gazlarının değişimini ciddi şekilde bozabilir.

Solunum membranından her bir gazın geçişi için *difüzyon katsayısı*, onun membranda *eriyebilirliği* ile doğru, *molekül ağırlığının karekökü* ile ters orantılıdır. Yukarıda açıkladığımız nedenlerden, solunum membranındaki difüzyon hızı, sudakine eşittir. Karbon dioksit, belirli bir basınç farkında, membranda oksijene göre 20 kat hızlı difüze olur. Oksijen de azottan iki kat hızlı difüze olur.

Solunum membranından geçiş için *basınç farkı*, alveollerdeki gazın parsiyel basıncı ile, bu gazın pulmoner kapiller kandaki parsiyel basıncı arasındaki farktır. Parsiyel basınç, birim zamanda, birim alveol yüzeyine çarpan gaz moleküllerinin sayısını ve kandaki gaz basıncı da, kandan membranın karşı tarafına kaçmaya çalışan molekül sayısını gösterir. Bu nedenle, bu iki basınç arasındaki fark gazın membrandan *net geçiş* eğiliminin bir ölçüsüdür. Oksijende olduğu gibi, gazın alveoldeki parsiyel basıncı kandaki basıncından daha büyük olduğu zaman, alveolden kana net difüzyon olur. Karbon dioksitte olduğu gibi, gazın kandaki parsiyel basıncı alveoldeki parsiyel basınçtan büyük olduğu zaman, kandan alveollere net difüzyon olur.

Solunum Membranının Difüzyon Kapasitesi

Solunum membranının alveoller ile pulmoner kan arasındaki gaz değişimini sağlama yeteneği, *solunum membranın difüzyon kapasitesi* olarak ifade edilir ve *1 mm Hg'lık parsiyel basınç farkında, bir dakikada membrandan difüzyona uğrayan gaz hacmini* belirtir. Daha önce tartışılan solunum membranında difüzyonu etkileyen bütün faktörler, difüzyon kapasitesini de etkileyebilir.

Oksijen İçin Difüzyon Kapasitesi. Genç bir erkekte, istirahat halinde *oksijen için difüzyon kapasitesi* ortalama *21 ml/dak/mm Hg*'dır. Fonksiyonel açıdan bunun anlamı nedir? Normal, sakin solunumda, solunum membranının iki tarafı arasında, oksijen için basınç farkı ortalama 11 mm Hg'dır. Bu basıncın difüzyon kapasitesi ile çarpımı (11 x 21) solunum membranından bir dakikada difüzyona uğrayan 230 ml oksijen hacmini verir. Bu da vücudun istirahatte oksijen kullanma hızına eşittir.

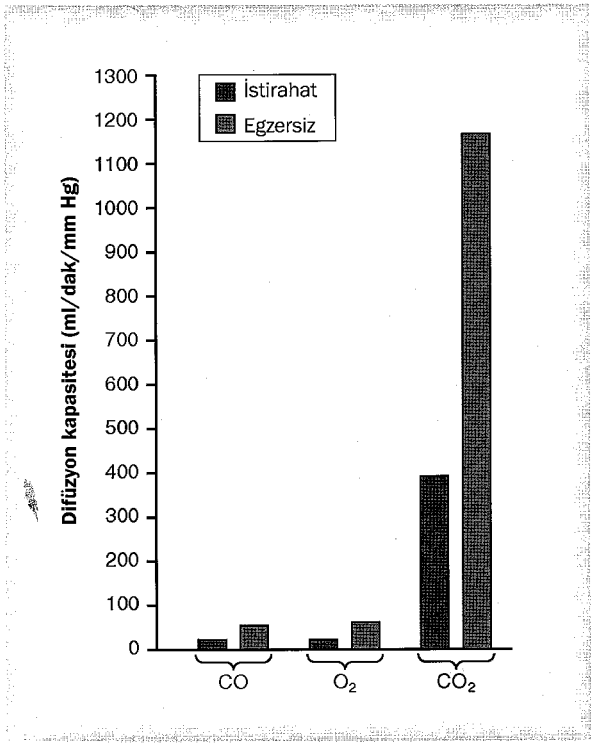
Egzersizde Oksijen Difüzyon Kapasitesi Değişimi. Alveoler ventilasyon ve pulmoner kan akımının büyük oranda arttığı ağır egzersizde veya diğer koşullarda, oksijen için difüzyon kapasitesi genç erkeklerde dakikada maksimum 65 ml/dak/mm Hg'ya yükselir. Bu istirahat halindeki difüzyon kapasitesinin yaklaşık üç katı kadardır. Bu artışı sağlayan faktörler arasında, (1) önceden kapalı olan çok sayıda pulmoner kapillerin açılması veya açık olan kapillerlerin dilatasyonu ile oksijenin difüzyona uğrayabileceği kanın yüzey alanının artması ve (2) bu bölümde daha sonra detaylı bir şekilde açıklanacak olan *ventilasyon-perfüzyon* oranı denilen, alveol kapillerlerinin perfüzyonu ve alveollerin ventilasyonu arasında daha iyi bir uyumun sağlanması sayılabilir. Bu nedenle, egzersiz sırasında kanın oksijenlenmesinin artması, yalnızca alveoler ventilasyonun artışı ile değil, aynı zamanda kana oksijen iletilmesi için solunum membranının difüzyon kapasitesinin büyük oranda artmasıyla sağlanır.

Karbon Dioksit İçin Difüzyon Kapasitesi. Aşağıda belirtilen teknik güçlükler nedeniyle karbon dioksit için difüz-

yon kapasitesi şimdiye kadar ölçülememiştir: Karbon dioksit solunum membranından o kadar hızlı difüzyona uğrar ki, pulmoner kanda ortalama PCO_2, alveoler PCO_2'den çok farklı değildir. Ortalama 1 mm Hg'dan az olan bu farkı mevcut tekniklerle ölçmek mümkün değildir.

Bununla beraber, diğer gazların difüzyon ölçümleri difüzyon kapasitesinin, gazların difüzyon katsayıları ile doğru orantılı değiştiğini göstermiştir. Karbon dioksit difüzyon katsayısı oksijenin 20 katı olduğundan, karbon dioksit için difüzyon kapasitesinin istirahat halinde 400-450 ml, egzersizde 1200-1300 ml/ dak/ mm Hg olması beklenir. Şekil 39-10'da, istirahatte ve egzersiz sırasında karbon monoksit, oksijen ve karbon dioksit için ölçülen ya da hesaplanan difüzyon kapasiteleri karşılaştırılmaktadır. Şekilde, karbon dioksitin difüzyon kapasitesinin çok yüksek olduğu ve egzersizin tüm gazların difüzyon kapasiteleri üzerine etkisi gösterilmektedir.

Difüzyon Kapasitesinin Ölçülmesi–Karbon Monoksit Yöntemi. Oksijen difüzyon kapasitesi, (1) alveoler PO_2, (2) pulmoner kanda PO_2, (3) oksijenin kan tarafından kullanım hızı ölçülerek hesaplanabilir. Ancak pulmoner kanda PO_2 ölçümü için kolay ve güvenilir bir yöntem bulunmadığından, deneysel bir amaç yoksa, oksijen difüzyon kapasitesinin bu şekilde hesaplanması pratik değildir.



ŞEKİL 39-10

Normal akciğerlerde istirahat ve egzersiz sırasında karbon monoksit, oksijen ve karbon dioksit difüzyon kapasiteleri.

Oksijen difüzyon kapasitesinin doğrudan ölçümünde rastlanan güçlükler nedeniyle, fizyologlar karbon monoksit difüzyon kapasitesini ölçerek, bundan oksijen difüzyon kapasitesini hesaplarlar. Karbon monoksit yönteminin temel ilkesi şöyle tanımlanabilir: Küçük bir miktarda karbon monoksit solunumla alveollere alındıktan sonra, alveol havası örnekleri alınarak alveollerdeki karbon monoksit parsiyel basıncı ölçülür. Kandaki karbon monoksit parsiyel basıncı sıfırdır. Çünkü hemoglobin karbon monoksit ile o kadar hızlı birleşir ki basınç oluşması için zaman kalmaz. Bu nedenle solunum membranında karbon monoksit için basınç farkı, onun alveoler gaz örneğindeki parsiyel basıncına eşittir. Belli bir sürede absorbe edilen karbon monoksit hacmini ölçüp, bunu alveoler karbon monoksit parsiyel basıncına bölmek suretiyle karbon monoksit difüzyon kapasitesi güvenilir şekilde tayin edilir.

Karbon monoksit difüzyon kapasitesini oksijen difüzyon kapasitesine çevirmek için bu değer, 1,23 gibi bir faktörle çarpılır. Çünkü oksijenin difüzyon katsayısı karbon monoksidin difüzyon katsayısının 1,23 katıdır. Bu yöntemle, istirahat durumunda, genç erkeklerde karbon monoksit için ortalama difüzyon kapasitesi 17 ml/dak/mm Hg; oksijen için difüzyon kapasitesi bunun 1,23 katı, yani 21 ml/dak/mm Hg bulunur.

Ventilasyon-Perfüzyon Oranının Alveoler Gaz Konsantrasyonu Üzerine Etkisi

Bu bölümün önceki kısımlarında, alveoler PO_2 ve PCO_2'yi iki faktörün belirlediğini öğrenmiştik. Bunlar, (1) alveoler ventilasyon hızı, (2) oksijen ve karbon dioksitin solunum membranlarından geçiş hızıdır. Bununla beraber, daha önceki tartışmalarda, bütün alveollerde ventilasyonun eşit olduğu ve alveoler kapiller boyunca, kan akımının her alveol için aynı olduğu kabul edilmişti. Oysa, özellikle birçok akciğer hastalıklarında ve hatta bazı normal durumlarda bile, akciğerlerin bazı alanları iyi ventile olur fakat kan akımı yoktur, diğer alanları mükemmel kan akımına sahipken iyi ventile olamaz veya çok az olur. Her iki durumda da, solunum membranlarından gaz değişimi ağır şekilde bozulur. Böylece, normal *toplam* ventilasyon ve normal *toplam* pulmoner kan akımına rağmen, bu ventilasyon ve kan akımları akciğerlerin ayrı bölgelerinde yer aldığından, kişi ciddi solunum güçlüğü içinde olabilir. Bu nedenle, alveoler ventilasyon ile alveoler kan akımı arasında böyle bir dengesizlik bulunduğu zaman solunum gaz değişimini anlamamıza yardım eden yeni bir kavram geliştirilmiştir. Bu kavram *ventilasyon-perfüzyon oranıdır.*

Ventilasyon-perfüzyon oranı, nicel olarak $\dot{V}_A/\dot{Q}$ şeklinde ifade edilir. Bir alveolde $\dot{V}_A$ (alveolar ventilasyon) normalken, $\dot{Q}$ (kan akımı) da normalse, o alveolde ventilasyon-perfüzyon oranı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) da normaldir denir. Eğer ventilasyon ($\dot{V}_A$) sıfır fakat hala alveolde perfüzyon ($\dot{Q}$) varsa, ventilasyon-perfüzyon oranı sıfır olur. Ya da diğer bir aşırı durumda olduğu gibi, yeterli ventilasyon ($\dot{V}_A$) olmasına rağmen, perfüzyon ($\dot{Q}$) sıfır ise

oran sonsuzdur. Oranın sıfır ya da sonsuz olduğu her iki durumda da, ilgili alveollerin solunum membranlarından gaz değişimlerinin olmaması, bu kavramın önemini gösterir. Bu nedenle, bu iki aşırı durumu ve solunumda yarattığı sonuçları ele alacağız.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Sıfır Olduğu Zaman Alveoler Oksijen ve Karbon Dioksit Parsiyel Basınçları. Alveoler ventilasyonun hiç olmadığı, $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sıfıra eşit olduğu durumda, alveoldeki hava, kanın oksijen ve karbon dioksidi ile dengelenir. Çünkü bu gazlar kan ve alveoler hava arasında difüzyona uğrar. Kapillerleri perfüze eden kan, sistemik dolaşımdan akciğerlere geri dönen venöz kan olduğundan, bu venöz kandaki gazlar alveoler gazlarla dengelenir. Bölüm 40'da göreceğimiz gibi normal venöz kanda ($\bar{V}$) P_{O_2} 40 mm Hg, P_{CO_2} 45 mm Hg'dır. Bu basınçlar aynı zamanda, kan akımının olduğu, fakat ventilasyonun bulunmadığı alveollerde, bu gazların normal parsiyel basınçlarıdır.

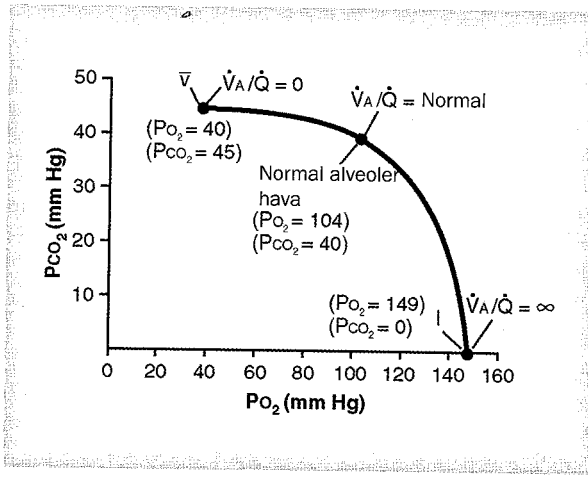
$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Sonsuz Olduğu Zaman Alveoler Oksijen ve Karbon Dioksit Parsiyel Basınçları. Alveoler gaz parsiyel basınçları üzerine, $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sıfıra eşit olduğu durum ile $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sonsuz olduğu durumun etkisi tamamen farklıdır. Çünkü alveolden karbon dioksiti alacak, oksijeni kana taşıyacak olan kapiller kan akımı yoktur. Bu durumda alveoler gazlar venöz kanla dengelenemeyeceği için, alveoler hava nemli inspirasyon havasına eşit olur. Böylece inspirasyon havası kana oksijen veremez ve karbon dioksit alamaz. Bu şekilde, nemli inspirasyon havasında P_{O_2} 149 mm Hg, P_{CO_2} 0 mm Hg olacağına göre, bu değerler alveoldeki iki gazın parsiyel basınçlarını oluşturur.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normal Olduğu Zaman Gaz Değişimi ve Alveoler Parsiyel Basınçları. Hem ventilasyon hem de pulmoner kapiller kan akımı normal olduğu zaman (normal alveoler perfüzyon) solunum membranında oksijen ve karbon dioksit değişimleri çok yüksektir ve alveoler P_{O_2} normal olarak, venöz kan (40 mm Hg) ve inspirasyon havasının (149 mm Hg) değerleri arasında, 104 mm Hg değerindedir. Alveoler P_{CO_2} de aynı şekilde, venöz kanda 45 mm Hg, inspirasyon havasında 0 mm Hg olan iki aşırı uç arasında, normal olarak 40 mm Hg değerindedir. Böylece, normal şartlar altında alveoler hava P_{O_2}'si ortalama 104 mm Hg, P_{CO_2}'si ortalama 40 mm Hg'dır.

P_{O_2}-P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Çizelgesi

Yukarıdaki bölümde sunulan kavramlar Şekil 39-11'de görüldüğü gibi, P_{O_2}-P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ çizelgesi denilen bir çizim şeklinde gösterilebilir. Bu çizelgedeki eğri deniz düzeyinde hava soluyan ve venöz kanda gaz basınçları normal olan şahısta, $\dot{V}_A/\dot{Q}$'nun sıfır ile sonsuza eşit sınırları arasındaki olabilecek tüm P_{O_2} ve P_{CO_2} kombinasyonlarını göstermektedir. V noktası, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sıfıra eşit olduğu zaman P_{O_2} ve P_{CO_2} değerlerini göstermektedir. Bu noktada P_{O_2} 40 mm Hg, P_{CO_2} 45 mm Hg olup normal venöz kan değerlerine eşittir.

Eğrinin diğer ucunda $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sonsuza eşit olduğunda, inspirasyon havasını temsil eden I noktasında, P_{CO_2} sıfır iken P_{O_2} 149 mm Hg bulunur. Aynı zamanda, eğri üzerinde, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ normal olduğu zaman, normal alveol havasındaki değerler de işaret edilmiştir. Bu noktada P_{O_2} 104 mm Hg, P_{CO_2} 40 mm Hg'dır.



ŞEKİL 39-11

Normal P_{O_2} ve P_{CO_2}, V_A/Q çizelgesi.

"Fizyolojik Şant" Kavramı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normalin Altında Olduğunda)

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ normalin altında olduğu zaman, alveol kapillerlerindeki kanın tam olarak oksijenlenmesini sağlayacak ventilasyon yoktur. Bu nedenle, pulmoner kapillerlerden geçen venöz kanın belirli bir bölümü oksijenlenmez. Bu oksijenlenmeyen kısma *şant kanı* denir. Ayrıca, alveoler kapillerlerin dışında, bronşiyal damarlarda da, normalde yaklaşık kalp debisinin %2 kadarı, böyle oksijenlenmeyen şant kanı bulunur.

Bu şantlardaki kanın dakikadaki miktarına *fizyolojik şant* denir. Fizyolojik şant, kliniklerde pulmoner fonksiyon laboratuvarlarında, kalp debisinin devamlı ölçülmesi ile beraber, karışık venöz ve arteryel kan oksijen konsantrasyonları tayin edilerek ölçülür. Bu değerlerden fizyolojik şant aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanabilir.

$$\frac{\dot{Q}PS}{\dot{Q}T} = \frac{Ci_{O_2} - Ca_{O_2}}{Ci_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

Bu formülde $\dot{Q}PS$ dakikadaki fizyolojik şant akımı, $\dot{Q}T$ dakikadaki kalp debisi, Ci_{O_2} ventilasyon-perfüzyon oranı "ideal" olduğu zaman arteryel kanda oksijen konsantrasyonu, Ca_{O_2} arteryel kanda ölçülen oksijen konsantrasyonu, $C\bar{v}_{O_2}$ karışık venöz kanda ölçülen oksijen konsantrasyonudur. Fizyolojik şant arttıkça *akciğerlerden oksijenlenmeden geçen kan miktarı* da artar.

"Fizyolojik Ölü Boşluk" Kavramı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normalden Büyük Olduğunda)

Alveollerin bazılarında, ventilasyon yüksek fakat kan akımı düşük olduğu zaman, alveolden kan akımıyla taşınabilecek miktardan çok daha fazla oksijen bulunur. Bu durumda ventilasyonun büyük kısmı *boşuna harcanmıştır*. Solunum yollarının anatomik ölü boşluk

alanlarında da ventilasyon boşa gitmiştir. Bu iki tip boşa giden ventilasyon toplamına *fizyolojik ölü boşluk* denir. Fizyolojik ölü boşluk, klinikte akciğer fonksiyon laboratuvarında kan ve ekspirasyon havası ölçümleri yapılarak ve Bohr eşitliği diye adlandırılan aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$\frac{V_{D_{fiz}}}{V_T} = \frac{Pa_{CO_2} - PE_{CO_2}}{Pa_{CO_2}},$$

Burada $V_{D_{fiz}}$ fizyolojik ölü boşluk, V_T soluk hacmi, Pa_{CO_2} arteryel kan karbon dioksit parsiyel basıncı $P\bar{E}_{CO_2}$ tüm ekspirasyon havasında ortalama karbon dioksit parsiyel basıncıdır.

Fizyolojik ölü boşluk büyüdüğü zaman *ventilasyon işinin* büyük bir kısmı boşuna tüketilir. Çünkü değiştirilen hava hiçbir zaman kana erişemez.

Ventilasyon Perfüzyon Oranında Anormallikler

Normal Akciğerin Alt ve Üst Bölgelerinde Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Değerleri. Normal bir kişide ayakta dururken akciğerlerin üst bölümünde hem kan akımı, hem de alveoler ventilasyon, alt bölgelerden belirgin olarak daha azdır. Ancak kan akımı ventilasyondan çok daha fazla azalmıştır. Böylece akciğerin üst bölgesinde $\dot{V}_A/\dot{Q}$, ideal değerin 2,5 katına çıktığından, akciğer bu alanında orta derecede bir *fizyolojik ölü boşluk* oluşturur.

Akciğer tabanında ise, buna tamamen zıt bir durum vardır. Burada, kan akımına göre ventilasyon çok düşüktür ve V_A/Q ideal değerin 0,6 katı kadar düşük olur. Bu alanda kanın küçük bir kısmı normal olarak oksijenlenemez ve fizyolojik şant oluşturur.

Her iki normal dışı durumda, ventilasyon ve perfüzyon arasındaki eşitsizlik, oksijen ve karbon dioksit değişiminde akciğerin verimliliğini hafifçe azaltır. Bununla beraber, egzersiz sırasında akciğerin üst kısmına giden kan akımı belirgin şekilde artarak fizyolojik ölü boşluğu küçültür. Bu şekilde gaz değişiminin verimliliği optimuma yaklaşır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Değerleri. Uzun süre sigara içen kişilerin çoğunda, çeşitli derecelerde bronş tıkanması olur. Bunların büyük bir bölümünde, akciğerlerde zamanla ciddi şekilde havanın hapsedilmesi sonucu amfizem gelişir. Amfizem, alveol duvarlarının haraplanmasına yol açar. Böylece sigara içenlerde anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$'ye neden olan iki normal dışı durum oluşur. Birincisi, birçok küçük bronşiyoller tıkandığından bunların gerisindeki alveollerde ventilasyonun olmayışı, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ değerini sıfıra yaklaştırır. İkinci olarak, alveol duvarlarının haraplandığı fakat alveoler ventilasyonun henüz devam ettiği akciğer bölgelerinde, kan gazlarını taşıyacak yeterli kan akımı olmadığından ventilasyonun büyük kısmı boşa gitmiştir.

Böylece kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında, akciğerin bazı bölgelerinde *ciddi fizyolojik şantlar* oluşurken, diğer bölgelerinde *fizyolojik ölü boşluk* önemli derecede büyür. Her iki durum, gaz değişim organı olan akciğerlerin verimliliğini büyük ölçüde azaltır ve bazen bu verimliliği normalin 1/10'una indirirler. Gerçekte, bu durum, günümüzde akciğer yetersizliğinin önde gelen nedenidir.

Kaynaklar

Albert R, Spiro S, Jett J: Comprehensive Respiratory Medicine.Philadelphia: Mosby, 2002.

Cole RP: CO2 and lung mechanical or gas exchange function.Crit Care Med 32: 1240, 2004.

Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. Chest 124: 1090, 2003.

Hsia CC: Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. Chest 122: 1774, 2002.

Knight DA, Holgate ST: The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. Respirology 8: 432, 2003.

Otis AB: Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In: Fenn WQ, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore:Williams & Wilkins, 1964, p 681.

Parker JC,Townsley MI: Evaluation of lung injury in rats and mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286: L231, 2004.

Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. News Physiol Sci 19: 55, 2004.

Rahn H, Farhi EE: Ventilation, perfusion, and gas exchange—the Va/Q concept. In: Fenn WO, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3,Vol 1. Baltimore:Williams & Wilkins, 1964, p 125.

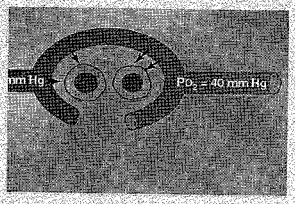
Uhlig S,Taylor AE: Methods in Pulmonary Research. Basel: Birkhauser Verlag, 1998.

West JB: Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

West JB: Pulmonary Physiology—The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Williams MC:Alveolar type I cells: molecular phenotype and development. Annu Rev Physiol 65: 669, 2003.

Kanda ve Vücut Sıvılarında Oksijen ve Karbon Dioksitin Taşınması



Oksijen, alveollerden pulmoner kana difüzyonla geçtikten sonra, periferdeki doku kapillerlerine, neredeyse tamamı hemoglobinle birleşmiş halde taşınır. Eritrositlerde bulunan hemoglobin, kanın sıvı kısmında çözünmüş olarak taşınabilen oksijen miktarından 30 ila 100 kat daha fazla oksijen taşınmasını sağlar.

Vücudun doku hücrelerinde, çeşitli besin maddeleri ile reaksiyona giren oksijen, büyük miktarlarda *karbon dioksit* oluşturur. Daha sonra bu karbon dioksit, doku kapillerine girer ve geriye akciğerlere taşınır. Karbon dioksit de, oksijen gibi kanda taşınmasını 15-20 kat artıran kimyasal maddelere bağlanır.

Bu bölümün amacı, kanda ve doku sıvılarında oksijen ve karbon dioksit taşınmasının fiziksel ve kimyasal prensiplerinin nitelik ve niceliklerini sunmaktır.

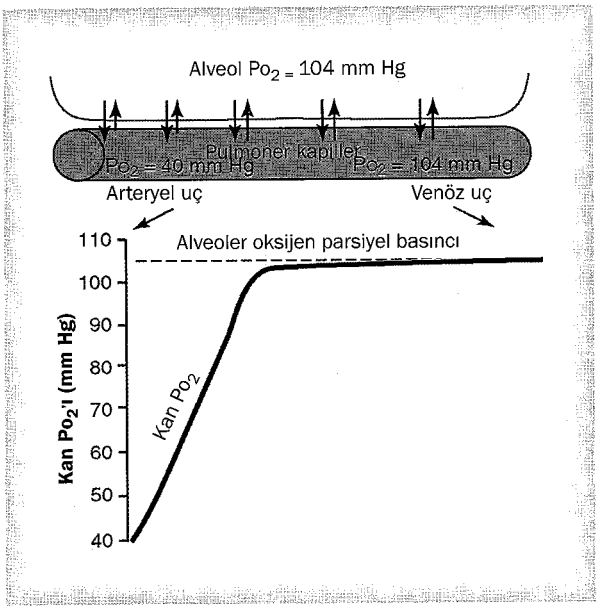
Akciğerlerden Vücut Dokularına Oksijen Taşınması

Bölüm 39'da, gazların bir noktadan diğerine hareket edebileceği ve bu hareket nedeninin her zaman için ilk nokta ile diğeri arasındaki basınç farkı olduğu belirtilmişti. Böylece, alveollerdeki oksijen parsiyel basıncı (P_{O_2}) pulmoner kapiller kandaki P_{O_2}'den daha fazla olduğu için, oksijen alveollerden pulmoner kapillerlere doğru difüze olur. Daha sonra vücudun diğer dokularında, kapiller kandaki yüksek P_{O_2}, oksijenin hücrelere doğru difüzyonuna neden olur.

Buna karşın, oksijen hücrelerde karbon dioksit oluşturmak üzere metabolize olduğu zaman, intraselüler karbon dioksit basıncı (P_{CO_2}) yüksek bir değere ulaşır. Bu olay karbon dioksidin doku kapillerine difüzyonuna neden olur. Kan akciğerlere geldikten sonra, pulmoner kapiller kandaki P_{CO_2} alveollerdekinden büyük olduğu için, karbon dioksit kandan alveollere geçer. Böylece oksijenin ve karbon dioksidin kan yoluyla taşınması, difüzyona ve kan akımına bağlıdır. Şimdi bu etkilerden sorumlu faktörlerin niceliklerini tartışacağız.

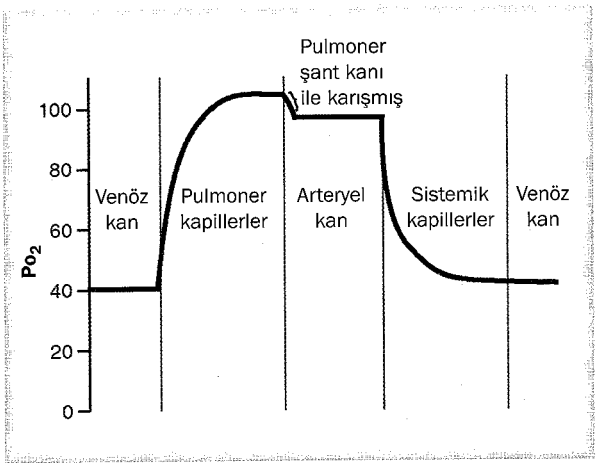
Oksijenin Alveolden Pulmoner Kapiller Kana Difüzyonu

Şekil 40-1'in üst bölümünde, pulmoner kapillere komşu bir pulmoner alveol ile, oksijen moleküllerinin alveoler hava ve pulmoner kan arasındaki difüzyonu gösterilmiştir. Alveolde gaz halindeki oksijenin parsiyel basıncı (P_{O_2}) ortalama 104 mm Hg iken, arteryel ucunda pulmoner kapillere giren venöz kanda P_{O_2} ortalaması sadece 40 mm Hg'dır. Çünkü oksijenin büyük bir bölümü kan periferik dokulardan geçerken uzaklaşır. Bundan dolayı, oksijenin pulmoner kapillere difüzyonuna neden olan *başlangıç* basınç farkı 104 - 40, veya 64 mm Hg'dır. Şeklin alt kısmındaki eğri, kan kapillere geçtikçe kan P_{O_2}'nın hızla



ŞEKİL 40-1

Oksijenin pulmoner kapiller kanı tarafından alınması (Bu şekildeki eğri Milhorn and Pulley: Biophys. J., 8: 337, 1968 verilerinden çizilmiştir.)



ŞEKİL 40-2

Pulmoner kapiller kan, arteryel kan ve sistemik kapiller kandaki Po_2 değişiklikleri ve "venöz harmanlama" etkisi gösterilmiştir.

yükseldiğini göstermektedir. Kan, kapiller boyunca olan uzaklığın üçte birine ulaştığında, kan Po_2'si alveol havası ile eşit hale gelerek yaklaşık 104 mm Hg olur.

Egzersiz Süresince Oksijenin Pulmoner Kana Alınması. Ağır egzersiz süresince, kişinin vücudunun oksijen ihtiyacı normalin 20 katına çıkar. Aynı zamanda artan kalp debisi nedeniyle, kanın pulmoner kapillerde kalış süresi, normalin yarısından daha az olur. Pulmoner membrandan oksijenin difüzyonu için olan büyük *güvenlik faktörü* nedeniyle, yine de kan pulmoner kapillerleri terkederken *neredeyse tamamen* oksijenle doyurulmuştur.

Şimdi bunu açıklayalım. Birincisi, Bölüm 39'da egzersiz süresince oksijen difüzyon kapasitesinin yaklaşık üç kat arttığı belirtilmişti. Bu olay difüzyona katılan kapillerlerin yüzey alanı artışının ve akciğerlerin üst kısmında ventilasyon perfüzyon oranının ideale yaklaşmasının bir sonucudur.

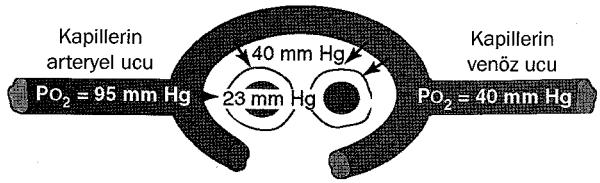
İkincisi, Şekil 40-1'de görüldüğü gibi, istirahat koşullarında pulmoner kapillerlerin üçte birini geçen kan tamamen oksijenle doymuş duruma gelir. Bu geçişin kalan üçte ikilik kısmında ise, çok az ilave oksijen kana girer. Yani, kan normalde tam olarak oksijenlenmesi için gereken süreden üç kat daha uzun bir süre akciğer kapillerinde kalmaktadır. Bundan dolayı, egzersiz sırasında, kanın kapillerlerde kalma süresi kısalsa dahi, kan hala tam veya tama yakın oksijenlenebilmektedir.

Oksijenin Arteryel Kanda Taşınması

Akciğerlerden sol atriyuma giren kanın %98'i alveoler kapillerlerden geçer ve açıklandığı gibi yaklaşık 104 mm Hg'lık bir Po_2 düzeyine kadar oksijenlenir. Kanın diğer %2'si aorttan bronşiyal dolaşıma geçerek akciğerlerin derin dokularını kanlandırır ve pulmoner hava ile temas etmez. Bu kan akımı gaz değişim bölgelerine uğramadığı için "şant akımı" adını alır. Akciğerleri terkeden şant kanının Po_2'si normal venöz kanda olduğu gibi yaklaşık 40 mm Hg'dır. Bu kan, pulmoner venlerde, alveoler kapillerlerden gelen oksijenlenmiş kanla karışır. *Kanın venöz harmanlanması* adı verilen bu olay, sol kalpten aorta pompalanan kanda, Po_2'nin 95 mm Hg'ya düşmesine neden olur. Dolaşım sisteminde farklı noktalardaki kan Po_2 değişiklikleri Şekil 40-2'de gösterilmiştir.

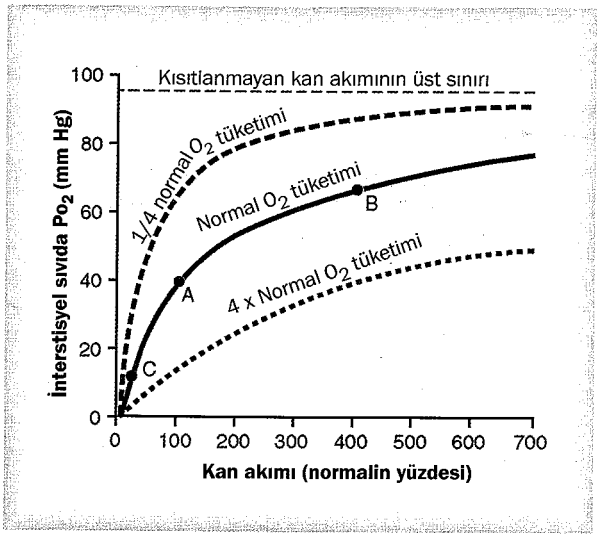
Oksijenin Periferik Kapillerlerden Doku Sıvısına Difüzyonu

Arteryel kan periferik dokulara ulaştığında, kapillerlerdeki Po_2 hala 95 mm Hg'dır. Diğer yandan, Şekil 40-3'de gösterildiği gibi, doku hücrelerini çevreleyen *interstisyel sıvı* Po_2'si sadece 40 mm Hg'dır. Böylece, başlangıçta, oksijenin kandan dokulara doğru hızla difüzyona uğramasına neden olacak çok yüksek basınç



ŞEKİL 40-3

Bir doku kapillerinden hücrelere oksijen difüzyonu. (İnterstisyel sıvıda Po_2 = 40 mm Hg, doku hücrelerinde Po_2 =23 mm Hg)



ŞEKİL 40-4

Kan akımı ve oksijen tüketim hızının doku Po_2'si üzerine etkisi.

farkı sağlanmıştır. Bu nedenle, kapiller Po_2 hemen hemen interstisyumdaki 40 mm Hg'lik basınç düzeyine düşer. Böylece, doku kapillerlerini terkeden ve sistemik venlere giren kanda Po_2 düzeyi 40 mm Hg kadardır.

Kan Akım Hızının İnterstisyel Sıvı PO_2'sine Etkisi. Eğer bir dokuda kan akımı artarsa, o dokuya daha fazla miktarda oksijen taşınır ve buna bağlı olarak doku Po_2'si artar. Bu etki Şekil 40-4'te gösterilmiştir. Akımda, normale göre %400'lük bir artış, Po_2'yi şekilde görülen A noktasındaki 40 mm Hg'dan, B noktasındaki 66 mm Hg'lık düzeye yükseltir. Buna rağmen, en üst düzeyde kan akımında bile, Po_2'nin yükselebileceği üst sınır 95 mm Hg'dır. Çünkü, arteryel kandaki oksijen basıncı bu kadardır. Buna karşın, C noktasında gösterildiği gibi, eğer dokudan geçen kan akımı azalırsa, doku Po_2'si de azalır.

Doku Metabolizma Hızının İnterstisyel Sıvı Po_2'sine Etkisi. Eğer hücreler metabolizma için normalden fazla oksijen kullanırsa, interstisyel sıvı Po_2'si azalır. Şekil 40-4'de bu etki, hücresel oksijen kullanımı arttığında interstisyel sıvı Po_2'sinin düşmesi ve kullanımı azaldığında Po_2'nin artması şeklinde görülmektedir.

Özetle, doku Po_2'si (1) oksijenin kanda dokulara taşınma hızı ve (2) dokularda oksijenin kullanım hızı arasındaki denge ile belirlenir.

Oksijenin Periferdeki Kapillerlerden Doku Hücrelerine Difüzyonu

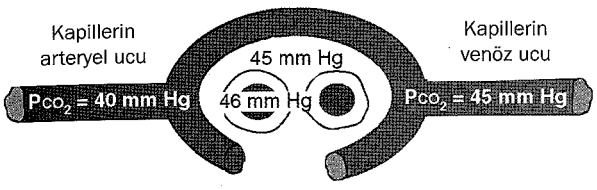
Oksijen hücreler tarafından sürekli kullanılmaktadır. Bu nedenle, periferdeki doku hücrelerinde intraselüler Po_2, periferdeki kapillerlerde bulunan Po_2'den düşüktür. Birçok durumda, kapillerler ve hücreler arasında belirgin bir uzaklık vardır. Bundan dolayı, normal hücre içi Po_2 düzeyleri, 5 mm Hg alt sınırdan 40 mm Hg üst sınıra (basit canlılarda doğrudan ölçüm ile) değişmekle beraber, ortalama 23 mm Hg'dır. Hücrede, oksijen kullanan kimyasal süreçlerin tam oluşması için normalde gereken oksijen basıncı sadece 1-3 mm Hg olduğundan, 23 mm Hg'lık düşük intraselüler Po_2 düzeyi bile yeterlidir ve büyük bir güvenlik faktörü sağlamaktadır.

Karbon Dioksidin Periferdeki Doku Hücrelerinden Kapillerlere ve Pulmoner Kapillerlerden Alveollere Difüzyonu

Oksijen hücreler tarafından kullanıldığı zaman, çoğu karbon dioksit haline döner ve hücreiçi Pco_2 artar. Doku hücresinin yüksek Po_2'si nedeniyle, karbon dioksit hücrelerden doku kapillerlerine difüze olur ve kan yoluyla akciğerlere taşınır. Akciğerlerde pulmoner kapillerlerden alveollere difüze olur ve ekspire edilir.

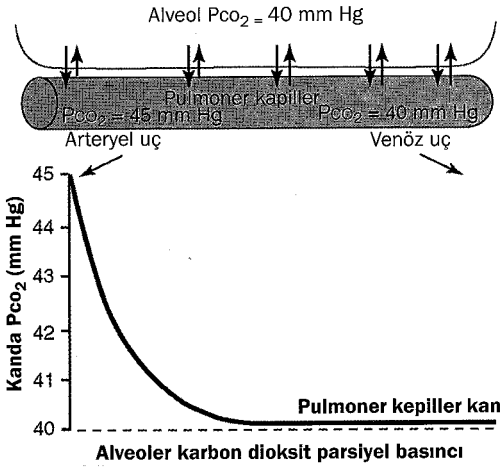
Böylece, karbon dioksit, gaz taşınma zincirindeki her bir noktada oksijen difüzyonunun tam aksi doğrultusunda difüze olmaktadır. Yine de, karbon dioksit ve oksijen difüzyonları arasında önemli bir fark vardır: *Karbon dioksit, oksijenden 20 kat daha hızlı difüzyona uğramaktadır.* Bu nedenle, karbon dioksit difüzyonuna neden olan basınç farkları, her durumda oksijen difüzyonuna yetecek olan basınç farklarından çok daha azdır. CO_2 basınçları yaklaşık olarak aşağıdaki gibidir.

1. Hücreiçi Pco_2, 46 mm Hg; interstisyel Pco_2, 45 mm Hg; dır. Böylece, Şekil 40-5'de gösterildiği gibi sadece 1 mm Hg'lık bir basınç farkı oluşmaktadır.
2. Dokulara giren arteryel kandaki Pco_2, 40 mm Hg; dokulardan ayrılan venöz kanda Pco_2 45 mm Hg'dır. Böylece Şekil 40-5' te gösterildiği gibi, doku kapiller kanı, 45 mm Hg olan interstisyel Pco_2 ile tam denge haline gelir.
3. Pulmoner kapillerlere giren kanın Pco_2'si 45 mHg, alveol havasında Pco_2 40 mm Hg' dır. Böylece sadece 5 mm Hg'lık bir basınç farkı, pulmoner kapillerlerden alveollere doğru gerekli olan karbon dioksit difüzyonunu sağlar. Bundan başka, Şekil



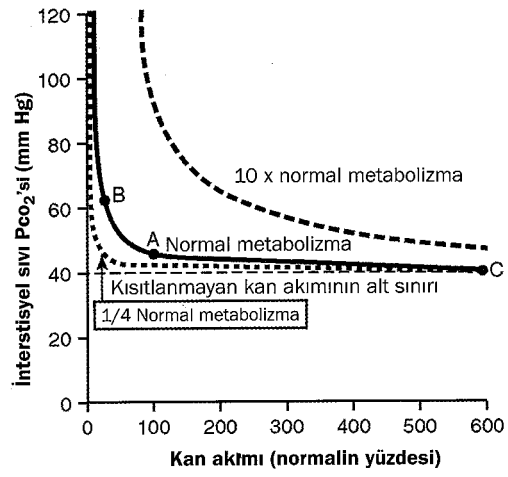
ŞEKİL 40-5

Doku kapillerlerinde kan tarafından karbon dioksit alımı.



ŞEKİL 40-6

Pulmoner kandan alveole karbon dioksidin difüzyonu. (Bu şekildeki eğri Milhorn and Pulley: Biophys. J., 8: 337, 1968 verilerinden çizilmiştir.



ŞEKİL 40-7

Kan akımı ve metabolik hızın doku Pco_2'ı üzerine etkisi.

40-6'da gösterildiği gibi, pulmoner kapiller kanda Pco_2, kapiller uzunluğunun üçte birini geçmeden önce, alveoler Pco_2 düzeyi olan 40 mm Hg'ya düşer. Bu etki oksijen difüzyonu için daha önce görülen etkinin aynısıdır, fakat ters yöndedir.

Doku Metabolizması ve Kan Akım hızının İnterstisyel Pco_2'ye Etkisi. Doku kapiller kan akımı ve doku metabolizması, Pco_2 düzeyini, Po_2'yi etkilediğinin tam tersi bir yolla etkiler. Aşağıda sıralanan bu etkiler Şekil 40-7'de görülmektedir.

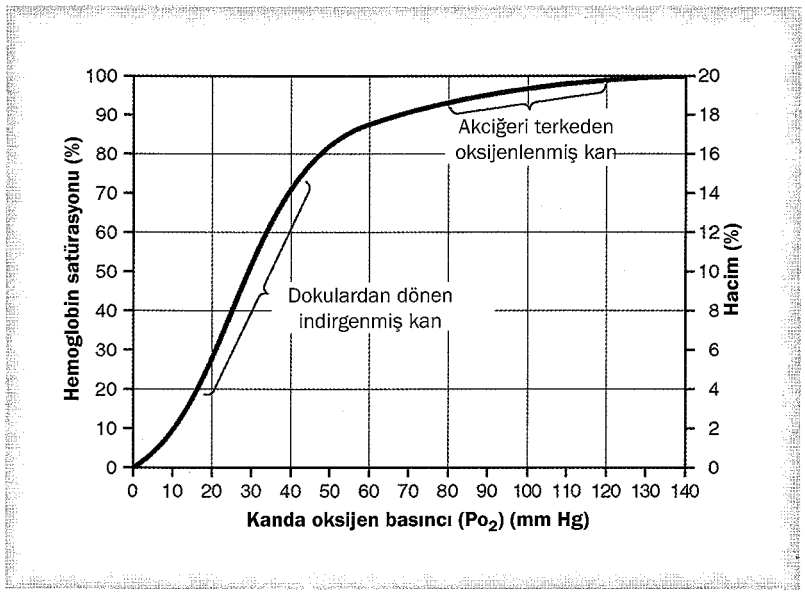
1. Kan akımında, normalden (A noktası) normalin dörtte birine (B noktası) olan bir azalma, periferik doku Pco_2'sini normal değeri olan 45 mm Hg'dan, 60 mm Hg'ya yükseltir. Buna karşın, kan akımının normalin altı katı kadar artması (C noktası), Pco_2'yi normal değeri olan 45 mm Hg'dan, 41 mm Hg'ya düşürür. Bu değer doku kapillerlerine giren arteryel kandaki Pco_2 düzeyi olan 40 mm Hg'ya oldukça yakındır.
2. Metabolik hızda 10 katlık bir artış kan akımının her düzeyinde interstisyel sıvı Pco_2'sini büyük oranda artırır. Metabolizmanın normalin dörtte birine düşmesi ise interstisyel sıvı Po_2'sini 41 mm Hg'ya düşürür. Bu değer arteryel kan değeri olan 40 mm Hg'ya çok yakındır.

Oksijen Taşınmasında Hemoglobinin Rolü

Normalde, akciğerlerden dokulara taşınan oksijenin yaklaşık %97'si eritrosit içinde hemoglobinle kimyasal bileşik halinde taşınır. Kalan yüzde 3'ü ise, plazmanın ve kan hücrelerinin sıvısında çözünmüş olarak taşınır. Böylece, *normal koşullar altında*, oksijen dokulara neredeyse tamamen hemoglobin ile taşınır.

Oksijenin Hemoglobinle Geridönüşümlü Bağlanması

Hemoglobinin kimyası Bölüm 32'de anlatılmış ve oksijen molekülünün, hemoglobinin hem kısmıyla zayıf bir şekilde ve geridönüşümlü olarak bağlandığı belirtilmişti. Pulmoner kapillerlerde olduğu gibi, Po_2 yüksek olduğu zaman oksijen hemoglobine bağlanır, fakat doku kapillerlerinde olduğu gibi Po_2 düşük ise oksijen hemog-



ŞEKİL 40-8

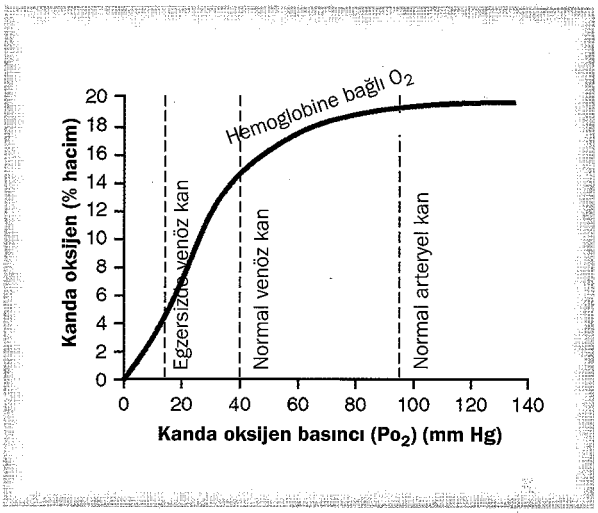
Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi.

lobinden ayrılır. Bu olay, oksijenin akciğerlerden dokulara taşınması için temeldir.

Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisi. Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini gösteren Şekil 40-8'de, kan Po_2'si arttığında, oksijenle bağlanmış hemoglobin yüzdesinin de giderek arttığı görülmektedir. Buna *hemoglobinin doygunluk (satürasyon) yüzdesi* denir. Akciğerlerden ayrılıp sistemik arterlere giren kan Po_2'si yaklaşık 95 mm Hg olduğu için, disosiyasyon eğrisinden *arteryel kanın oksijen doygunluğunun genelde yüzde 97* olduğunu görebiliriz. Diğer yandan, periferik dokulardan gelen normal venöz kanda Po_2 yaklaşık 40 mm Hg ve *hemoglobin satürasyonu yaklaşık yüzde 75'tir.*

Kanda Hemoglobin ile Birleşebilen Oksijenin En Fazla Miktarı. Normal bir kişinin kanı, her 100 mililitrede 15 gram hemoglobin içerir ve hemoglobinin her gramı en fazla yaklaşık 1,34 mililitre oksijen bağlayabilir (hemoglobin kimyasal olarak saf olduğunda 1,39 mililitredir, fakat bu methemoglobinde olduğu gibi saflığını bozan etkenlerle azaltılır). Bundan dolayı, ortalama olarak 100 mililitre kandaki 15 gram hemoglobin yüzde yüz doygunluğa ulaştığında, tam olarak 20 mililitre (15x1,34=20,1 ml) oksijen bağlar. Bu genellikle yüzde 20 hacim olarak ifade edilir. Normal bir kişi için oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, hemoglobinin satürasyon yüzdesi yerine Şekil 40-8'in en sağındaki eksende gösterildiği gibi, yüzde oksijen hacmi olarak da belirtilebilir.

Sistemik Arteryel Kan Dokulardan Geçerken Hemoglobinden Serbestlenen Oksijen Miktarı. Yüzde 97 oranında doymuş olan normal sistemik arteryel kanda, *hemoglobine bağlı* toplam oksijen miktarı her 100 ml. kanda yaklaşık 19,4 ml'dir. Bu Şekil 40-9'da gösterilmiştir. Bu miktar, doku kapillerlerinden geçerken ortalama 14,4 ml'ye düşer (40 mm Hg Po_2, yüzde 75 doymuş hemoglobin). *Böylece, normal koşullar altında kanın her 100 ml'si ile dokulara yaklaşık 5 ml oksijen taşınmaktadır.*



ŞEKİL 40-9

Kanın her 100 ml'sinde hemoglobinle bağlanmış olarak taşınan oksijen miktarına kan Po_2'sinin etkisi.

Ağır Egzersiz Süresince Oksijen Taşınması. Ağır egzersizde, kas hücreleri hızla oksijen tüketir ve aşırı durumlarda interstisyel sıvıda 40 mm Hg olan Po_2 15 mm Hg'ya kadar düşebilir. Şekil 40-9'da görüldüğü gibi, bu basınç-

ta, her 100 ml kanda sadece 4,4 ml kadar oksijen hemoglobine bağlı olarak kalır. Böylece, 19,4 - 4,4 ya da 15 ml oksijen, her 100 ml kan ile dokulara verilen gerçek oksijen miktarıdır. Bu durumda kanın her bir hacmi için normalden üç kat daha fazla oksijen taşınır. İyi antrenmanlı maraton koşan atletlerde, kalp debisinin normale göre altı ila yedi kat arttığını hatırlayalım. Böylece, bu kalp debisindaki artış (altı –yedi kat) ile kanın her bir hacmindeki oksijen taşınmasındaki artışın (üç kat) çarpımıyla, dokulara oksijen taşınmasında 20 kat artış sağlanmış olur. Bölüm içinde daha sonra göreceğimiz gibi, birkaç faktör daha egzersiz sırasında kaslara oksijenin taşınmasını kolaylaştırır. Bu şekilde, kastaki Po_2, hatta çok ağır egzersizde bile, çoğu kez normalin çok az altına düşer.

Yararlanma Kat Sayısı. Doku kapillerlerinden geçerken oksijenini bırakan kan yüzdesine *yararlanma katsayısı* denir. Normal değeri, önceki tartışmalardan da anlaşılacağı gibi, yüzde 25' tir. Yorucu egzersiz süresince, tüm vücutta yararlanma katsayısı yüzde 75 - 85'e çıkabilir. Kan akımının aşırı yavaş olduğu veya metabolik hızın yüksek olduğu lokal doku bölgelerinde, yararlanma katsayısının yüzde 100' e yaklaştığı belirlenmiştir. Bu şekilde, aslında tüm oksijen dokulara bırakılmıştır.

Hemoglobinin Doku Po_2'sine "Tampon" Etkisi

Hemoglobin, dokulara oksijen taşınması için gerekli olduğu gibi, yaşam için vazgeçilmez olan temel bir işlev daha görür. Bu da, bir "doku oksijen tampon" sistemi gibi işlev görmesidir. Kandaki hemoglobin aslında dokulardaki oksijen basıncının değişmemesinden de sorumludur. Bu olay aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Hemoglobinin Dokularda Sabit Po_2'yi Korumadaki Rolü. İstirahat koşullarında altında dokular, kapillerlerden geçen kanın her 100 mililitresinden yaklaşık 5 ml oksijene gereksinim duyarlar. Şekil 40-9'daki oksijen - hemoglobin disosiyasyon eğrisine tekrar dönecek olursak, 5 ml oksijen salınması için, Po_2'nın 40 mm Hg'ya düşmesi gerektiği görülür. Bu nedenle, dokuda Po_2 normal olarak 40 mm Hg'nın üzerine yükselmeyecektir. Çünkü, eğer bu gerçekleşecek olursa dokuların gereksindiği oksijen hemoglobinden serbestlenemeyecektir. Bu durumda hemoglobin normal olarak dokulardaki oksijen basıncına 40 mm Hg düzeyinde bir üst sınır oluşturur.

Diğer yandan ağır egzersizde, çok fazla miktarlarda oksijen (normalin 20 katından fazla) hemoglobinden dokulara aktarılmalıdır. Fakat, (1) disosiyasyon eğrisinin eğiminin dik olması ve (2) azalmış Po_2 sonucunda doku kan akımının artması nedenleriyle, bu ancak doku Po_2'sinin bir miktar daha düşmesi ile sağlanabilir. Böylece, Po_2'de küçük bir düşme büyük miktarlarda oksijenin hemoglobinden serbestlenmesine neden olur. Görülüyor ki, kandaki hemoglobin, oksijeni dokulara 15-40 mm Hg arasında oldukça sabit tutulan bir basınçta otomatik olarak taşır.

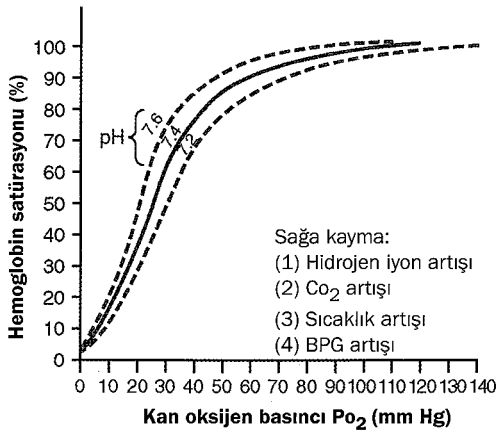
Atmosferdeki Oksijen Konsantrasyonu Belirgin Şekilde Değiştiği Zaman Hemoglobinin Tampon Etkisi Dokuda Po_2'yi Neredeyse Sabit Tutar. Alveollerdeki normal Po_2 104 mm Hg civarındadır, fakat dağa çıkıldığında veya uçakla yükselindiğinde, Po_2 kolayca bu değerin yarısından daha aşağıya düşebilir. Buna karşın basınç odaları ya da derin sularda olduğu gibi, sıkıştırılmış hava bulunan alanlara girildiği zaman, Po_2 bu değerin 10 katına yükselebilir. Bu durumda dahi, doku Po_2 düzeyi çok az değişir.

Şekil 40-8'deki oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinden de görülebileceği gibi, alveoler Po_2 60 mm Hg düzeyine kadar düştüğünde, arteryel hemoglobin hala oksijenle %89 doygunluktadır. Bu şekilde, normal doygunluk olan yüzde 97'den sadece yüzde 8 düşüktür. Bundan başka, dokular hala buradan geçen kanın her mililitresinden 5 mililitrelik oksijeni almaktadır. Bu oksijeni alabilmek için venöz kandaki Po_2 40 mm Hg olan normal değerin sadece 5 mm Hg altına, 35 mm Hg'ya düşer. Böylece, alveoler Po_2'de 104'den 60 mm Hg'ya olan belirgin düşmeye rağmen, doku Po_2'si çok zor değişir.

Diğer yandan, alveoler Po_2 500 mm Hg kadar yüksek bir değere ulaştığı zaman, hemoglobinin maksimum oksijen doygunluğu asla yüzde 100'ün üzerine çıkmaz. Bu da normal düzey olan yüzde 97'den sadece yüzde 3 fazladır. Aynı zamanda, birazdan tartışılacağı gibi, sadece az miktar ilave oksijen kan sıvısında çözünür. Daha sonra kan, doku kapillerlerinden geçerken birkaç mililitre oksijen daha dokular tarafından alınır. Bu kayıp da, otomatik olarak kapiller kandaki Po_2'yi normal 40 mm Hg'nın sadece birkaç milimetre üzerinde bir değere düşürür. Sonuçta, alveoler Po_2 düzeyinin çok büyük değişkenlik göstermesine rağmen -60 mm Hg'dan 500 mm Hg'ya- dokudaki Po_2 düzeyinin normale göre birkaç milimetre Hg'den fazla değişmemesi, *kan hemoglobin sisteminin doku oksijen tamponu olarak fonksiyonunu güzel bir şekilde göstermektedir.*

Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisini Kaydıran Faktörler ve Oksijen Taşınmasındaki Önemleri

Şekil 40-8 ve 40-9'daki oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrileri normal, ortalama kan içindir. Buna rağmen, Şekil 40-10'da gösterildiği gibi, bir takım faktörler bu eğriyi sağa ya da sola kaydırabilir. Şekilde, pH'nın normal değer olan 7,4'ten 7,2'ye düşmesi ile kan hafifçe asidik olduğu zaman, oksijen-hemoglobin disosiyasyon



ŞEKİL 40-10

Hidrojen iyonları artışı (pH'da azalma) ve 2,3-bifosfogliserat (BPG) artışı ile oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kayması.

eğrisinin ortalama yüzde 15 kadar sağa kaydığı, gösterilmiştir. Diğer yandan pH 7,4 den 7,6'ya çıkarsa, eğri aynı derecede sola kayar.

pH değişimlerine ek olarak, eğriyi kaydıran birkaç faktör daha bilinmektedir. Eğriyi *sağa* kaydıranlardan üç tanesi, (1) karbon dioksit konsantrasyonunda artma, (2) vücut ısısında artma ve (3) 2,3-difosfogliserat (BPG)'da artmadır. 2,3 BPG kanda bulunan, farklı metabolik koşullarda farklı konsantrasyonlarda olan, metabolik olarak önemli bir fosfat bileşiğidir.

Karbon Dioksit ve Hidrojen İyonlarının Oksijen–Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisini Kaydırması ile Dokulara Artmış Oksijen Aktarımı–Bohr Etkisi. Kandaki karbon dioksit ve hidrojen iyonlarındaki artışa yanıt olarak gelişen oksijen-hemoglobin eğrisindeki sağa kaymanın, akciğerlerde kanın oksijenlenmesinin artışında ve oksijenin kandan dokulara geçişinin artışında anlamlı bir etkisi vardır. Buna Bohr etkisi denir ve şöyle açıklanabilir: Kan dokulardan geçtiğinde, karbon dioksit dokulardan kana difüze olur. Böylece Po_2 kanda artarken, kan H_2CO_3 (karbonik asit)'i ve hidrojen iyon konsantrasyonu yükselir. Her iki etki Şekil 40-10'da gösterildiği gibi, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa ve aşağı kaydırır. Bu nedenle hemoglobinden oksijenin ayrılması kuvvetlenir ve böylece dokulara oksijen verilmesi artar.

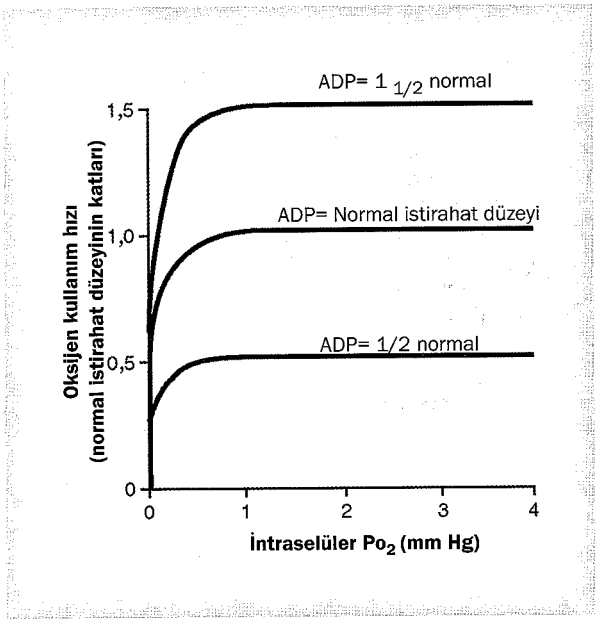
Karbon dioksitin kandan alveollere difüze olduğu akciğerlerde, tamamen zıt bir etki meydana gelir. Burada, kan Pco_2'si ve dolayısıyla hidrojen iyon konsantrasyonu azalır ve oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi sola ve yukarı kayar. Bu nedenle herhangi bir alveoler Po_2 düzeyinde hemoglobinle bağlanan oksijen miktarı belirgin olarak artar. Böylece dokulara daha fazla oksijen taşınır.

BPG'nin Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisini Kaydırma Etkisi. Kandaki normal BPG, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini her zaman hafifçe sağa kaymış durumda tutar. Birkaç saatten daha fazla süren hipoksik koşullarda kandaki BPG miktarı artar ve bu oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini daha fazla sağa kaydırır. Bu durumda, BPG artışının olmadığı duruma göre 10 mm Hg daha yüksek oksijen basınçlarında dokulara oksijen serbestlemesi gerçekleşir. Dolayısıyla, bazı koşullar altında, BPG özellikle doku kan akımının yetersizliği ile oluşan hipoksiye uyum için önemli bir mekanizma olabilir.

Egzersiz Süresince Disosiyasyon Eğrisinde Kayma. Egzersiz sırasında, birkaç faktör disosiyasyon eğrisini sağa kaydırarak, egzersiz yapan kaslara büyük miktarda oksijen salınmasına yol açar. Buna karşın, egzersiz yapan kaslardan büyük miktarda karbon dioksit ve ek olarak birçok asit salınması sonucu, kas kapiller kanında hidrojen iyon konsantrasyonu artar. Bundan başka, kasın sıcaklığının 2-3°C artması da, kas liflerine daha fazla oksijen sağlanmasını artırabilir. Tüm bu faktörler beraberce *kas kapiller kanına* ait oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır. Eğrinin sağa kayması 40 mm Hg kadar yüksek Po_2 seviyelerinde, hatta oksijenin %70'i hemoglobinden ayrılmış olsa bile, oksijenin kan hemoglobininden kasa verilmesini kuvvetlendirir. Sonra akciğerlerde, kayma zıt yönde oluşarak alveollerden daha fazla miktarlarda oksijen alınması sağlanır.

Oksijenin Hücreler Tarafından Metabolik Kullanımı

Hücreiçi Po_2'nin Oksijen Kullanım Hızına Etkisi. Hücrelerde sadece küçük bir düzeyde oksijen basıncı, normal hücreiçi kimyasal reaksiyonlar için yeterlidir. Bunun nedeni, Bölüm 67'de tartışıldığı gibi hücrenin solunumsal enzim sistemleri öyle ayarlanmıştır ki, hücresel Po_2 1 mm Hg'dan fazla olduğu zaman oksijenin varlığı artık kimyasal reaksiyonların hızları için sınırlayıcı bir faktör olmaz. Bu durumda esas sınırlayıcı faktör, hücrelerdeki *adenozin difosfat (ADP) konsantrasyonudur.* Bu etki, hücre içi Po_2 ile ADP'nin değişik konsantrasyonlarında, oksijen kullanım hızı arasındaki ilişkiyi gösteren Şekil 40-11'de görülmektedir. Hücreiçi Po_2'nin 1 mm Hg'nın üzerinde olduğu her durumda, oksijen kullanım hızı herhangi bir ADP konsantrasyonu için sabittir. Diğer yandan, ADP konsantrasyonu değiştiği za-



ŞEKİL 40-11

Hücreler tarafından O_2 kullanım hızına intraselüler Po_2'nin etkisi. İntraselüler adenozin difosfat (ADP) konsantrasyonu arttıkça, oksijen kullanım hızının arttığına dikkat ediniz.

man, bununla orantılı olarak oksijen kullanım hızı değişir.

Bölüm 3'de açıklandığı gibi, adenozin trifosfat (ATP) hücrelerde enerji sağlamak için kullanıldığında, ADP'ye çevrilir. ADP'nin artan konsantrasyonu, oksijen çeşitli hücre besinleriyle birleştiğinde onun metabolik kullanımını arttırarak enerji salınmasına neden olur ve salınan enerji ADP'yi tekrar ATP'ye çevirir. Bundan dolayı, *normal koşullar altında hücrelerin oksijen kullanım hızı, enerji tüketim hızları ile kontrol edilir. Bu da ATP'den ADP yapım hızıdır.*

Oksijen Kullanımında Kapillerden Hücreye Difüzyon Uzaklığının Etkisi. Hücreler bir kapillerden nadiren 50 mikrometreden daha fazla uzaklıkta bulunabilir ve oksijen, metabolizma için gerekli olan miktarlarda kapillerden hücreye rahatça difüze olabilir. Buna rağmen, nadiren, hücreler kapillerlerden bu mesafeden daha uzakta yerleşmiş olabilir. Bu nedenle, hücrelere oksijen difüzyon hızı, intraselüler metabolizmayı en üst düzeyde devam ettirmek için gerekli olan hücre içi Po_2'yi kritik düzeyinin altına indirecek kadar düşük olabilir. Böylece, bu koşullar altında, hücrelerin oksijen kullanımı *difüzyonla sınırlıdır* denilebilir ve artık hücrelerdeki ADP miktarları ile düzenlenmez. Bu olay patolojik durumlar dışında asla görülmez.

Oksijenin Metabolik Kullanımına Kan Akımının Etkisi. Herhangi bir dokuda bir dakikada sağlanabilen toplam oksijen miktarı (1) kanın her 100 mililitresi içinde dokulara taşınan oksijen düzeyine ve (2) kan akımı hızına bağlıdır. Eğer kan akımı hızı sıfıra düşerse, sağlanabilen oksijen miktarı da sıfıra düşer. Böylece, bazı durumlarda dokudaki kan akımı hızı bu kadar düşük olduğu zaman, doku Po_2 düzeyi hücreiçi metabolizması için gereken 1 mm Hg'lık kritik düzeyin altına düşebilir. Bu koşullar altında, dokunun oksijen kullanım hızı, *kan akımı ile sınırlandırılır.* Difüzyon ile sınırlı olan ya da kan akımıyla sınırlı olan oksijen kullanımı uzun süreli devam edemez. Çünkü, hücreler bu durumlarda hayatlarının devamı için gereken oksijenden daha azını alırlar.

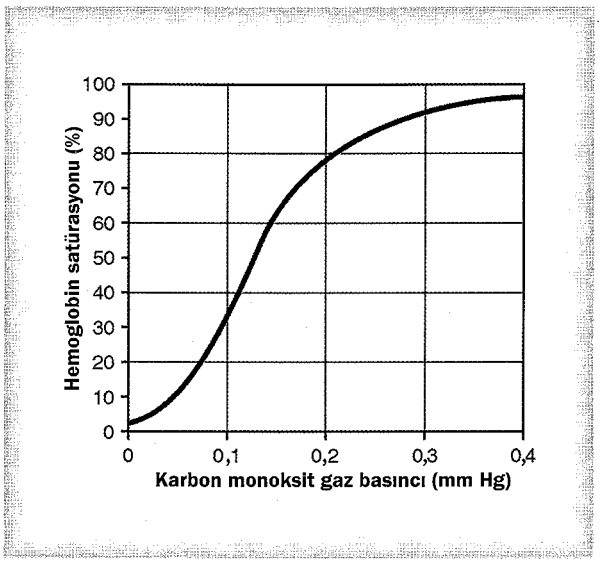
Çözünmüş Halde Oksijen Taşınması

95 mm Hg'lık normal arteryel Po_2'de, kan sıvısının her 100 mililitresinde yaklaşık 0,29 mililitre oksijen çözünmüş olarak bulunur. Doku kapillerlerinde kan Po_2'si 40 mm Hg'ya düştüğü zaman sadece 0,12 mililitre oksijen çözünmüş halde kalır. Diğer bir deyişle, kanın her 100 mililitresinde 0,17 mililitre oksijen, normalde çözünmüş olarak dokulara taşınır. Bu miktar, hemoglobinin taşıdığı 5 mililitre ile kıyaslanabilir. Bundan dolayı, çözünmüş olarak dokulara taşınan oksijen miktarı, toplamın sadece yüzde 3'ü kadardır. Yüzde 97'lik kısım hemoglobinle taşınır.

Ağır egzersiz süresince, hemoglobinin dokulara oksijen bırakması 3 kat arttığı zaman, çözünmüş halde taşınan miktar yüzde 1,5'a kadar düşer. Eğer bir kişi çok yüksek alveoler Po_2 seviyelerinde oksijen solursa, çözünmüş halde taşınan miktar daha çok artabilir. Bazen, dokulardaki bu aşırı oksijen, "oksijen zehirlenmesi"ne neden olabilir. Bu durum, beyin konvülsiyonlarına ve hatta ölüme yol açar. Bu konu, Bölüm 44'de derine dalanlarda yüksek basınçlı oksijen solunması ile ilişkili olarak tartışılmıştır.

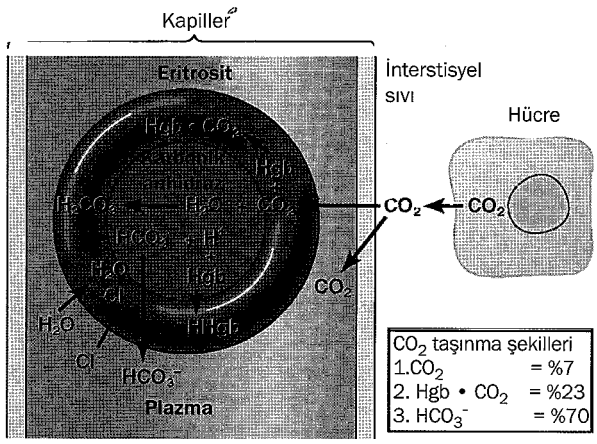
Hemoglobinin Karbon Monoksitle Birleşmesi-Oksijenin Ayrılması

Karbon monoksit, hemoglobin molekülünde oksijenin bağlandığı aynı noktaya bağlanır ve bundan dolayı, oksijeni hemoglobinden ayırabilir. Bu şekilde kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Bunun da ötesinde oksijene göre hemoglobine ilgisi (afinitesi) 250 kat fazladır. Bu özellik Şekil 40-12'deki karbon monoksit-hemoglobin disosiyasyon eğrisinde görülmektedir. Bu eğri oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisiyle hemen hemen aynıdır. Sadece yatay eksende gösterilen karbon monoksit basıncı, Şekil 40-8'deki oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisindekinin 1/250'si düzeyindedir. Bu nedenle, alveollerdeki sadece 0,4 mm Hg'lık karbon monoksit basıncı, hemoglobine bağlanma açısından normal alveoler oksijenin 1/250'si olup (100 mm Hg), oksijenle eşit olarak yarışmaya yeterlidir ve hemoglobinin yarısı, oksijen yerine karbon monokside bağlanabilir. Bu nedenle sade-



ŞEKİL 40-12

Karbon monoksit-hemoglobin disosiyasyon eğrisi. Karbon monoksidin hemoglobin ile birleştiği çok düşük karbon monoksit basınç düzeylerine dikkat ediniz.



ŞEKİL 40-13

Kanda karbon dioksidin taşınması.

ce 0,6 mm Hg'lık bir karbon monoksit basıncı (havadakinin yaklaşık yüzde 0,1'i) ölümcül olabilir.

Karbon monoksit zehirlenmesinde kanın oksijen içeriği çok azalmış olsa bile, kanın Po_2'si normal olabilir. Karbon monokside maruz kalmak bu nedenle tehlikelidir. Çünkü, kan parlak kırmızıdır ve parmak ve dudaklarda mavimtrak renk (siyanoz) gibi hipokseminin açık bir belirtisi yoktur. Aynı zamanda, Po_2 azalmaz ve oksijen eksikliğine cevap olarak solunum hızını uyaran geribildirim mekanizması yoktur. Beyin oksijen eksikliğinden etkilenen ilk organlardan biri olduğu için, kişi tehlikeyi fark etmeden önce oryantasyonu bozulur ve bilincini yitirir.

Ciddi olarak zehirlenmiş bir hasta saf oksijen uygulanmasıyla tedavi edilebilir. Çünkü yüksek alveoler basınçlardaki oksijen, karbon monoksidi hemoglobinden çok daha hızlı ayırır. Hasta, oksijenle birlikte yüzde 5'lik karbon dioksit uygulanmasından da faydalanabilir. Çünkü, bu yolla solunum merkezi kuvvetle uyarılmış olur. Böylece alveoler ventilasyon artar ve alveoler karbon monoksit konsantrasyonu azalarak, kandan karbon monoksit daha çabuk uzaklaştırılır. Kandaki karbon monoksit, yoğun oksijen ve karbon dioksit tedavisi ile tedavisiz duruma göre, 10 kat daha hızlı uzaklaştırılabilir.

Karbon Dioksidin Kanda Taşınması

Kan yoluyla karbon dioksidin taşınması, oksijen taşınması gibi sorun yaratmaz. Çünkü, birçok anormal koşullarda dahi, karbon dioksit oksijene göre çok daha büyük miktarlarda taşınabilir. Fakat kandaki karbon dioksit miktarı Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, vücut sıvılarındaki asit-baz dengesi açısından önemlidir. Normal istirahat koşulları altında, *kanın her 100 mililitresinde ortalama 4 mililitrelik karbon dioksit dokulardan akciğerlere taşınır.*

Karbon Dioksidin Kimyasal Taşınma Şekilleri

Karbon dioksit taşınma sürecinin başlangıcında, çözünmüş moleküler karbon dioksit şeklinde doku hücrelerinin dışına çıkar. Karbon dioksit doku kapillerlerine girişte, çok kısa süren fiziksel ve kimyasal reaksiyonları başlatır. Şekil 40-13'te gösterildiği gibi, bu reaksiyonlar karbon dioksit taşınması için esastır.

Çözünmüş Durumda Karbon Dioksit Taşınması. Karbon dioksidin küçük bir kısmı, akciğerlere çözünmüş halde taşınır. Bu noktada, PCo_2'nin venöz kanda 45 mm Hg ve arteryel kanda 40 mm Hg olduğunu hatırlayalım. 45 mm Hg'da kan sıvısında çözünen karbon dioksit miktarı 2,7 ml/dl (yüzde 2,7 hacim) dir. 40 mm Hg'da çözünmüş miktar yaklaşık 2,4 mililitredir ya da 0,3 mililitrelik fark vardır. Bundan dolayı, sadece her 100 mililitre kan içinde 0,3 mililitrelik karbon dioksit, çözünmüş halde taşınır. Bu miktar, normalde karbon dioksit taşınmasının yüzde 7'sidir.

Karbon Dioksidin Bikarbonat İyonu Şeklinde Taşınması. Eritrositlerde Karbon Dioksidin Su ile Reaksiyonu—Karbonik Anhidrazın Etkisi. Kanda çözünen karbon dioksit su ile reaksiyona girerek *karbonik asidi* oluşturur. Eğer eritrositlerin içinde karbon dioksit ve su arasındaki bu reaksiyonu katalizleyerek reaksiyon hızını 5000 kat artıran ve *karbonik anhidraz* adı verilen protein ya-

pılı bir enzim bulunmasaydı, bu reaksiyon önem kazanmayacak kadar yavaş gerçekleşecekti. Bu reaksiyon, plazmada birçok saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleşirken, eritrositlerde, saniyenin çok küçük bir bölümünde tam dengeye ulaşır. Bu sayede, kan doku kapillerlerini terketmeden önce, çok büyük miktarlarda karbon dioksit eritrositlerdeki su ile reaksiyona girebilir.

Karbonik Asidin, Bikarbonat ve Hidrojen İyonlarına Ayrılması. Saniyenin bir başka bölümünde eritrositlerde oluşan karbonik asit (H_2CO_3), *hidrojen* ve *bikarbonat iyonlarına* (H^+ ve HCO_3^-) ayrılır. Daha sonra hidrojen iyonlarının çoğunluğu eritrositlerdeki hemoglobinle birleşir. Çünkü hemoglobin proteini kuvvetli bir asit-baz tamponudur. Sırasıyla, bikarbonat iyonlarının çoğu alyuvarlardan plazmaya geçerken, klorür iyonları da onların yerini almak üzere alyuvarlara girer. Bu olay, alyuvar membranında bulunan ve bu iki iyonu zıt yönlerde hızla taşıyan özel bir *bikarbonat-klorür taşıyıcı protein* ile gerçekleştirilir. Böylece, venöz eritrositlerin klorür içeriği, arteriyel eritrositlerdekinden daha fazla olur. Buna *klorür kayması* adı verilir.

Eritrositlerde karbon dioksit ve suyun, karbonik anhidraz etkisi altında geridönüşümlü birleşmeleri, dokulardan akciğerlere karbon dioksit taşınmasının yüzde 70'inden sorumludur. Dolayısıyla karbon dioksidin bu şekilde taşınması, tüm taşıma yöntemlerinin en önemlisidir. Gerçekten, bir karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid) bir hayvana karbonik anhidrazı bloke etmek için uygulandığı zaman, dokulardan karbon dioksit taşınması öyle zayıflar ki, dokuda P_{CO_2} normaldeki 45 mm Hg yerine 80 mm Hg'ya yükselebilir.

Karbon Dioksidin Hemoglobin ve Plazma Proteinleri ile Birleşmiş Olarak Taşınması–Karbaminohemoglobin. Su ile etkileşimine ilave olarak, karbon dioksit hemoglobin moleküllerinin amin radikalleri ile de reaksiyona girerek *karbaminohemoglobin* (CO_2Hgb) bileşiğini oluşturur. Karbon dioksidin hemoglobinle olan bu birleşimi, gevşek bir bağ ile oluşan geridönüşümlü bir reaksiyondur. Karbon dioksit, P_{CO_2}'nin doku kapillerlerine göre daha düşük olduğu alveollere kolayca bırakılır.

Karbon dioksidin küçük bir bölümü de aynı yoldan doku kapillerlerindeki plazma proteinleri ile reaksiyona girer. Fakat bu proteinlerin miktarı, hemoglobin miktarının dörtte biri kadar olduğu için, bu etkileşim daha az önemlidir.

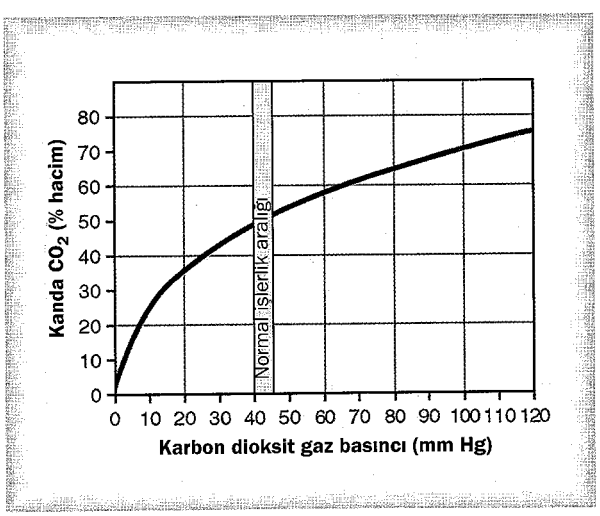
Periferdeki dokulardan akciğerlere, hemoglobin ve plazma proteinleri ile birleşik halinde taşınabilen karbon dioksit miktarı teorik olarak, taşınan toplam miktarın %30'u kadardır. Bu da her 100 mililitre kanda 1,5 mililitre karbon dioksit eder. Ancak, bu reaksiyon, karbon dioksidin eritrositlerde bulunan su ile girdiği reaksiyona göre çok daha yavaş olduğundan, normal koşullada, bu karbamino mekanizmasının karbon dioksit taşınmasında %20'den fazla yarar sağlayacağı kuşkuludur.

Karbon Dioksit Disosiyasyon Eğrisi

Şekil 40-14'te, *karbon dioksit disosiyasyon* eğrisi denilen eğri de, tüm taşınma şekillerinde toplam kan karbon dioksidinin P_{CO_2}'ye bağımlılığı gösterilmektedir. Normal kanda P_{CO_2} değişikliklerinin, arteryel kanda 40 mm Hg ve venöz kanda 45 mm Hg olmak üzere, çok dar bir aralıkta olduğuna dikkat ediniz. Kandaki normal karbon dioksit konsantrasyonunun yüzde 50 hacim olduğuna ve dokulardan akciğerlere karbon dioksit taşınmasında, sadçe yüzde 4 hacimlik kısmının alınıp verildiğine dikkat ediniz. Buna göre, kan dokulardan geçerken, konsantrasyon yüzde 52 hacime yükselir ve akciğerlerden geçerken yüzde 48 hacime düşer.

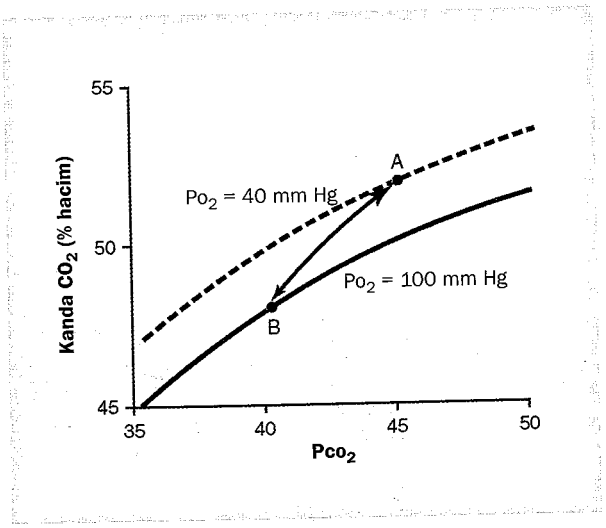
Oksijen Hemoglobinle Bağlandığında Karbon Dioksit Taşınmasını Artırmak İçin Karbon Dioksit Serbestlenir (Haldane Etkisi)

Bu bölümde daha önce, kandaki karbon dioksit artışının, oksijeni hemoglobinden ayıracağından (Bohr etkisi) ve bunun oksijen taşınmasını artırmada önemli bir faktör olduğundan söz edilmişti. Bunun tersi de doğrudur: oksijenin hemoglobine bağlanması, karbon dioksidi kandan uzaklaştırma eğilimi yaratır. Gerçekten, *Haldane etkisi* adı verilen bu etki, karbon dioksit taşın-



ŞEKİL 40-14

Karbon dioksit disosiyasyon eğrisi.



ŞEKİL 40-15

Po_2 100 mm Hg veya 40 mm Hg olduğunde karbon dioksit disosiyasyon eğrilerinin bölümleri. Karbon dioksit taşınması üzerine Haldane etkisi ok ile gösterilmiştir.

masını artırmada, nicel olarak, oksijen transportunu artıran Bohr etkisine kıyasla çok daha önemlidir.

Haldane etkisi sonucunda akciğerlerde hemoglobinle birleşen oksijen, hemoglobini güçlü bir asit haline getirir. Bu durumda karbon dioksit kandan alveollere iki yolla geçer: (1) Daha yüksek derecede asidik olan hemoglobinin karbon dioksitle birleşerek karbaminohemoglobin oluşturma eğilimi daha azdır. Böylece kanda karbaminohemoglobin halinde bulunan karbon dioksidin çoğu ayrılarak uzaklaştırılmış olur. (2) Hemoglobinin artan asiditesi hidrojen iyonlarının serbestlenmesine neden olur. Bu iyonlar bikarbonat iyonlarıyla birleşerek karbonik asit oluşturur. Daha sonra bu asit, su ve karbon diokside ayrılır. Karbon dioksit kandan alveollere ve daha sonra havaya geçer.

Şekil 40-15'te nicel olarak dokulardan akciğerlere karbon dioksit taşınmasında Haldane etkisinin önemi görülmektedir. Bu şekil, iki karbon dioksit disosiyasyon eğrilerinin küçük birer kısımlarını göstermektedir. Kesiksiz eğri, akciğerlerin kapiller kanında olduğu gibi Po_2 100 mm Hg olduğu zamanı, kesikli eğri ise, doku kapillerlerinde olduğu gibi Po_2'nin 40 mm Hg olduğu zamanı göstermektedir. A noktası dokulardaki 45 mm Hg'lik normal Pco_2'nda karbon dioksidin yüzde 52 hacminin kanla birleşmesini göstermektedir. Akciğerlere girişte, Po_2 100 mm Hg' ya yükselirken Pco_2 40 mm Hg'ya düşer. Eğer Haldane etkisi nedeniyle karbon dioksit disosiyasyon eğrisi kayma göstermeseydi, kanın karbon dioksit içeriği sadece yüzde 50 hacime düşecek ve karbon dioksitte sadece yüzde 2 hacimlik bir azalma olacaktı. Buna rağmen, akciğerlerde Po_2 artışı karbon dioksit disosiyasyon eğrisini, şeklin yukarısındaki eğriden, aşağıdaki eğriye doğru indirir. Böylece karbon dioksit içeriği yüzde 48 hacime düşer (B noktası). Bu olay yüzde 2 hacimlık ilave bir karbon dioksit kaybı sağlar. Böylece, Haldane etkisi, kandan akciğerlere bırakılan karbon dioksit miktarını ve dokulardan alınan karbon dioksit miktarını yaklaşık iki kat artırır.

Karbon Dioksit Taşınması Süresince Kan Asiditesindeki Değişim

Karbon dioksit periferdeki dokulardan kana geçtiğinde oluşan karbonik asit, kan pH'sını düşürür. Yine de, bu asidin kandaki asit baz tamponlarla reaksiyonu, hidrojen iyon konsantrasyonunun büyük ölçüde yükselmesini engeller (ve pH'nın büyük ölçüde düşmesini de engeller). Genellikle arteryel kanda pH yaklaşık 7,41'dir. Doku kapillerlerinden karbon dioksidi aldığında pH'nın venöz değeri yaklaşık 7,37 olur. Diğer bir deyişle, 0,04 birimlik bir pH değişikliği gerçekleşir. Karbon dioksit, kandan akciğerlere bırakıldığında ise pH tekrar arteryel değeri olan 7,41'e yükselir. Ağır egzersizde, yüksek metabolik aktivite durumlarında veya dokulardaki kan akımı çok yavaş olduğunda, doku kanında (ve dokuların kendinde) 0,50'lik bir pH düşüklüğü olur ve normalin 12 katı kadar olabilir. Bu da ciddi doku asidozuna yol açar.

Solunumsal Değişim Oranı

Akciğerlerden dokulara normal oksijen taşınması kanın her 100 mililitresinde yaklaşık 5 ml iken, dokulardan akciğerlere normal karbon dioksit taşınması 4 ml'dir. O halde, normal istirahat koşullarında, akciğerlere alınan oksijenin yüzde 82'si kadar karbon dioksit akciğerlerden atılır. Atılan karbon dioksidin alınan oksijene oranına *solunumsal değişim oranı* (R) denir.

$$R = \frac{\text{Karbon dioksit atılma hızı}}{\text{Oksijen alım hızı}}$$

R değeri, farklı metabolik koşullar altında değişir. Eğer vücut metabolizması için özellikle karbonhidrat kullanıyorsa R değeri 1,00'e yükselir. Diğer yandan, bir kişi metabolik enerji için özellikle yağları kullanıyorsa R değeri 0,7'ye düşer. Bu farklılığın sebebi şudur: oksijen, karbonhidratlarla metabolize edildiğinde harcanan bir molekül oksijenden, 1 molekül karbon dioksit oluşur. Oksijen, yağlarla reaksiyona girdiği zaman, yağlardaki hidrojen atomları ile birleşerek karbon dioksit yerine su oluşturur. Diğer bir deyişle, *yağlar metabolize olduğunda dokulardaki kimyasal reaksiyonların* solunumsal oranları, 1,00 yerine 0,7 olur. (Doku solunumsal oranı Bölüm 71'de tartışılmıştır.) Ortalama miktarlarda karbonhidrat, yağ ve protein içeren normal bir diyetle beslenen kişi için ortalama R değeri 0,825 olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

Albert R, Spiro S, Jett J: Comprehensive Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby, 2002.

Dempsey JA,Wagner PD: Exercise-induced arterial hypoxemia. J Appl Physiol 87: 1997, 1999.

Geers C, Gros G: Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. Physiol Rev 80: 681, 2000.

Henry RP, Swenson ER: The distribution and physiological significance of carbonic anhydrase in vertebrate gas exchange organs. Respir Physiol 121: 1, 2000.

Jones AM,Koppo K, Burnley M: Effects of prior exercise on metabolic and gas exchange responses to exercise. Sports Med 33: 949, 2003.

Nikinmaa M: Membrane transport and control of hemoglobin-oxygen affinity in nucleated erythrocytes. Physiol Rev 72: 301, 1992.

Piiper J: Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O2 transfer in muscle. Acta Physiol Scand 168: 603, 2000.

Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. Adv Physiol Educ 27: 183, 2003.

Roy TK, Popel AS: Theoretical predictions of endcapillary Po2 in muscles of athletic and nonathletic animals at Vo2max. Am J Physiol 271:H721, 1996.

Spahn DR, Pasch T: Physiological properties of blood substitutes. News Physiol Sci 16:38, 2001.

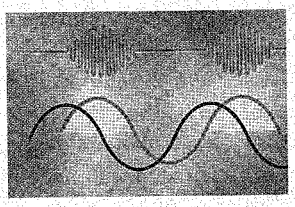
Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83:933, 2003.

Wagner PD: Diffusive resistance to O2 transport in muscle. Acta Physiol Scand 168: 609, 2000.

West JB: Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

West JB: Pulmonary Physiology—The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Solunumun Düzenlenmesi



Sinir sistemi, normalde alveoler ventilasyon hızını, organizmanın gereksinimine göre, şiddetli egzersiz ve çeşitli solunum güçlüklerinde bile, arteryel oksijen (Po_2) ve karbon dioksit (Pco_2) basınçlarını sabit tutacak şekilde düzenler. Bu bölümde solunumun düzenlenmesinde sinir sisteminin rolü ele alınacaktır.

Solunum Merkezi

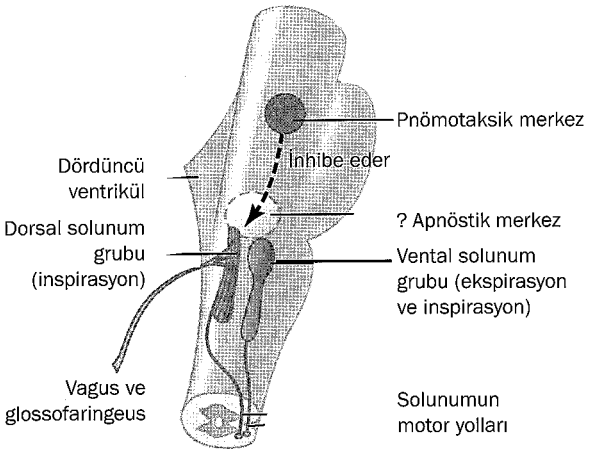
Solunum merkezi, medulla oblongata ve ponsta *bilateral* olarak yerleşim gösteren çeşitli nöron gruplarından oluşmuştur. Bunlar Şekil 41-1'de görülmektedir. Bu nöronlar üç ana gruba ayrılmıştır (1) *dorsal solunum grubu*, medullanın dorsal bölgesinde yer alır ve esas olarak inspirasyondan sorumludur, (2) *ventral solunum grubu*, medullanın ventrolateral kısmında yer alır. Esas olarak ekspirasyonu gerçekleştirir ve (3) *pnömotaksik merkez*, ponsun dorsal üst kısmında yer alır. Solunum hızı ve derinliğinin belirlenmesine yardım eder. Solunum düzenlenmesinde dorsal solunum grubu ana rolü oynamaktadır. Bu nedenle önce bu grubun fonksiyonunu tartışacağız.

Dorsal Solunum Grubu Nöronların—İnspirasyon ve Solunum Ritminin Düzenlenmesindeki Görevleri

Dorsal solunum nöron grubu, yaklaşık tüm medulla boyunca uzanır. Nöronların hemen tümü *nükleus traktus solitariusta* yerleşmişlerdir. Ayrıca, medullanın retiküler madde yakınındaki çeşitli nöronların da solunum kontrolüne katkısı vardır. Nükleus traktus solitariusta, aynı zamanda (1) periferik kemoreseptörlerden, (2) baroreseptörlerden ve (3) akciğerlerdeki çeşitli reseptör tiplerinden duysal uyarıları solunum merkezine taşıyan vagus ve glossofaringeus sinirlerinin duysal lifleri de sonlanır.

Dorsal Solunum Grubu Nöronların Ritmik İnspirasyon Deşarjları. Solunum ritmini esas olarak dorsal solunum grubu nöronlar belirler. Bu alana gelen tüm periferik sinirler bloke edilip beyin sapı medullanın üst ve alt bölgelerinden enine olarak kesilse bile, ritmik i*nspirasyon dönemlerini yaratan aksiyon potansiyelleri* oluşmaya devam eder. Bu kendiliğinden tekrarlayan deşarjların nedeni hala bilinmemektedir. İlkel hayvanlarda, sinir ağındaki bir grup nöronun ikinci bir grubu uyardığı ve uyarılan bu ikinci nöron grubunun da kendisini uyaran sinir grubunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Belirli bir zaman sonra, bu mekanizma kendini tekrarlayarak hayvanın yaşamı boyunca sürer. Bu nedenle solunum fizyologlarının çoğu solunumun temel ritminden sadece dorsal solunum grubunun değil, medulla ve medullaya komşu bölgelerde yer alan benzer sinir ağlarının da sorumlu olduklarına inanmaktadır.

İnspirasyonda "Rampa" Sinyali. Diyafram gibi esas inspirasyon kaslarına iletilen sinir sinyali, aksiyon potansiyelinin doğuşu ile anında bir patlama şeklinde geliş-



ŞEKİL 41-1

Solunum merkezinin organizasyonu.

mez. Normal solunumda bu sinyal ilk önce zayıf olarak başlayıp, bir rampada gibi 2 saniye kadar giderek yükselir. Sonra bunu izleyen 3 saniye için aniden kesilir. Böylece diyafram gevşer, akciğer ve göğüs kafesinin geri çekilme kuvveti ile ekspirasyon sağlanır. Başka bir döngü için inspirasyon sinyali yeniden başlar ve arada ekspirasyon oluşur. Bu olay tekrarlayarak devam eder. Bu nedenle inspirasyon sinyaline "*rampa sinyali*" denmek tedir. Bu sinyal tipi, inspirasyonda akciğer hacminin hızla değil, yavaş yavaş genişlemesini sağlar. İnspirasyon rampası iki yolla kontrol edilir:

1. *Rampa sinyalinin yükselme hızının kontrolü ile*, çok hızlı solunum sırasında, rampa hızlanarak akciğerlerin hızlı dolması sağlanır.
2. *Rampanın ani olarak kesildiği sınır noktasının kontrolü*. Bu solunum hızının kontrolünde genel yöntemdir; yani rampa ne kadar erken biterse, inspirasyon süresi de o kadar kısa olur ve henüz anlaşılamayan bir nedenle, bu aynı zamanda ekspirasyon süresini de kısaltır. Böylece solunum hızlanır.

Pnömotaksik Merkez İnspirasyon Süresini Sınırlandırır ve Solunum Frekansını Artırır

Üst ponsun *nükleus parabrachialis'inde* dorsal olarak yerleşen *pnömotaksik merkez*, sinyallerini inspirasyonla ilgili alanlara iletir. Bu merkezin birinci etkisi, inspirasyon rampasının "kapanma noktasını" kontrol ederek akciğer döngüsünün dolma süresini düzenlemektir. Pnömotaksik sinyaller kuvvetlendiği zaman inspirasyon 0,5 saniye gibi kısa bir sürede tamamlanır ve böylece akciğerlere giren hava miktarı azalır. Aksine pnömotaksik sinyaller zayıfladığı zaman inspirasyon 5 saniye veya daha uzun bir süre devam eder, böylece akciğerler daha fazla hava ile dolar.

Bu nedenle pnömotaksik merkezin görevi, esas olarak inspirasyonu sınırlamaktır. İnspirasyonun kısıtlanması, aynı zamanda ekspirasyonu ve tüm solunum periyodunu kısaltmak suretiyle solunum frekansını artıran sekonder bir etkiye sahiptir. Güçlü bir pnömotaksik sinyal, solunum frekansını dakikada 30-40'a yükseltebilirken, zayıf pnömotaksik sinyal, hızı dakikada sadece 3 ila 5 solunuma indirebilir.

Hem İnspirasyon Hem de Ekspirasyonda Görev Yapan Ventral Solunum Grubu Nöronlar

Dorsal solunum grubu nöronlarına göre aşağı yukarı 5 mm anteriyor ve lateral olarak medullanın her iki tarafında lokalize olan; rostral olarak *nükleus ambiguus* ve kaudal olarak *nükleus retroambiguus*'ta yerleşik nöronlar, *ventral solunum grubu nöronlar*'dır. Bu nöronlar grubunun görevleri, birçok önemli yönden dorsal solunum grubununkilerden farklıdır.

1. Ventral solunum grubu nöronlar, normal sakin solunum sırasında hemen hemen tamamıyla *inaktif* durumdadır. Bu yüzden normal sakin solunum sadece dorsal solunum grubundan tekrarlanan inspirasyon sinyallerinin esas olarak diyaframa iletilmesiyle meydana getirilir. Ekspirasyon ise, akciğerlerin ve göğüs kafesinin elastik geri çekilme özelliğiyle oluşur.
2. Ventral solunum nöronlarının, solunumu düzenleyen asıl ritmik osilasyonda doğrudan görev aldığını gösteren bir bulgu yoktur.
3. Artan pulmoner ventilasyonu karşılamak üzere, solunum uyarıları normalden daha büyük bir değere eriştiğinde, solunum sinyalleri dorsal solunum alanının temel osilatör mekanizmasından, ventral solunum nöronlarına ulaşır. Sonuç olarak, ventral solunum alanı daha sonra solunum dürtülerine payına düşen oranda katkıda bulunur.
4. Ventral gruptaki nöronların bazılarının elektriksel olarak uyarılması inspirasyona; buna karşı diğerlerinin uyarılması ekspirasyona neden olur. Bu nedenle bu nöronlar hem inspirasyon ve hem de ekspirasyona katkıda bulunurlar. Bunlar özellikle çok kuvvetli ekspirasyon sırasında abdominal kaslar için güçlü ekspiratuvar sinyallerin oluşturulmasında önemlidirler. Böylece bu alan yüksek bir düzeyde pulmoner ventilasyon gerektiğinde, özellikle ağır egzersizde, az çok aşırı bir dürtü mekanizması olarak görev yapar.

Akciğerin Genişleme Sinyalleri ile İnspirasyonun Sınırlandırılması— Hering-Breuer Genişleme Refleksi

Beyin sapındaki solunum kontrol mekanizmalarına ilave olarak, akciğerlerden kaynaklanan sinirsel uyaranlar da, solunum kontrolüne yardım ederler. Bunlardan en

önemlisi, akciğerlerin her yanında bronş ve bronşiyollerin duvarlarındaki kas tabakası içinde lokalize olan ve akciğerler aşırı gerildiği zaman sinyallerini vagus sinirleri içinde dorsal solunum grubu nöronlara gönderen *gerim reseptörleridir*. Bu sinyaller, inspirasyonu, pnömotaksik merkezden gelen sinyallerle aynı yönde etkiler. Şöyle ki; akciğerler aşırı derecede genişlediği zaman, gerim reseptörleri, inspirasyon rampasını "kapatan" ve böylece daha ileri bir inspirasyonu durduran uygun bir geribildirim mekanizmasını harekete geçirir. Bu, *Hering-Breuer inflasyon (genişleme) refleksi* olarak adlandırılır. Bu refleks, aynı zamanda, aynen pnömotaksik merkezden gelen sinyallerle olduğu gibi, solunum hızını da artırır.

İnsanda soluk hacmindeki artış, normalin üç katından (yaklaşık 1,5 litre ve üzeri) daha büyük bir değere ulaşıncaya kadar belki de Hering-Breuer refleksi uyarılmaz. Bu nedenle, bu refleks normal solunum kontrolüne önemli bir katılımdan çok, esas olarak akciğerin aşırı gerilmesini önleyen koruyucu bir mekanizma gibi görülmektedir.

Solunum Merkezi Aktivitesinin Genel Kontrolü

Şimdiye kadar, inspirasyon ve ekspirasyona neden olan temel mekanizmaları tartıştık. Fakat, aynı zamanda vücudun solunum gereksinimlerine göre, solunum kontrol sinyallerinin nasıl arttığını veya azaldığını bilmek de önemlidir. Örneğin, ağır egzersiz sırasında, oksijen kullanımı ve karbon dioksit oluşum hızları sıklıkla normalin 20 katı kadar artmaktadır. Bu durum, pulmoner ventilasyonda uygun artışı gerektirir. Bu bölümün geri kalan kısmının esas amacı, solunumun vücudun gereksinimlerine cevap verecek şekilde düzenlenmesini tartışmaktır.

Solunumun Kimyasal Kontrolü

Solunumun esas amacı, dokularda oksijen, karbon dioksit ve hidrojen iyonlarının uygun konsantrasyonlarını devam ettirmektir. Solunum aktivitesinin bunların her birindeki değişikliklere karşı çok duyarlı olması, bu amacı gerçekleştirmek açısından bir avantajdır.

Kanda karbon dioksit veya hidrojen iyonlarının fazlalığı esas olarak bizzat solunum merkezini uyarır. Sonuçta solunum kaslarına giden hem inspirasyon ve hem de ekspirasyon sinyalleri önemli ölçüde artar.

Diğer yandan oksijen, solunum kontrolü açısından beyindeki solunum merkezleri üzerine önemli *doğrudan* bir etkiye sahip değildir. Bunun yerine hemen hemen tamamıyla *aort cisimciği* ve *karotis cisimciği* bulunan periferik *kemoreseptörler* üzerine etki eder ve bunlar, solunum kontrolü için uygun sinirsel sinyalleri solunum merkezine iletirler.

İlk olarak, solunum merkezinin karbon dioksit ve hidrojen iyonları ile uyarılmasını ele alalım.

Solunum Merkezi Aktivitesinin Karbon Dioksit ve Hidrojen İyonları ile Doğrudan Kimyasal Kontrolü

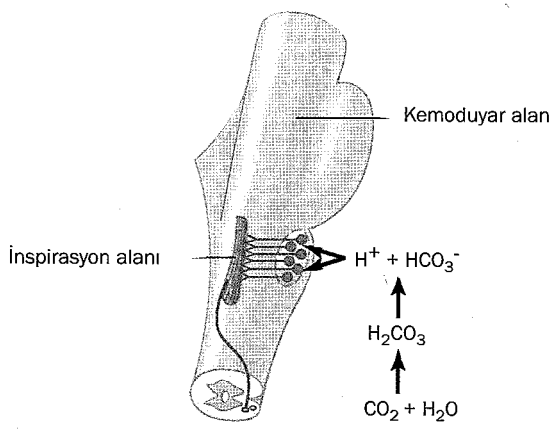
Solunum Merkezinin Kemoduyar Alanı. Şimdiye kadar solunum merkezinin üç esas alanından bahsetmiştik. Dorsal solunum grubu nöronlar, ventral solunum grubu ve pnömotaksik merkez. Bunların hiçbirinin, kanın karbon dioksit veya hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler ile doğrudan etkilenmediğine inanılmaktadır. Bunun yerine medulla oblongatanın ventral yüzeyinin sadece 0,2 mm altında bilateral olarak uzanan ve Şekil 41-2'de görülen farklı bir nöronal alan, duysal bir *kemoduyar alan* lokalize edilmiştir. Bu alan, kanın P_{CO_2} veya hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklerine karşı oldukça duyarlıdır ve solunum merkezinin diğer bölümlerini uyarır.

Kemoduyar Nöronların Hidrojen İyonlarına Cevabı Olasılıkla Primer Uyarandır

Kemoduyar alandaki duyarlı nöronlar, özellikle hidrojen iyonları ile uyarılırlar. Gerçekte bu nöronlar için olasılıkla tek önemli doğrudan uyaranın hidrojen iyonları olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, hidrojen iyonları kan beyin bariyerini kolayca geçemezler. Bu nedenle, aşağıda açıklandığı gibi, karbon dioksidin bu nöronları hidrojen iyon konsantrasyonunu değiştirmek suretiyle sekonder olarak uyardığına inanılmasına rağmen, kanda hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler, kemoduyar nöronları uyarmada, karbon diokside göre belirgin olarak daha zayıf bir etkiye sahiptir.

Kemoduyar Alanın Uyarılmasında Kandaki Karbon Dioksidin Etkisi

Karbon dioksidin, kemoduyar alandaki nöronları uyarmada zayıf bir doğrudan etkiye sahip olmasına karşın, dolay-



ŞEKİL 41-2

İnspirasyon merkezinin, ventral medulla yüzeyinden 1 mm'nin küçük bir bölümü kadar altında bilateral olarak yerleşmiş olarak bulunan kemoduyar alan tarafından uyarılması. Kemoduyar alanı başlıca sıvıdaki karbondioksit ile artan hidrojen iyonlarının uyardığı da görülmektedir.

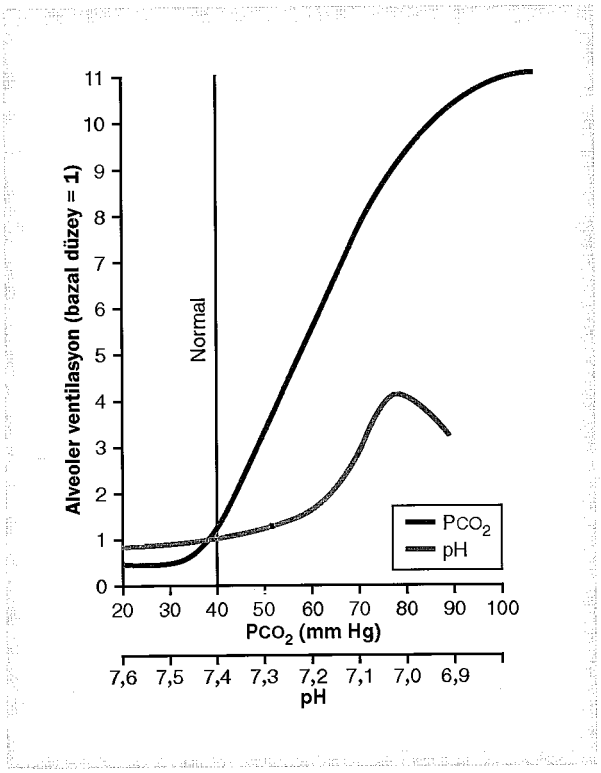
lı etkisi çok daha kuvvetlidir. Bu etkisini, dokulardaki su ile karbonik asit meydana getirmek suretiyle gösterir. Bu da hidrojen ve bikarbonat iyonları halinde ayrışır; hidrojen iyonlarının solunum üzerine kuvvetli bir doğrudan uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar Şekil 41-2'de gösterilmiştir.

Neden kandaki karbon dioksit kemoduyar nöronları uyarmada hidrojen iyonlarından daha kuvvetli bir etkiye sahiptir? Bunun cevabı; kan-beyin bariyerinin hidrojen iyonlarına karşı hemen hemen hiç geçirgen olmaması, buna karşın karbon dioksidin bu bariyerlerden sanki bariyer yokmuşçasına kolaylıkla geçebilmesidir. Sonuçta, kan P_{CO_2}'si arttığı zaman, hem medulla oblongata interstisyel sıvı ve hem de serebrospinal sıvı P_{CO_2}'sini artırır. Karbon dioksit bu sıvılarda derhal su ile hidrojen iyonlarını meydana getirmek üzere reaksiyona girer. Böylece kanda karbon dioksit konsantrasyonu arttığı zaman solunumsal kemoduyar alan içinde, kanın hidrojen iyon konsantrasyonu arttığı zamankinden çok daha fazla hidrojen iyonu serbestlenir. Bu nedenle, solunum merkez aktivitesi, kanın hidrojen iyon değişikliğinden çok kandaki karbon dioksit değişikliklerinden etkilenecektir. Bu gerçeği daha sonra nicel olarak tartışacağız.

İlk Bir-İki Günden Sonra Karbon Dioksidin Uyarıcı Etkisinin Azalması. Solunum merkezinin karbon dioksit ile uyarılması ilk birkaç saatte yüksektir; fakat daha sonra kademeli olarak azalarak bir-iki gün içinde başlangıçtaki etkinin yaklaşık 1/5'ine kadar düşer. Bu azalmanın bir bölümü karbon dioksidin ilk olarak hidrojen iyon konsantrasyonunu artırmasından sonra böbreklerin hidrojen iyon konsantrasyonunu eski normal düzeyine ayarlaması ile sağlanır. Böbrekler bunu kanda bikarbonat miktarını artırarak gerçekleştirir. Bikarbonat iyonları hidrojen iyonları ile birleşerek kanda ve serebrospinal sıvıda hidrojen konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Fakat çok daha önemlisi, saatler süren bir dönem sonunda bikarbonat iyonları aynı zamanda kan-beyin ve kan-serebrospinal sıvı bariyerlerinden yavaş olarak difüzyonla solunum nöronları üzerine ulaşır ve oradaki hidrojen iyonları ile birleşerek konsantrasyonunu normal veya normale yakın bir değere indirir. Bu nedenle, kan karbon dioksit konsantrasyonundaki bir değişiklik solunum kontrolü üzerinde kuvvetli *akut* bir etkiye ve buna karşın birkaç günlük adaptasyondan sonra zayıf bir *kronik* etkiye sahiptir.

Kan P_{CO_2}'si ve Hidrojen İyon Konsantrasyonunun Alveoler Ventilasyon Üzerine Nicel Etkileri

Şekil 41-3, kan P_{CO_2} ve kan pH'sının (hidrojen iyon konsantrasyonuna ters orantılı logaritmik bir ölçü olan) alveoler ventilasyon üzerine etkilerini yaklaşık nicel bir şekilde göstermektedir.Özellikle, kanda *normal* P_{CO_2} *değeri* 35-75 mm Hg arasında olduğu zaman alveoler ventilasyonda büyük değişikliklerin meydana geldiğine dikkat ediniz. Bu, solunumun düzenlenmesinde karbon dioksit değişikliklerinin çok büyük bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Aksine, 7,3-7,5 değerleri arasında değişen normal kan pH'sında solunumdaki değişiklik 10 kat daha azdır.



ŞEKİL 41-3

Arteryel P_{CO_2} artmasının ve arteryel pH azalmasının (hidrojen iyon konsantrasyonu artışının) alveoler ventilasyon hızına etkileri.

Solunum Merkezinin Doğrudan Kontrolü İçin Oksijenin Önemsiz Oluşu

Oksijen konsantrasyonundaki değişikliklerin gerçekte bizzat solunum merkezleri üzerine, solunum dürtülerini değiştirmede *doğrudan* bir etkisi bulunmamaktadır (oysa, diğer bölümde açıklanacağı gibi, periferik kemoreseptörler üzerinden dolaylı etkisi bulunmaktadır).

Bölüm 40'ta hemoglobin-oksijen tampon sisteminin, pulmoner P_{O_2}'nın 60 mm Hg gibi düşük bir değer ile 1000 mm Hg gibi yüksek bir değer arasında değişmesi durumunda bile, dokulara hemen hemen tamamiyle normal değerlerde oksijen sağladığını öğrendik. Bu yüzden, özel durumlar dışında, akciğer ventilasyonu normalin yarısının biraz aşağısından, normalin 20 veya daha fazla katı yüksek değerlere kadar değişmesine rağmen dokulara uygun oksijen taşınabilmektedir. Diğer yandan hem kan ve hem de doku P_{CO_2}'ı pulmoner ventilasyon hızı ile hemen hemen tamamıyla ters orantılı olduğundan bu durum karbon dioksit için geçerli değildir. Bu nedenle, evrim, oksijeni değil, karbon dioksidi solunumun temel denetleyicisi yapmıştır.

Bu özel durumlara rağmen, dokularda oksijen eksikliği oluşturacak bir aksaklık meydana geldiğinde vücut, solunumun düzenlenmesi için, beyindeki solunum merkezleri dışında, periferik kemoreseptörlerde lokalize olan özel bir mekanizmaya sahiptir. Sonraki kısımda açıklanacağı gibi bu mekanizma kan oksijeni çok düşük değerlere, esas olarak P_{O_2} 70 mm Hg'nin altına indiğinde cevap vermektedir.

Solunum Aktivitesinin Kontrolünde Periferik Kemoreseptör Sistemi—Solunumun Kontrolünde Oksijenin Rolü

Solunum faaliyetinin düzenlenmesinde solunum merkezlerine ilave olarak bir başka mekanizma daha bulunmaktadır. Bu Şekil 41-4'te görülen *periferik kemoreseptör sistemidir*. *Kemoreseptör* denilen özel, kimyasal maddelere karşı duyarlı sinir reseptörleri, beynin dışında birçok alana yerleşmişlerdir. Bunlar aynı zamanda karbon dioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklere de cevap vermelerine karşın özellikle kandaki oksijen değişikliklerini algılamada önemlidirler. Kemoreseptörler solunum aktivitesinin düzenlenmesine yardımcı olmak üzere sinirsel sinyalleri beyindeki solunum merkezlerine ulaştırırlar.

Kemoreseptörlerin büyük kısmı *karotis cisimciğinde* lokalize edilmiştir. Bununla beraber Şekil 41-4'te görülen, *aort cisimciklerinde* daha az oranda bulunurlar. Birkaçı da başka yerlerde; vücudun torasik ve abdominal bölgelerindeki diğer arterlerle yakın ilişkili olarak yerleşim gösterirler.

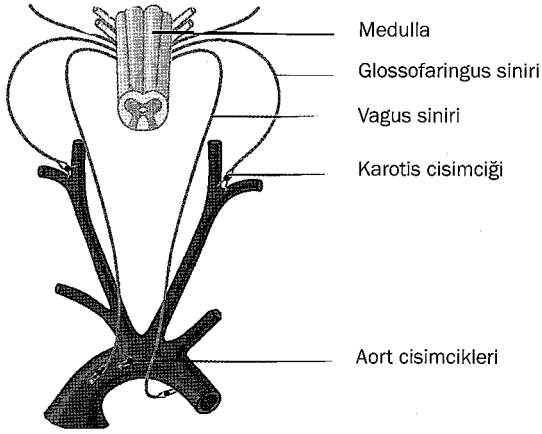
Karotis cisimciği, iki taraflı olarak, arteria karotis kommunislerin çatallanma bölgelerinde bulunur. Bunların duysal lifleri Hering siniri ile glossofaringeus sinirine katılır, ve sonra medullada dorsal solunum alanına ulaşırlar. *Aort cisimcikleri*, aort kavsi boyunca yerleşim gösterirler; duysal lifleri *vaguslar* içinde yine dorsal solunum alanlarında sonlanır.

Bu kemoreseptör cisimciklerinin herbiri doğrudan yakınındaki arter gövdesinden küçük bir arter yoluyla özel bir kan akımına sahiptirler. Üstelik, cisimciklere gelen kan akımı, dakikada kendi ağırlıklarının 20 katı gibi aşırı bir değere ulaşmaktadır. Bu nedenle akan kandan uzaklaştırılan oksijen yüzdesi gerçekten sıfırdır. Bunun anlamı, kemoreseptörler venöz kanla değil, *sürekli olarak arteryel kanla temas halindedir* ve Po_2'ları arteryel Po_2 ile aynıdır.

Kemoreseptörlerin Düşük Arteryel Oksijen ile Uyarılması. Arteryel kanda oksijen konsantrasyonu normal değerinin altına düştüğünde, kemoreseptörler aşırı derecede uyarılırlar. Farklı düzeylerde arteryel Po_2'nin karotis cisimciğinden başlayan sinir uyarısı frekansı üzerine etkisi Şekil 41-5'te gösterilmiştir. Burada, arteryel oksijen hemoglobin satürasyonunun hızla azaldığı, 60 ile 30 mm Hg arasındaki arteryel Po_2 düzeylerinde, uyarı frekansının özel bir duyarlığa sahip olduğu belirtilmektedir.

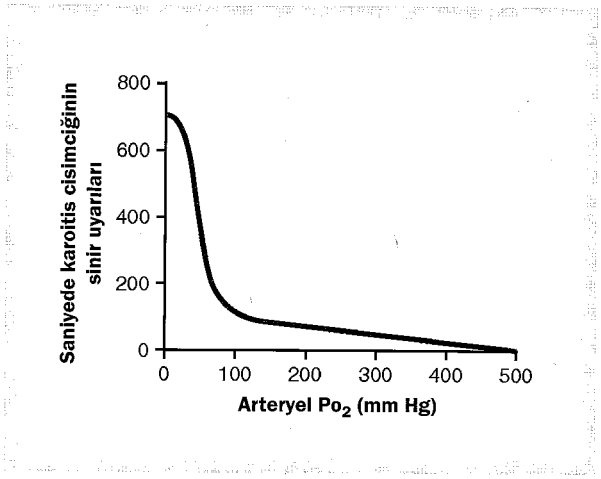
Kemoreseptör Aktivitesi Üzerine Karbon Dioksit ve Hidrojen İyon Konsantrasyonunun Etkisi. Karbon dioksit veya hidrojen iyon konsantrasyonunda artma kemoreseptörleri uyarır ve solunum aktivitesi dolaylı bir şekilde artar. Bununla beraber bu iki faktörün bizzat solunum merkezi üzerine doğrudan etkisi kemoreseptörler yoluyla olan etkisinden çok daha güçlüdür (yaklaşık yedi kat kadar güçlü). Bu yüzden bunların kemoreseptörler üzerinden olan dolaylı etkisi pratik olarak ihmal edilebilir. Karbon dioksidin periferik ve santral etkileri arasındaki fark, kemoreseptörlerin periferik uyarılmasının, santral uyarılmadan beş kat daha hızlı olmasıdır. Bu yüzden, periferik kemoreseptörler egzersizin başlangıcında karbon diokside karşı cevap hızını artırabilir.

Oksijen Eksikliğinde Kemoreseptörlerin Uyarılmasının Temel Mekanizması. Düşük Po_2'nin aort ve karotis cisimciklerindeki sinir uçlarını nasıl uyardığı tam anlamıyla bilinmemektedir. Bununla beraber, bu cisimciklerde sinir uç-



ŞEKİL 41-4

Solunumun aort cisimciği ve karotis cisimciğinde bulunan periferik kemoreseptörlerle düzenlenmesi.



ŞEKİL 41-5

Kedide karotis cisimciği uyarı frekansı üzerine arteryel Po_2'nin etkisi.

ları ile doğrudan ve dolaylı olarak sinaps yapan ve *glomus hücreleri* adı verilen glandüler hücrelere benzer, çok sayıda karakteristik hücreler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bu yüzden, bu hücrelerin kemoreseptör olarak görev yapabileceğini ve sinir uçlarını uyarabileceğini düşünmektedirler. Bununla beraber, diğer çalışmalar bizzat sinir uçlarının düşük Po_2'ye doğrudan duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Arteryel Karbon Dioksit ve Hidrojen İyon Konsantrasyonları Normal Düzeydeyken Düşük Arteryel Po_2'nin Alveoler Ventilasyonu Uyarıcı Etkisi

Şekil 41-6, Pco_2 ve hidrojen iyon konsantrasyonları normal değerlerinde sabit kaldığı sürece, düşük arteryel Po_2'nin alveoler ventilasyon üzerine etkisini göstermektedir. Başka bir ifade ile, bu şekilde, sadece kemoreseptörler üzerine düşük oksijenin etkisiyle oluşan solunum dürtüleri bulunmaktadır. Şekil, arteryel Po_2'nin, 100 mm Hg'den daha yüksek değerlerde bulunduğu sürece solunum üzerine hemen hemen hiç etkisinin olmadığını göstermektedir. 100 mm Hg'den daha düşük basınçlarda, örneğin arteryel Po_2 60 mm Hg'ya düştüğünde, solunum yaklaşık olarak iki kat; çok düşük Po_2'lerde ise beş kat kadar artabilir. Bu koşullarda düşük arteryel Po_2 tahmin edileceği gibi solunum olaylarını şiddetli bir şekilde uyarır.

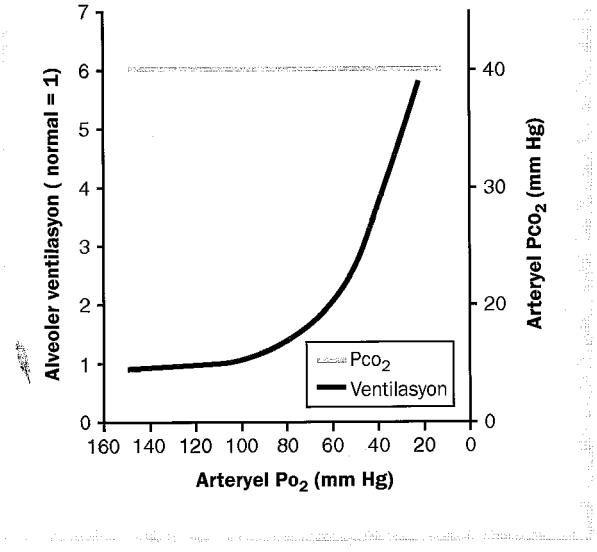
Kronik Olarak Düşük O_2 Solunması Solunumu Daha da Fazla Uyarır; Aklimatizasyan Olayı

Dağcılar, saatlerce değil de günlerce sürecek şekilde yavaş olarak dağa çıktıklarında, atmosferdeki çok daha düşük oksijen konsantrasyonlarına, hızlı olarak çıktıkları zamankinden daha fazla dayanabildiklerini gözlemişlerdir. Buna *aklimatizasyon* denir.

Aklimatizasyonun nedeni beyin sapındaki solunum merkezinin 2-3 gün içinde arteryel Pco_2 ve hidrojen iyonları değişikliklerine karşı duyarlığın 4/5'ini kaybetmesidir. Normal koşullarda karbon dioksitin azalması solunumu inhibe eder. Oysa bu durumda böyle bir etki görülmez ve kronik oksijen azalması, akut oksijen azalmasına oranla alveoler ventilasyonu çok daha fazla artırır. Düşük oksijene akut olarak maruz kalındığında solunumda meydana gelmesi beklenen %70 artma yerine; alveoler ventilasyon 2-3 günlük düşük oksijenden sonra çoğu kez %400-500 artar. Bu, dağcıya ilave oksijen için en büyük yardımı sağlar.

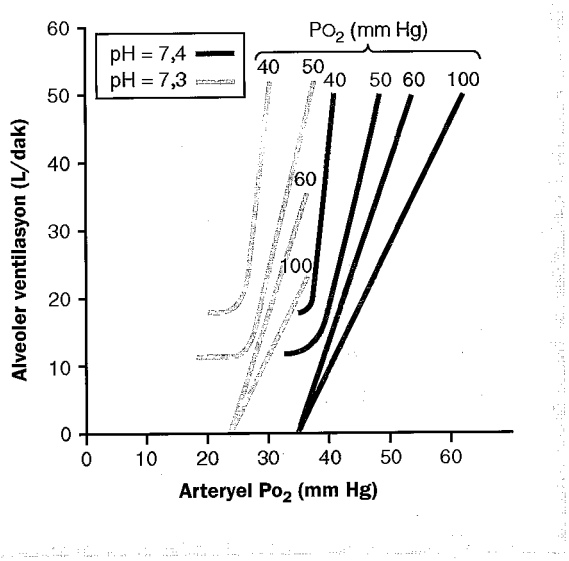
Alveoler Ventilasyon Üzerine, Pco_2, pH ve Po_2'nın Birlikte Etkileri

Şekil 41-7 Po_2, Pco_2 ve pH gibi kimyasal faktörlerin, birlikte alveoler ventilasyonu etkileme şeklini özetlemektedir. Bu şekli anlamak için, ilk önce dört kırmızı çizgiye dikkat ediniz. Bu çizgiler 40 mm Hg, 50 mm Hg, 60 mm Hg ve 100 mm Hg gibi farklı arteryel Po_2 seviyesinde kaydedilmiştir. Bu çizgilerin herbiri için, Pco_2 düşükten yüksek seviyelere değiştirilmiştir. Böy-



ŞEKİL 41-6

Alttaki eğri, alveoler ventilasyon üzerine farklı düzeylerde arteryel Po_2'nin etkisini göstermektedir. Po_2 normal düzeyi olan 100 mm Hg'dan 20 mm Hg'ya düştüğünde solunumda altı kat artma meydana gelmektedir. Üstteki eğri, arteryel Pco_2'nin deney süresince sabit düzeyde tutulduğunu göstermektedir; pH da sabit tutulmuştur.



ŞEKİL 41-7

Pco_2, Po_2 ve pH'nın alveoler ventilasyon üzerine ortak etkilerini gösteren çizimler. (Cunningham DJC ve Lloyd BB tarafından sunulan verilere göre çizilmiştir. The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blacwell Scientific Publicationu, 1963.)

lece, bu kırmızı çizgiler topluluğu alveoler P_{CO_2} ve P_{O_2}'nin ventilasyon üzerine birlikte etkilerini açıklar.

Şimdi de yeşil çizgileri inceleyelim. Kırmızı çizgiler kan pH'sı 7,4 iken; yeşil çizgiler ise pH 7,3 iken ölçülmüştür. Şimdi elimizde, iki pH değerinde, solunum üzerine P_{CO_2} ve P_{O_2}'nin birlikte etkilerini gösteren iki eğri grubu bulunmaktadır. Daha yüksek pH'larda şeklin sağına, daha düşük pH'larda şeklin soluna yerleştirilecek şekilde başka eğriler de çizebiliriz. Böylece, bu çizimi kullanılarak, alveoler P_{CO_2}, alveoler P_{O_2} ve arteryel pH'ın farklı kombinasyonlarında, alveoler ventilasyon düzeyi önceden hesaplanabilecektir.

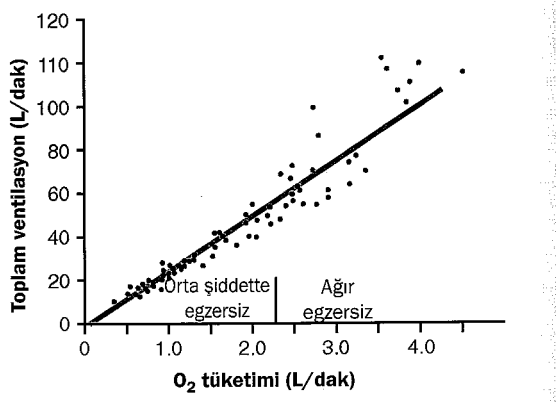
Egzersizde Solunum Düzenlenmesi

Zorlayıcı egzersizde, oksijen tüketimi ve karbon dioksit yapımı 20 kat kadar artabilir. Yine Şekil 41-8'deki oksijen tüketimi ile ventilasyon arasındaki ilişkide gösterildiği gibi, sağlıklı bir sporcuda alveoler ventilasyon artan oksijen metabolizma basamaklarıyla hemen hemen aynı biçimde artar. Bu yüzden, arteryel P_{O_2}, P_{CO_2} ve pH *neredeyse tamamen normal seviyede kalır.*

Egzersiz sırasında ventilasyonda artmaya neden olan faktörleri analiz ederken, bu durum, egzersiz sırasında kanda CO_2 ve hidrojen iyonları artışına ve oksijenin düşüşüne bağlanabilir. Oysa arteryel P_{CO_2}, pH ve P_{O_2} ölçümleri genellikle anlamlı değişiklikler göstermez; bu yüzden bunların hiçbiri solunumu uyaracak değerlere ulaşmazlar. Bu durumda şu soru sorulmalıdır: Egzersiz sırasında artmış ventilasyonun nedeni nedir? En azından bir etkinin ağır bastığı söylenebilir. Beynin, kas kasılması için kaslara uyarılar gönderirken, aynı zamanda solunum merkezini uyarmak üzere beyin sapına da kollateral uyarılar gönderdiğine inanılmaktadır. Bu, egzersiz sırasında beyindeki üst merkezlerin beyin sapındaki vazomotor merkezi uyararak arteryel basıncı artırmasına benzemektedir.

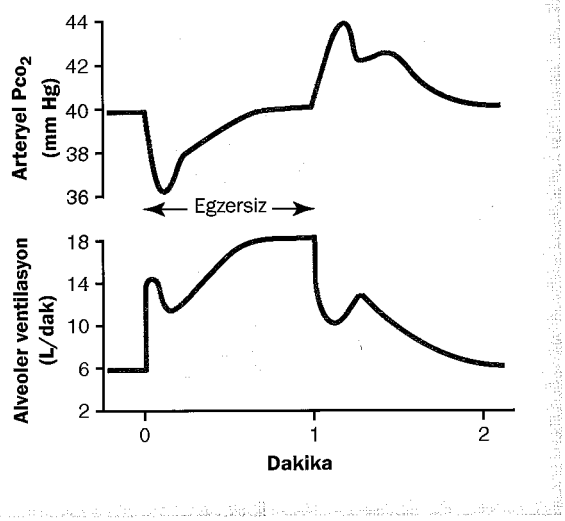
Gerçekten, solunumdaki toplam artışın büyük bir bölümü, henüz kanda kimyasal değişiklikler oluşmadan, egzersizin hemen başlangıcında meydana gelir. Muhtemelen, solunumdaki artışın en önemli bölümü beyin sapı solunum merkezlerine doğrudan iletilen sinyallerden ve aynı zamanda kas kasılmasını oluşturmak üzere vücut kaslarına giden sinyallerden kaynaklanır.

Egzersiz Süresince Solunumun Düzenlenmesinde Sinirsel ve Kimyasal Faktörler Arasındaki İlişkiler. Bir kişi egzersiz yaptığı zaman genellikle sinirsel faktörler, solunum merkezini tam olarak egzersiz için gerekli olan fazla oksijen ihtiyacını karşılayacak ve fazla karbon dioksidi atacak düzeyde uyarır. Bununla beraber, nadiren sinirsel uyarılar solunum merkezini uyarmada çok kuvvetli veya çok zayıf kalabilir. İşte, o zaman kimyasal faktörler, oksijen, karbon dioksit ve vücut sıvılarındaki hidrojen iyon konsantrasyonunu normal düzeyde tutabilmek için solunumdaki son düzenlenmeyi yapmada önemli bir rol oynarlar. Bu etki 41-9'da gösterilmiştir. Burada alttaki eğri bir dakikalık egzersiz dönemi süresince alveoler ventilasyon değişikliklerini; üstteki eğri P_{CO_2} değişikliklerini göstermektedir. Egzersiz başladığı sırada alveoler ventilasyondaki ilk artışın arteryel P_{CO_2}'deki artışla aynı anda olmadığına dikkat ediniz. Aslında, ventilasyondaki bu artış genellikle arteriyel P_{CO_2}'yi, şekilde görüldüğü gibi, normalin altına *indirir*. Egzersiz başladığında kan karbon dioksidinin ventilasyonla atıl-



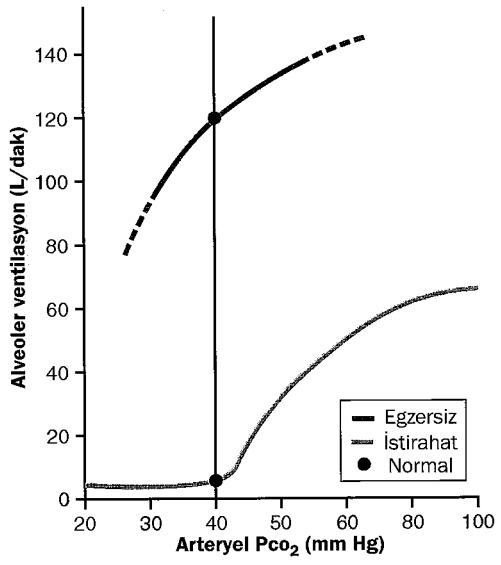
ŞEKİL 41-8

Egzersizin oksijen tüketimi ve ventilasyon hızı üzerine etkisi.(J.S. Gray'den: Pulmonary Ventilation and its physiological regulation. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1950.)



ŞEKİL 41-9

Bir dakikalık egzersiz dönemi sırasında ve egzersizden sonra alveoler ventilasyon ve arteryel P_{CO_2} değişiklikleri. (köpeklerdeki bulgulardan insan için hesaplanmıştır. Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33: 778, 1972.)



ŞEKİL 41-10

Atlette maksimal egzersizin alveoler P_{CO_2}-ventilasyon cevap eğrisini, normal düzeyden çok daha yüksek düzeye kaydırması. Kaymanın nörojenik faktörlerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Kayma, hem dinlenim hem de egzersiz sırasında arteryel P_{CO_2}'nin hemen hemen tam olarak normal 40 mm Hg'da kalmasını sağlayan değerdedir.

masının nedeni, beynin solunumu "beklenen" şekilde uyarmasıdır. Böylece, ihtiyaç doğmadan önce fazladan alveoler ventilasyon sağlanır. Ancak yaklaşık 30-40 saniye sonra, aktif kaslardan kana geçen karbon dioksit miktarı, artmış ventilasyon düzeyi ile dengelenir. Böylece arteryel P_{CO_2} şekilde görüldüğü gibi egzersiz periyodunun birinci dakikasının sonuna doğru normale döner.

Şekil 41-10, solunum kontrolünü, bu defa daha nicel olarak, diğer bir yoldan özetlemektedir. Şekilde alttaki eğri, dinlenme esnasında alveoler ventilasyon üzerine farklı düzeylerdeki arteryel P_{CO_2}'nin etkisini göstermektedir. Üstteki eğri ise, ağır egzersiz süresince, solunum merkezine gelen nörojenik uyarının oluşturduğu kaymayı göstermektedir. İki eğrinin de üzerindeki işaretli noktalar, önce dinlenme durumunda ve sonra da egzersizde P_{CO_2}'yi işaret etmektedir. Her iki örnekte de P_{CO_2}'nin 40 mm Hg'lık normal düzeylerde olduğuna dikkat ediniz. Diğer bir deyişle, nörojenik faktör eğriyi yaklaşık 20 kat yukarı doğru kaydırır. Böylece ventilasyon, oksijen tüketimi ve karbon dioksit serbestlenme hızını karşılayarak, arteryel P_{O_2} ve P_{CO_2}'yi normal değerlerine yakın düzeyde tutar. Şekil 41-10'da üstteki eğri, egzersiz süresince, arteryel P_{CO_2} 40 mm Hg'lık normal değerini aşacak olursa bunun ventilasyon üzerine uyarıcı etki gösterdiğini ve 40 mm Hg'nın altına düşen P_{CO_2} değerlerinin de baskılayıcı etkisi olduğunu göstermektedir.

Egzersizde Solunum Düzenlenmesi İçin Gerekli Nörojenik Faktör Öğrenilmiş Bir Yanıt Olabilir. Birçok deney, beynin egzersiz süresince ventilasyon yanıtı eğrisini kaydırma yeteneğinin, Şekil 41-10'da gösterildiği gibi, en azından kısmen, *öğrenilmiş* bir yanıt olduğunu düşündürmektedir. Tekrarlayan egzersizlerle beyin, kanda karbondioksit basıncını normal düzeylerde tutmak için gereken uygun sinyal miktarını daha kolay sağlamaktadır. Serebral korteksi bloke eden deneyler, aynı zamanda öğrenme cevaplarını da bloke ettiği için, bu öğrenilmiş solunum kontrolünde serebral kortèksin de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Solunumu Etkileyen Diğer Faktörler

Solunumun İstemli Kontrolü. Buraya kadar, solunum kontrolünde istemsiz sistemi tartıştık. Buna rağmen hepimiz biliyoruz ki, kısa bir süre için solunum istemli olarak kontrol edilebilir ve kişi kanda P_{O_2}, P_{CO_2} ve pH'da ciddi değişiklikler oluşturabilecek boyutta hiperventilasyon veya hipoventilasyon yapabilir.

Hava Yollarındaki İritan Reseptörlerin Etkisi. Trakea, bronşlar ve bronşiyollerin epiteli, solunum yollarına giren bazı iritanlarla uyarılan ve *pulmoner iritan reseptörler* denilen duysal sinir sonlanmalarına sahiptir. Bunlar Bölüm 39'da tartışıldığı gibi öksürük ve aksırığa sebep olur. Bunlar, aynı zamanda, olasılıkla astım ve amfizem gibi hastalıklarda, bronşiyal konstriksiyondan sorumludurlar.

Akciğer "J Reseptörleri"nin Fonksiyonu. Az miktarda duysal sinir sonlanması, alveol duvarlarında pulmoner kapillerlere yakın olarak (juxtaposition) yerleşmiştir, bu nedenle bunlara "J reseptörleri" denir. Bu reseptörler özellikle pulmoner kapillerler kanla genişlediği zaman veya konjestif kalp yetersizliği gibi durumlarda görülen pulmoner ödem oluştuğunda uyarılır. J reseptörlerinin fonksiyonel rolleri bilinmemesine rağmen, bunların uyarılması, belki de kişiye dispne hissini vermektedir.

Beyin Ödeminin Etkisi. Solunum merkezinin aktivitesi, beyin sarsıntısı sonucu oluşan, akut beyin ödemi ile baskılanabilir veya inaktive olabilir. Örneğin, baş, sert bir cisme çarptığında, hasarlanmış beyin dokusunda ödem gelişir serebral arterlere bası olur. Böylece, serebral kan dolaşımı kısmen engellenir.

Bazen, beyin ödeminden kaynaklanan solunum depresyonu, mannitol çözeltisi gibi hipertonik çözeltilerin intravenöz enjeksiyonu ile geçici olarak azaltılabilir. Bu solüsyonlar, beyindeki sıvının bir kısmını ozmotik yollarla uzaklaştırır ve intrakraniyal basıncı azaltarak, birkaç dakika içinde bazen solunumun geri dönmesini sağlar.

Anestezi. Solunum durmasının ve solunum depresyonunun belki de en yaygın nedeni, anestetikler veya narkotiklerin aşırı doz kullanımıdır. Örneğin, sodyum pentobarbital, halotan gibi diğer anestetiklere göre, solunum merkezini daha fazla baskıladığı için, kötü bir anestetiktir. Bir zamanlar, morfin bir anestetik olarak kullanılmıştı. Fakat, şimdi bu ilaç sadece, anestetiklere ek olarak kullanılmaktadır. Çünkü, solunum merkezini büyük oranda baskıladığı halde, serebral korteksi anesteziye sokma kabiliyeti azdır.

Periyodik Solunum

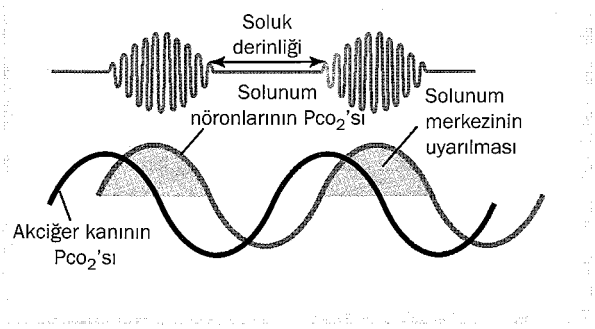
Periyodik solunum denilen solunum anomalisi, bazı hastalık durumlarında görülür. Kişi kısa bir süre için derin soluk alır ve sonra solunum yavaşlar, bazen bir süre için tamamen durur. Döngü böylece devam eder. Periyodik solunumun bir tipi, Şekil 41-11'de gösterildiği gibi , yaklaşık her 40-60 saniye arasında tekrarlayan solunumdaki yavaş artma ve azalmalarla tanımlanan, *Cheyne-Stokes solunumudur.*

Cheyne-Stokes Solunumunun Temel Mekaniması. Cheyne-Stokes solunumunun ana sebebi şudur: Bir kişi aşırı miktarda soluduğu zaman, pulmoner kandan çok fazla karbon dioksit atar ve kan oksijenini artırır. Pulmoner kanın beyne ulaşıp ventilasyonu baskılaması için birkaç saniye süre geçer. Bu süre içinde, kişi fazladan birkaç saniye daha aşırı ventilasyon yapar. Bundan dolayı, solunum merkezi cevap verene kadar, çok fazla baskılanmış olur. Sonra, karşıt döngü başlar. Karbon dioksit pulmoner kanda artar ve oksijen azalır. Ardından tekrar, beynin yeni değişikliklere yanıt vermesinden önce birkaç saniye geçer. Beyin, yanıt verdiği zaman, kişi derin nefes alır. Böylece, döngü devam eder gider.

Cheyne-Stokes solunumunun esas nedeni, herkeste vardır. Fakat, bu mekanizma yüksek oranda "baskılanmıştır". Bunun nedeni, kan sıvısının ve solunumun merkezi kontrol bölgelerinin, büyük miktarlarda depolanmış ve kimyasal olarak bağlanmış karbon dioksit ile oksijene sahip olmasıdır. Normal olarak, akciğerler, ilave karbon dioksit oluşturarak veya oksijen azalmasına yol açarak birkaç saniye içinde periyodik solunumun bir sonraki döngüsünü ortaya çıkaramaz. İki ayrı koşul altında baskılayıcı faktörlerin etkisinin azaldığı ve Cheyne-Stokes solunumunun meydana çıktığı düşünülmektedir.

1. *Akciğerlerden beyne kan taşınmasında uzun bir gecikme olduğu zaman*, kandaki gaz değişimi normalden daha uzun sürer. Bu koşullar altında, dokuların ve kanın, gazları depolama kapasitesi aşılır, bu durumda periyodik solunum dürtüsü baskın hale gelir ve Cheyne-Stokes solunumu başlar. Bu tip Cheyne Stokes solunumu, sıklıkla ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda görülür. Çünkü kalbin sol tarafı büyümüş ve kan akımı yavaşlamıştır. Bunun sonucunda, kan gazlarının akciğerlerden beyne taşınması gecikir. Gerçekten, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu, aylarca bir görünür, bir kaybolur.
2. Cheyne-Stokes solunumunun ikinci bir nedeni, solunum kontrol bölgelerinde *artan negatif geribildirim*'dir. Bunun anlamı, kandaki karbon dioksit veya oksijen değişiminin ventilasyonda normale göre daha büyük değişmeye yol açmasıdır. Örneğin, P_{CO_2}, 3 mm Hg yükseldiği zaman, ventilasyonda normalde görülen 2-3 kat artış yerine, aynı 3 mm Hg, ventilasyonu 10-20 kat artırır. Bu durumda, beynin periyodik solunum için geribildirime olan yatkınlığı yeterince kuvvetlenerek, akciğerler ve beyin arasında ekstra bir kan akım gecikmesi olmadan, Cheyne-Stokes solunumunu oluşturacak şekilde artar. Bu tip Cheyne-Stokes solunumu, esasen beyin hasarı olan hastalarda görülür. Beyin hasarı, solunum uyarısını birkaç saniye için tamamiyle baskılar; sonra kan karbon dioksidindeki artış, büyük bir kuvvetle bunu geriye döndürür. Bu tip Cheyne-Stokes solunumu, sıklıkla beyinde fonksiyon bozukluğunun ölüme doğru gittiğinin habercisidir.

Cheyne-Stokes solunumu süresince, pulmoner ve solunum merkezi P_{CO_2} değişikliklerinin tipik kayıtları, Şekil 41-11'de gösterilmiştir. Pulmoner kan P_{CO_2} değişikliklerinin solunum nöronlarındaki P_{CO_2}'yi etkilediğine dikkat ediniz. Solunum derinliği, ventilasyonun meydana geldiği pulmoner kandaki P_{CO_2} ile değil, beyindeki P_{CO_2} ile uyuşmaktadır.



ŞEKİL 41-11

Cheyne-Stokes solunumu, kırmızı çizgi pulmoner kanda P_{CO_2} değişikliklerini, mavi çizgi solunum merkezi sıvılarında gecikmiş P_{CO_2} değişikliklerini göstermektedir.

Uyku Apnesi

Apne terim olarak, spontan solunumun kaybolmasıdır. Apneler bazen normal uyku sırasında meydana gelir, fakat *uyku apneli* kişilerde, apne süresi ve sıklığı çok artar. Bu kişilerde her gece 10 saniye veya daha uzun süren apneler 300 ile 500 kere tekrarlar. Uyku apneleri, üst solunum yollarının özellikle farinksin obstrüksiyonuyla veya merkezi sinir sisteminin solunumsal işlevinin bozulmasıyla meydana gelebilir.

Obtrüktif Uyku Apnesi Üst Solunum Yolunun Tıkanması ile Oluşur. Normalde farinks kasları, inspirasyon sırasında akciğerlere hava akımını sağlayan geçişi açık tutar. Uyku sırasında bu kaslar genellikle gevşektir, fakat solunum yolu yeterli hava akımı olacak kadar açık tutulur. Bazı kişilerde, bu kısım özellikle dardır ve uyku sırasın-

da bu kasların gevşemesi farinksin tamamen kapanmasına ve akciğerlere hava geçişinin engellenmesine neden olur.

Uyku apneli kişilerde, uykuya dalmadan hemen sonra, gürültülü *horlama* ve *sıkıntılı solunum* oluşur. Horlama çoğu kez ilerler ve daha gürültülü hale gelir ve solunum daha sonra apne denilen uzun sessiz bir dönemle kesilir. Bu apne dönemleri, P_{O_2}'de anlamlı azalmaya ve P_{CO_2}'de artmaya neden olur ve bunun sonunda solunum uyarılır. Böylece horlama ve tekrarlanan apne dönemlerini takiben solunum gürültülü ve hıçkırık şeklinde aniden başlar. Apne periyotları ve sıkıntılı solunum gece süresince yüzlerce kere tekrarlanır ve parçalanmış, rahatsız uyku ile sonuçlanır. Bu nedenle, uyku apneli hastalarda genellikle gün boyunca *aşırı uyuklama* hali görülür. Bu hastalarda ayrıca, sempatik aktivite artışı, kalp hızında artış, pulmoner ve sistemik hipertansiyon ve kardiyovasüler hastalık riskinde önemli oranda artma gibi bozukluklar oluşur.

Obstrüktif uyku apnesi, farinksin yumuşak dokularında yağ birikiminde artma veya boyunda aşırı yağ kütlesi nedeniyle basık farinksli olan yaşlı ve şişman kişilerde çok yaygın olarak meydana gelir. Az sayıda kişide uyku apnesi nazal obstrüksiyon, büyük dil, bademciklerin büyümesi veya inspirasyonda akciğerlere hava akımına direnci arttıran belirli damak şekilleri ile ilişkili olabilir. Uyku apnesinde en sık tedavi şekilleri şunlardır; (1) Boğazın arkasındaki fazla yağ dokusunun cerrahi olarak çıkarılması (uvulopalatofaringoplasti), büyüyen bademciklerin ve lenf bezlerinin çıkarılması veya uyku sırasında daralan hava yolunu havanın geçiş yolundan çıkarmak için trakeada kesi yapılması (trakeostomi) (2) *Sürekli pozitif hava yolu basıncı* ile nazal ventilasyon (*CPAP*).

Solunum Kaslarına Gelen Sinirsel Uyarı Geçici Olarak Kaybolursa "Santral" Uyku Apnesi Meydana Gelir. Uyku apneli az sayıda kişide, solunum kaslarına merkezi sinir sisteminden gelen uyarı geçici olarak kesilir. *Solunumsal nöromusküler iletideki anormallikler* veya *santral solunum merkezlerindeki hasar* uyku sırasında solunumun kesilmesine neden olabilen bozukluklardır. Santral uyku apneli hastaların istemli ventilasyonları yerinde olmasına rağmen, bu hastaların uyanıkken ventilasyonları azdır. Solunum bozuklukları genellikle uyku sırasında daha kötüleşir, apnenin sıklığı artar. P_{O_2} azalması ve P_{CO_2} artması kritik bir düzeye ulaşınca solunum uyarılır. Bu geçici solunum düzensizliği uyku kalitesini bozar ve kişi uyandığında kendini dinlenmemiş hisseder.

Birçok hastada, santral uyku apnesinin nedeni bilinmemektedir. Bununla beraber solunum düzensizlikleri inmelerden veya karbon dioksit ve hidrojen iyonlarının uyarıcı etkilerine daha az yanıt veren, beynin solunum merkezlerini tutan diğer bozukluklardan kaynaklanabilir. Bu hastalar sedatif veya narkotiklerin düşük dozlarına bile aşırı derecede duyarlıdırlar. Ayrıca bu hastalarda karbon dioksidin uyarıcı etkisine solunum merkezlerinin duyarlılığı çok azdır. Solunum merkezlerini uyaran tedaviler bazen faydalı olabilir, fakat genellikle geceleri CPAP'lı ventilasyon gereklidir.

Kaynaklar

Dean JB, Ballantyne D, Cardone DL, et al: Role of gap junctions in Co_2 chemoreception and respiratory control.Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283: L665, 2002.

Dutschmann M, Paton JF: Inhibitory synaptic mechanisms regulating upper airway patency. Respir Physiol Neurobiol 131: 57, 2002.

Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE: Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. Annu Rev Neurosci 26:239, 2003

Forster HV: Plasticity in the control of breathing following sensory denervation. J Appl Physiol 94: 784, 2003.

Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. News Physiol Sci 18: 23, 2003.

Howard RS, Rudd AG,Wolfe CD,Williams AJ: Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke. Postgrad Med J 77: 700, 2001.

Jordan D: Central nervous pathways and control of the airways. Respir Physiol 125: 67, 2001.

Kara T, Narkiewicz K, Somers VK: Chemoreflexes—physiology and clinical implications. Acta Physiol Scand 177: 377, 2003.

Morris KF, Baekey DM, Nuding SC, et al: Neural network plasticity in respiratory control. J Appl Physiol 94: 1242, 2003.

Mortola JP, Frappell PB:Ventilatory responses to changes in temperature in mammals and other vertebrates.Annu Rev Physiol 62: 847, 2000.

Richerson GB: Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. Nat Rev Neurosci 5: 449, 2004.

Semenza GL: O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. J Appl Physiol 96: 1173, 2004.

Sharp FR, Bernaudin M: HIF1 and oxygen sensing in the brain. Nat Rev Neurosci 5: 437, 2004.

Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. Physiol Rev 79: 855, 1999.

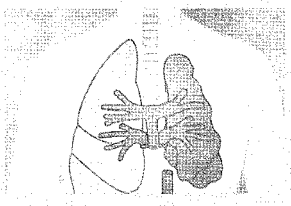
West JB: Pulmonary Physiology—The Essentials. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK: Obesity, sleep apnea, and hypertension. Hypertension 42: 1067, 2003.

Young T, Skatrud J, Peppard PE: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 291: 2013, 2004.

Zuperku EJ, McCrimmon DR: Gain modulation of respiratory neurons. Respir Physiol Neurobiol 131:121, 2002.

Solunum Yetersizliği— Fizyopatolojisi, Tanısı, Oksijen Tedavisi



Solunum sistemi hastalıklarının çoğunda tanı ve tedavi, büyük ölçüde solunum ve gaz değişiminin temel fizyolojik prensiplerinin anlaşılmasına dayanmaktadır. Solunum sistemi hastalıklarının bazıları ventilasyonun yetersizliğinden kaynaklanırken, diğerleri pulmoner membranlardan difüzyonda veya kanın akciğerlerden dokulara taşınmasındaki anormalliklerden doğar. Bu durumların herbirinde tedavi, çoğu kez o kadar farklıdır ki, basitçe bir "solunum yetersizliği" tanısı koymak tatmin edici olmaktan uzak kalır.

Solunum Anomalilerini İncelemede Kullanılan Yöntemler

Daha önceki birkaç bölümde, vital kapasite, soluk havası, fonksiyonel rezidüel kapasite, ölü boşluk, fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk ölçümlerini içeren solunum anomalilerini araştıran bir dizi yöntemi tartıştık. Bu rutin ölçümler, klinikte akciğer fizyologlarının kullandığı yöntemlerin ancak bir bölümüdür. Diğer bazı ilginç yöntemler burada tartışılmıştır.

Kan Gazları ve pH'nın İncelenmesi

Akciğer fonksiyonlarını belirleyen en önemli testler arasında kan Po_2, Pco_2 ve pH ölçümleri yer alır. Ayrıca, akut solunum sıkıntısı ya da akut asit-baz dengesi bozukluklarında uygun tedavinin seçilmesi için, bu ölçümlerin hızla yapılması önemlidir. Bunu yapmak için, birkaç dakika içinde ve birkaç damla kanla çalışan basit ve hızlı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

Kan pH'sının Ölçülmesi. Kan pH'sı, bütün kimya laboratuvarlarında cam pH elektrodu kullanılarak ölçülür. Bu amaçla minyatür cam elektrodlar kullanılır. Cam elektrotta oluşan voltaj pH'nın doğrudan ölçümüdür ve bu genellikle ya bir voltmetrede okunur ya da kağıt üzerine kaydedilir.

Kanda CO_2'nin Ölçülmesi. Cam elektrotlu bir pHmetre aşağıda açıklanan şekilde kan CO_2 değerini belirlemede de kullanılabilir: CO_2 zayıf bikarbonat eriyiği ile temas edince bir denge oluşuncaya kadar karbon dioksit sıvıda erir. Bu denge durumunda eriyiğin pH'sı Bölüm 30'da tartışılan Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre, eriyikteki CO_2 ve bikarbonat iyon konsantrasyonlarının fonksiyonudur, şöyle ki:

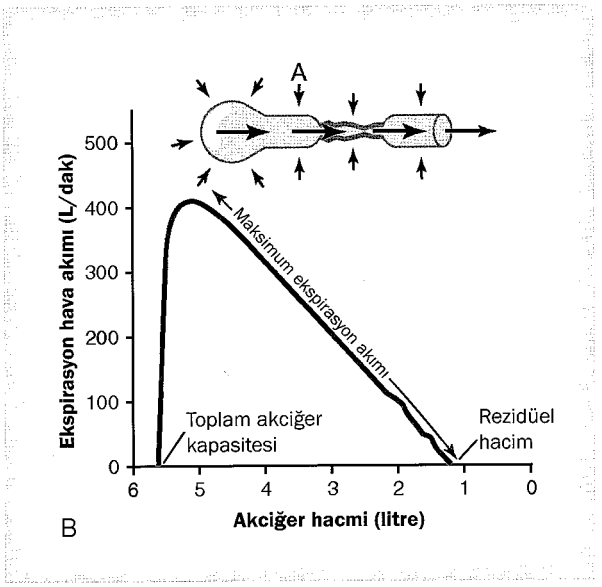
$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Cam elektrot kanda CO_2'i ölçmek için kullanıldığında, bu minyatür cam elektrodun etrafı ince plastik bir membran ile sarılır. Elektrot ve plastik membran arasındaki boşluğa konsantrasyonu bilinen sodyum bikarbonat eriyiği konu-

lur. Sonra plastik membranın dış yüzeyi kan ile temas eder ve karbon dioksit kandan bikarbonat eriyiğine difüze olur. Bu ölçüm için sadece bir veya birkaç damla kan gereklidir. Daha sonra pH cam elektrotla ölçülür ve yukarıdaki formül kullanılarak CO_2 hesaplanır.

Kanda PO_2'nin Ölçülmesi. Bir sıvıdaki oksijen konsantrasyonu *polarografi* tekniği ile ölçülebilir. Elektrik akımı, küçük bir negatif elektrot ile eriyik arasından geçer. Eğer elektrottaki voltaj, eriyikteki voltajdan -0,6 volttan daha fazla ise, oksijen elektrodun üzerinde toplanacaktır. Ayrıca elektrottan geçen akımın hızı oksijen konsantrasyonu ile (ve dolayısıyla PO_2 ile de) doğru orantılıdır. Pratikte yüzeyi yaklaşık 1 mm^2 olan bir negatif platin elektrot kullanılır. Elektrot oksijenin difüzyonuna izin veren, fakat elektrot için "zehir" olabilecek protein ve diğer maddelerin difüzyonunu engelleyen ince bir plastik membranla kandan ayrılmıştır.

Genellikle, pH, CO_2 ve PO_2 ölçümü yapan aletler aynı cihaz içine yerleştirilmiştir ve bütün bu ölçümler bir dakika gibi kısa bir zamanda tek bir damlacık kan örneğinde yapılabilir. Böylece, kan gazları ve pH'daki değişmeler hasta başında neredeyse an be an izlenebilir.



ŞEKİL 42-1

A, Maksimum zorlu ekspirasyon sırasında solunum yollarının kollabe olması. Bu etki ekspirasyon akım hızını kısıtlar. *B*, Akciğer hacminin maksimum ekspirasyon hava akımına etkisi. Akciğer hacmi küçüldükçe maksimum ekspirasyon hava akımı da azalmaktadır.

Maksimum Ekspirasyon Akımının Ölçülmesi

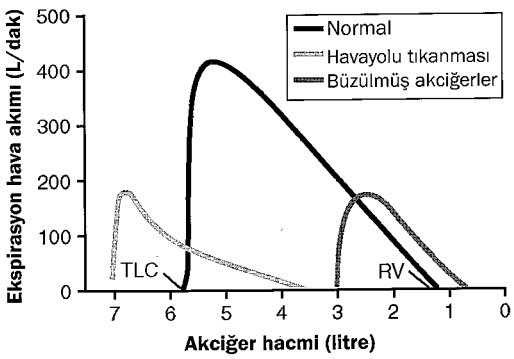
Birçok solunum sistemi hastalığında, özellikle astımda, ekspirasyon sırasında daha fazla olmak üzere hava akımına karşı direnç çok artar ve bazen çok fazla solunum güçlüğüne sebep olur. Bu, aşağıdaki gibi tanımlanabilen *maksimum ekspirasyon akımı* kavramını gündeme getirir. Kişi zorlu bir ekspirasyon yaptığı zaman, ekspirasyon hava akımı, daha da fazla bir güçle bile artıramayacağı bir maksimuma erişir. Bu, maksimum ekspirasyon akımıdır. Maksimum ekspirasyon akımı, akciğerler hemen hemen boşken olduğuna kıyasla, büyük bir hacimde hava ile doldurulduğu zaman çok daha büyüktür. Bu prensipler Şekil 42-1 incelendiğinde anlaşılabilir.

Şekil 42-1*A*, göğüs kafesinin sıkışmasıyla alveollerin dışına ve hava yollarına uygulanan basıncın etkisini gösteriyor. Oklar, alveol ve bronşiyollerin her ikisine de dıştan aynı miktarda basıncın uygulandığını işaret ediyor. Bu basınç sadece havanın alveollerden bronşiyollere itilmesine değil, aynı zamanda bronşiyollerin kollabe olmasına da yöneliktir, bu ise havanın dışa doğru hareketine zıt yöndedir. Bronşiyoller hemen tamamen kollabe olduktan sonra, ekspirasyonun daha fazla zorlanması, alveoler basıncı daha fazla artırabilir, fakat aynı zamanda bronşiyollerin kollapsını ve hava direncini de eşit miktarda artırır, böylece akımın artmasını engeller. Sonuç olarak ekspirasyon gücünün kritik bir değerinden sonra maksimum ekspirasyon akımına erişilmiş olur.

Şekil 42-1*B*, bronşiyoler kollapsın maksimum ekspirasyon akımı üzerindeki etkisini gösteriyor. Eğrinin bu bölümündeki kayıt, sağlıklı bir kişi mümkün olduğunca fazla havayı içine aldıktan sonra, akciğer hacminin tüm düzeylerinde, daha fazla hava çıkaramayacağı maksimum ekspirasyon akımını veriyor. Kişinin hızla 400 litre/dak'dan fazla bir *maksimum ekspirasyon hava akımına* eriştiğine dikkat ediniz. Bundan sonra kişi ne kadar zorlasa da erişebileceği maksimum akım sabit kalır.

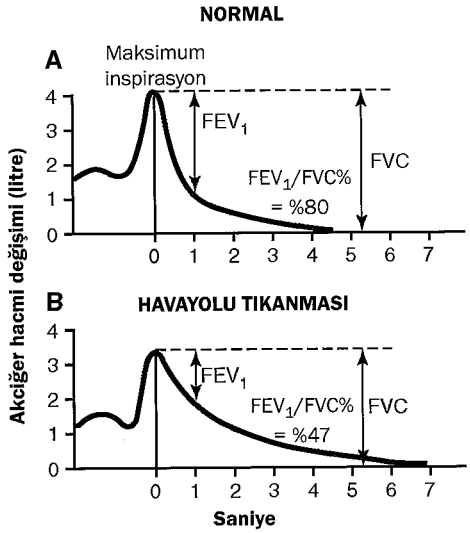
Akciğer hacmi küçüldükçe, maksimum ekspirasyon akımının da küçüldüğüne dikkat ediniz. Bunun başlıca nedeni genişlemiş akciğerde bronş ve bronşiyollerin dıştan akciğer dokularının esnek elemanları tarafından çekilerek kısmen açık tutulmasıdır. Oysa akciğerler küçüldüğünde bu yapılar gevşer, bronş ve bronşiyoller dış basınç etkisinde daha kolay kollabe olurlar, bu da giderek maksimum ekspirasyon akımını azaltır.

Maksimum Ekspirasyon Akım-Hacim Eğrisinde Anormallikler. Şekil 42-2, normal maksimum ekspirasyon akım-hacim eğrisini ve beraberinde iki tip akciğer hastalığında, *büzülmüş (konstrikte) akciğerler* ve havayollarının kısmen tıkanmasında, elde edilen iki ek akım-hacim eğrisini gösteriyor. Büzülmüş akciğerde, toplam akciğer kapasitesi (TLC) ve rezidüel hacim (RV) her ikisinin de azal-



ŞEKİL 42-2

Akciğer büzülmesi ve solunum yollarının tıkanmasına bağlı iki solunum anormalliğinin maksimum ekspirasyon akım–hacim eğrisine etkisi. TLC: toplam akciğer kapasitesi; RV: rezidüel hacim



ŞEKİL 42-3

Zorlu vital kapasite manevrası sırasında kayıtlar: *A*. Normal kişide ve *B*. Havayolu tıkanması olan kişide. (Hacim grafiğindeki "sıfır" rezidüel hacme eşittir).

dığına dikkat ediniz. Ayrıca akciğerler genişleyerek normal hacimlerini kazanamadığından en zorlu ekspirasyonda bile maksimum ekspirasyon akımı, normal eğriye eşit bir yükselme gösteremez. Büzülmüş akciğer hastalıkları *tüberküloz* ve *silikozis* gibi akciğerin fibrotik hastalıklarını ve *kifoz, skolyoz* ve *fibrotik plörezi* gibi göğüs kafesini daraltan hastalıkları kapsar.

Solunum yollarının tıkanması ile ilgili hastalıklarda, genellikle solunum yollarının kapanma eğilimi fazla olduğu için ekspirasyon, inspirasyondan çok daha zordur. Tersine, inspirasyonda negatif intraplevral basınç solunum yollarını "açıcı" bir etki yaptığından, aynı zamanda alveolleri de açar. Bu nedenle hava kolayca akciğere girer fakat orada hapsedilir. Aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde, bu etki Şekil 42-2'de sol taraftaki kırmızı eğride gösterildiği gibi hem TLC'yi hem de RV'yi artırır. Ayrıca solunum yollarının kapanması ve daha kolay kollabe olması nedeniyle maksimum ekspirasyon akımı çok azalır.

Havayolunda ciddi bir tıkanmaya neden olan klasik bir hastalık *astımdır*. *Amfizemin* bazı gelişme evrelerinde de ciddi havayolu tıkanması görülür.

Zorlu Ekspirasyon Vital Kapasitesi ve Zorlu Ekspirasyon Hacmi

Çok yararlı, aynı zamanda çok basit diğer bir klinik akciğer testi de bir spirometre ile zorlu *ekspirasyon vital kapasitesinin* (*FVC*) kaydıdır. Şekil 42-3*A*'da akciğeri normal olan bir kişiden, Şekil 42-3*B*'de kısmi havayolu tıkanması olan bir hastadan alınan kayıtlar görülmektedir. Zorlu ekspirasyon vital kapasitesini ölçerken, kişi ilk olarak toplam akciğer kapasitesine kadar maksimum bir inspirasyon yapar, sonra da spirometreye maksimum ekspirasyon çabası ile olabildiğince hızlı ve tüm havayı verecek bir ekspirasyon yapar. Zamana karşı kaydedilen eğrinin aşağı inen kolunun tamamı, zorlu vital kapasiteyi göstermektedir.

Şimdi (1) normal akciğerler ve (2) havayolu tıkanmasından elde edilen iki kayıt arasındaki farkı inceleyelim. FVC'lerin toplam hacim değişimleri hemen hemen eşittir. Bu iki şahsın temel akciğer hacimlerinde küçük farklar olduğunu gösterir. Diğer yandan, büyük fark, kişilerin ekspirasyonla çıkarabildikleri havanın özellikle ilk saniyedeki hacmindedir. Bu nedenle kaydedilen birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacimlerini (FEV_1) (Şekil 42-3A'ya bakınız) normal ile karşılaştırmak önemlidir. Normal kişide birinci saniyede çıkarılan zorlu vital kapasitenin toplam vital kapasiteye oranı (FEV_1/FVC) yaklaşık yüzde 80 kadardır. Şekil 42-3*B*'de havayolu tıkanmasında bu değer %47'ye inmiştir. Ciddi solunum yolu tıkanmasının görüldüğü akut astımda yüzde 20'den daha aşağı düşebilir.

Özgül Pulmoner Anomalilerin Fizyolojik Özellikleri

Kronik Pulmoner Amfizem

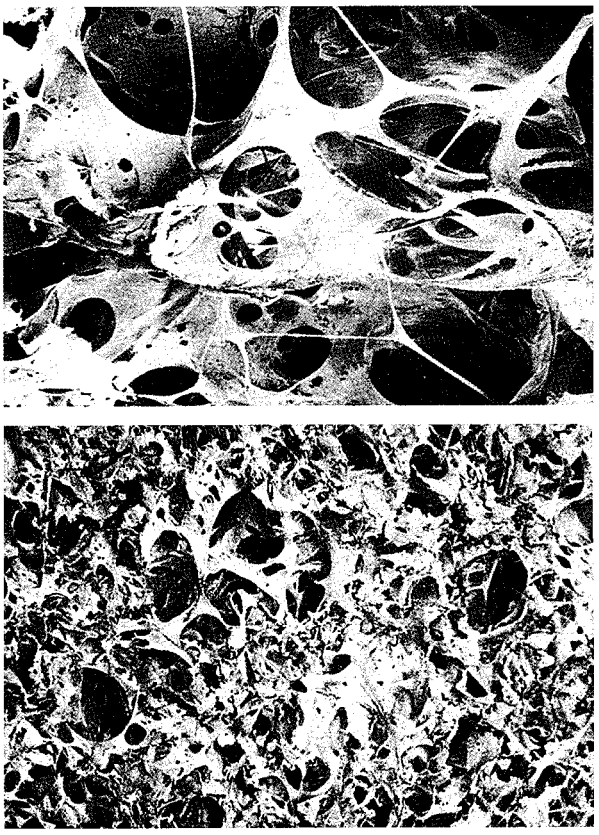
Pulmoner amfizem terimi gerçekte, akciğerlerde fazla hava bulunması anlamına gelir. Bununla beraber kronik

pulmoner amfizemden söz edildiğinde, genel olarak hastaların büyük çoğunluğunda uzun süre sigara içmeye bağlı olarak gelişen obstrüktif ve haraplayıcı kompleks süreçler anlaşılır. Bu durum aşağıda sıralanan akciğerlerdeki ana fizyopatolojik olaylardan kaynaklanır:

1. Bronş ve bronşiyolleri irite eden duman ya da başka maddelerin inhalasyonu ile gelişen *kronik enfeksiyon*. Kronik enfeksiyonun başlıca nedeni, iritan maddelerin havayollarının normal koruyucu mekanizmasını ciddi şekilde bozmasıdır. Nikotinin etkisiyle solunum epiteli silyalarının kısmen paralize olması da buna dahildir. Böylece müküs solunum yollarında kolayca hareket edemez, atılamaz. Ayrıca, aşırı müküs sekresyonunun uyarılması durumu daha da kötüleştirir. Alveoler makrofajların inhibisyonu enfeksiyon savaşında bu hücrelerin etkinliklerini azaltır.
2. Enfeksiyon, aşırı müküs ve bronşiyol epitelinin inflamasyonlu ödemi ile birlikte birçok havayolunun *kronik tıkanmasına* neden olur.
3. Havayollarının tıkanması, özellikle ekspirasyonu zorlaştırarak alveollerde havanın hapsolmasına ve alveollerin gerilmesine yol açar. Bu, akciğerlerde enfeksiyonla birleşince, *alveol çeperlerinde yüzde 50-80'e varan belirgin haraplanmalara* neden olur. Bu nedenle amfizemli bir akciğerin son durumu Şekil 42-4 (üst) ve 42-5'de gösterilmiştir.

Kronik amfizemin fizyolojik etkileri, hastalığın ağırlığına, akciğerin parankimal harabiyetine karşı bronşiyol tıkanmasının görece derecesine bağlı olarak çok değişkendir. Çeşitli anomaliler arasında aşağıdakiler sıralanabilir:

1. Bronşiyollerin tıkanması solunum yollarının *direncini çok artırır* ve solunum işi çok artar. Kişinin ekspirasyon sırasında havayı bronşiyollere itmesi özellikle zorlaşır, çünkü ekspirasyonda akciğerin dışındaki basınç sadece alveolleri değil aynı zamanda bronşiyolleri de sıkıştırır, dirençlerini artırır.
2. Alveol duvarlarındaki önemli kayıp, akciğer *difüzyon kapasitesini* önemli ölçüde azaltarak, akciğerlerin kanı oksijenlendirme ve karbon dioksidi uzaklaştırma kapasitesini azaltır.
3. Akciğerin bazı bölgelerinde tıkanma süreci diğer bölgelerinden daha ileri derecededir. Böylece akciğerin bazı kısımlarında ventilasyon iyi olduğu halde bazı bölümlerinde zayıftır. Bu, *aşırı derecede anormal ventilasyon-perfüzyon oranlarına* neden olur, çok düşük $\dot{V}a/\dot{Q}$ ile bazı bölgelerde (*fizyolojik şant*) kanın gaz değişimi zayıflar ve çok yüksek $\dot{V}a/\dot{Q}$ ile diğer bölgelerde (*fizyolojik ölü boşluk*) ventilasyonun boşa gitmesine neden olur, her iki etki de aynı akciğerlerde görülür.
4. Alveol duvarlarının büyük bölümünün kaybı aynı zamanda içinden kan geçen pulmoner kapillerlerin sayısını da azaltır. Sonuç olarak pulmoner vasküler direnç önemli ölçüde artarak *pulmoner hipertansiyona* neden olur. Bu durum sıklıkla sağ kalbin aşırı yüklenmesiyle sağ kalp yetmezliğine yol açar.



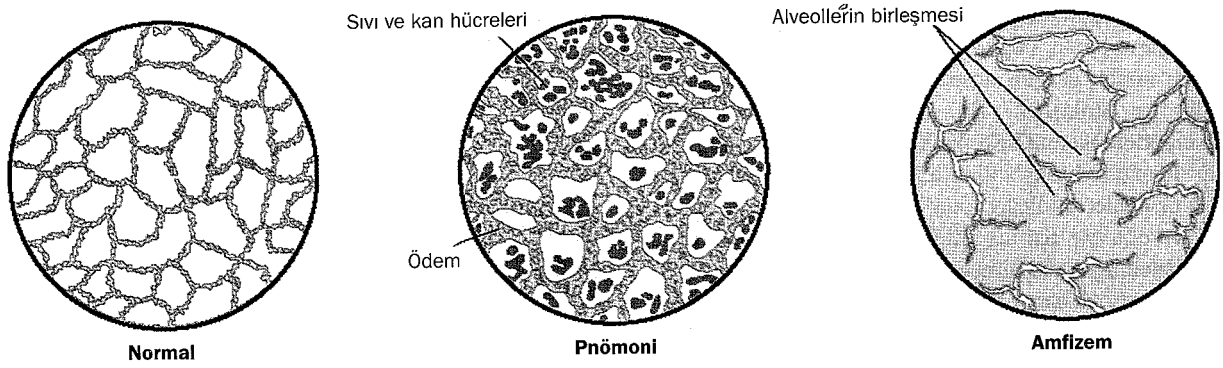
ŞEKİL 42-4

Amfizemli akciğerin (üstte) normal akciğer (altta) ile karşılaştırılması alveoler harabiyeti gösteriyor (Patricia Delaney'in izni ile Department of Anatomy, The Medical College of Wisconsin).

Kronik amfizem genellikle uzun yıllar içinde yavaş yavaş gelişir. Hastada alveol duvarlarının kaybı ve birçok alveolün hipoventilasyonu ile hipoksi ve hiperkapni gelişir. Bütün bu etkilerin net sonucu, ağır ve uzun süreli hava açlığının yıllarca devam ederek hipoksi ve hiperkapni ile ölüme götürmesidir-sigara içildiği için ödenen yüksek bir ceza.

Pnömoni

Pnömoni terimi, Şekil 42-5'de gösterildiği gibi, bazı ya da tüm alveollerin sıvı ve kan hücreleriyle dolduğu akciğer iltihabını tanımlar. *Pnömoninin* en yaygın tipi, çoğunlukla pnömokokların neden olduğu *bakteriyel pnömonidir*. Hastalık alveollerde enfeksiyonla başlar; pulmoner membran iltihaplanarak porların genişlemesiyle sıvı hatta eritrosit ve lökositler kandan alveollere geçer. Böylece enfekte alveoller giderek sıvı ve hücre-



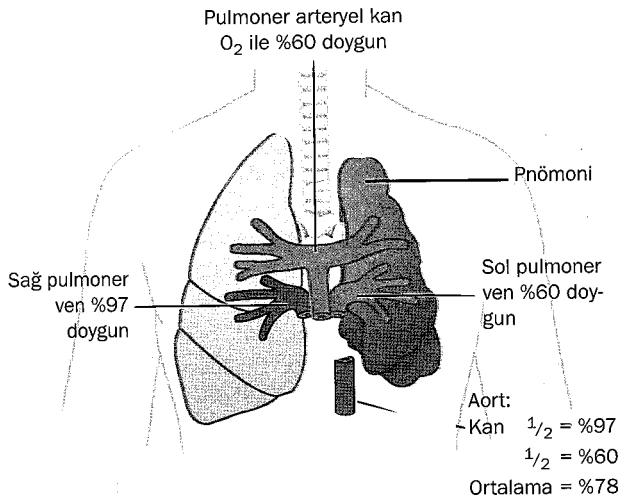
ŞEKİL 42-5

Pnömöni ve amfizemde akciğer alveol değişiklikleri.

lerle dolar ve bakteri veya virüslerin alveolden alveole geçmesiyle enfeksiyon yayılır. Sonuçta, akciğerin geniş bir alanı bazen bütün bir lob ya da hatta bir akciğerin tümü, sıvı ve hücre kalıntılarıyla dolarak "sertleşir" (konsolidasyon).

Pnömonide akciğerlerin solunum fonksiyonu hastalığın çeşitli aşamalarında değişir. Başlangıçta pnömoni yalnız bir akciğeri tutar, kan akımı akciğerde normal olarak devam ederken, alveoler ventilasyon azalmıştır. Bu durum akciğerde iki önemli anomali yaratır; (1) solunum membranlarının toplam fonksiyonel yüzey alanı azalır ve (2) ventilasyon perfüzyon oranı düşer. Bu etkilerin her ikisi de difüzyon kapasitesini düşürerek *hipoksemi* (kanda oksijen azlığı) ve *hiperkapniye* (kanda karbon dioksit artışı) yol açar.

Şekil 42-6 pnömonide ventilasyon-perfüzyon oranının azalmasının etkilerini göstermektedir. Kan, gaz değişiminin yapıldığı akciğerden geçerken yüzde 97 oranında doygunluğa ulaşırken, değişimin yapılmadığı akciğerde sadece yüzde 60 satürasyonda kalır. Sonuçta sol kalpten aorta pompalanan kanın ortalama satürasyonu yüzde 78 ile normalin çok altında olur.



ŞEKİL 42-6

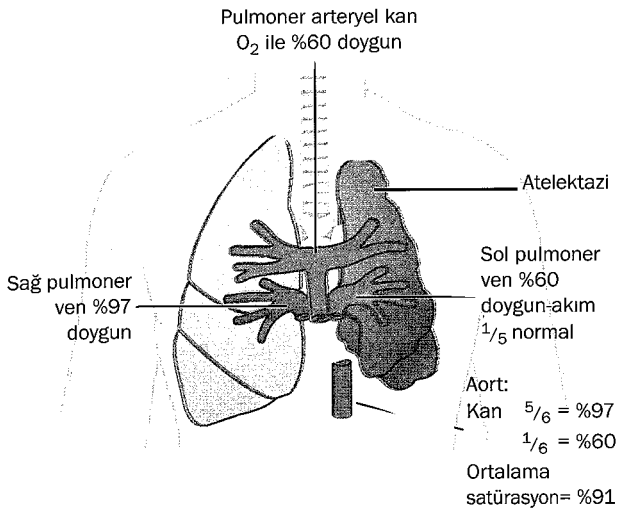
Pnömoninin pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner ven ile aorttaki kan oksijen satürasyonu üzerine etkisi.

Atelektazi

Atelektazi alveollerin kollapsı demektir. Bir akciğerin lokalize bir bölgesinde olduğu gibi, tüm bir lobda ya da bir akciğerin tümünde görülebilir. En çok iki nedenden kaynaklanır (1) solunum yolunun tümüyle tıkanması ve (2) alveol yüzeyini kaplayan sıvıda sürfaktan eksikliği.

Solunum Yolu Tıkanması. Solunum yolu tıkanması tipindeki atelektazi (1) birçok küçük bronşun müküsle tıkanması ya da (2) bir ana bronşun geniş bir müküs tıkaç veya kanser gibi katı bir madde ile kapanması sonucu ortaya çıkar: Tıkanmanın gerisinde hapsedilen hava, pulmoner kapillerde akan kan tarafından birkaç dakika ya da saatte absorbe olur. Eğer akciğer dokusu yeterince esnek ise, bu alveollerin basitçe kollapsına yol açar. Fakat eğer akciğer fibröz doku ile sertleşmişse kollabe olamaz, bu koşullarda alveoldeki havanın absorpsiyonu alveol içinde çok büyük bir negatif basınç yaratır. Öyle ki, sıvı pulmoner kapillerlerden alveollerin içine çekilir, bu da alveollerin ödem sıvısıyla tamamen dolmasına neden olur. Bu durum, hemen daima akciğerin *masif kollapsı* denilen, bir akciğerin tümü atelektaziye uğradığı zaman görülür.

Tüm akciğerin masif kollapsı (atelektazi) pulmoner fonksiyonlar üzerine Şekil 42-7'de gösterilen etkileri yapar. Akciğer dokusunun kollapsı yalnız alveollerin kapanmasına değil, akciğer damarlarının kan *akımına direncinin* de artmasına neden olur. Bu direnç artması



ŞEKİL 42-6

Atelektazinin aorttaki kan oksijen satürasyonu üzerine etkisi.

kısmen kollapsın kendisinden kaynaklanmaktadır. Çünkü, akciğer hacmi küçüldükçe damarlar üzerinde baskı ve katlanmalara neden olur. Ek olarak kollabe alveollerdeki hipoksi, Bölüm 38'de açıklandığı gibi vazokonstriksiyonu daha da artırır.

Vasküler konstriksiyon nedeniyle, atelektaziye uğramış akciğerde kan akımı yavaşlar. Kanın büyük bir kısmı ventilasyonun yapıldığı akciğere kaydığından gaz değişimi bozulmadan devam eder. Şekil 42-7'de gösterilen durumda kanın 5/6'sı ventilasyonu devam eden akciğerden geçerken ancak 1/6'sı atelektazili akciğerden geçer. Sonuçta, ventilasyon-perfüzyon oranı çok az değiştiği için, bir akciğerde ventilasyonun tümüyle kaybına rağmen aorttaki kanın oksijen satürasyonu hafifçe azalmıştır.

Akciğer Kollapsı Nedeni Olarak Sürfaktan Eksikliği. Alveollerde *sürfaktanın* sekresyonu ve fonksiyonu Bölüm 37'de tartışılmıştı. Sürfaktan maddesinin özel alveoler epiteliyal hücreler tarafından alveollerin çeperini örten sıvıya salgılandığına işaret edilmişti. Bu madde alveollerin yüzey gerimini 2-10 kat azaltarak alveoler kollapsı önlemede en büyük rolü oynar. Bununla beraber, yeni doğan prematüre bebeklerde görülen *hiyalin membran hastalığı* (*sıkıntılı solunum sendromu* da denir) gibi koşullarda alveoller tarafından salgılanan sürfaktan çok azalır. Sonuç olarak alveoler sıvının yüzey gerimi o kadar yükselir ki, bu bebeklerin akciğerlerinde ciddi şekilde kollaps eğilimine yol açar ya da akciğerler sıvı ile dolar. Bölüm 37'de açıklandığı gibi bu bebeklerin çoğu akciğerlerin atelektazik alanlarının genişlemesiyle boğulma sonucu ölürler.

Astım

Astım bronşiyol düz kaslarının solunumu çok zorlaştıran spastik kasılmasıyla kendini gösteren bir hastalıktır. İnsanların yüzde 3-5'i oranında olmak üzere yaşamın herhangi bir döneminde görülür.

Genel nedeni bronşiyollerin havadaki yabancı maddelere aşırı duyarlığıdır. Otuz yaşın altında olan daha genç hastalarda yaklaşık yüzde 70 alerjik aşırı duyarlık, özellikle bitki polenlerine duyarlıktan kaynaklanır. Daha yaşlı hastalarda ise neden sıklıkla, kirli havada bulunan iritanlar gibi, alerjik olmayan iritanlara karşı aşırı duyarlıktır.

Astımın alerjik tipinde alerjik reaksiyonların şöyle geliştiği sanılmaktadır: Tipik alerjik reaksiyon gösteren şahıslarda anormal miktarda immünoglobulin E (IgE) yapma eğilimi vardır, bu antikorlar özgül antijenleri ile karşılaştıkları zaman Bölüm 34'de açıklandığı gibi alerjik reaksiyonları geliştirirler. Astımda bu *antikorlar* akciğer interstisyumunda küçük bronş ve bronşiyollerle yakın ilişki gösteren *mast hücrelerine tutunurlar*. Şahıs duyarlı olduğu poleni solunum yolu ile aldığı zaman (şahısta buna karşı IgE antikorları vardır) polen mast hücresine tutunmuş antikorlarla reaksiyona girer ve mast hücrelerinden birçok farklı madde serbestlenmesine neden olur. Bunlar arasında (a) *histamin*, (b) *anafilaksinin yavaş-etkili maddesi* (bu madde lökotrienlerin bir karışımıdır), (c) *eozinofilik kemotaktik faktör* ve (d) *bradikinin* bulunur. Bütün bu faktörlerin bileşik etkisi, özellikle anafilaksinin yavaş etkili maddesinin etkisi, (1) küçük bronşiyollerin çeperinde lokalize ödem oluşturmak, bronşiyollerin lümenine koyu bir müküs salgılamak ve (2) bronşiyollerin düz kaslarında spazm oluşturmaktır. Böylece solunum yollarının direnci çok artar.

Bölümde daha önce tartışıldığı gibi astımda bronşiyollerin çapı ekspirasyon sırasında inspirasyona göre daha fazla küçülür, astımda ekspirasyon sırasında artan bronşiyol kollapsı bronşların dış yüzüne de baskı yapar. Bronşiyoller zaten kısmen kapalı olduklarından, dışarıdan yapılan bu ek basınç özellikle ekspirasyon sırasında ciddi bir tıkanma yaratır. Astımlı kişiler rahat inspirasyon yaptıkları halde, ekspirasyonda büyük güçlükle karşılaşırlar. Klinik ölçümler, (1) maksimum ekspirasyon hızı ve (2) zamanlı ekspirasyon hacminin çok azalmış olduğunu gösterir. Bu durum daha sonra tartışılacağı gibi dispne veya "hava açlığına" da neden olur.

Fonksiyonel rezidüel kapasite ve *akciğerin rezidüel hacmi* özellikle akut astma nöbetleri sırasında çok artar, çünkü ekspirasyonda havayı dışarıya atmak çok zorlaşmıştır. Yıllar sonra göğüs kafesi kalıcı olarak genişler, "fıçı göğüs" gelişir ve fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel hacim kalıcı olarak artar.

Tüberküloz

Tüberkülozda, tüberküloz basili akciğerlerde kendine özgü bir doku reaksiyonuna neden olur. Bu reaksiyonda (1) enfekte bölge makrofajlar tarafından işgal edilir ve (2) lezyon fibröz doku ile çevrilerek "*tüberkül*" oluşturur. Bu çevreleyerek sınırlama olayı, tüberküloz basilinin akciğerde yayılmasının sınırlanmasına yardım ederek, enfeksiyona karşı koruyucu sürecin bir bölümünü oluşturur. Bununla beraber tüberkülozlu kişiler, eğer tedavi edilmezlerse yüzde 3 kadarında sınırlama olayı başarısız olur ve tüberküloz basili tüm akciğere yayılarak, büyük apse kaviteleri ile akciğer dokusunda ileri derecede harabiyet yapar.

Böylece tüberkülozun ileri dönemlerinde akciğeri kaplayan fibröz doku, fonksiyon yapan akciğer dokusunun toplam alanını küçültür. Bu etkilerle (1) pulmoner ventilasyon için solunum kaslarının yapması gerekli "iş" artar, *vital kapasite ve solunum kapasitesi düşer*; (2) *solunum toplam alanının azalması ve membran kalınlığının artması* giderek difüzyon kapasitesini düşürür; ve (3) akciğerlerdeki *anormal ventilasyon-perfüzyon oranı* pulmoner difüzyon kapasitesini daha da azaltır.

Hipoksi ve Oksijen Tedavisi

Bu bölümde son birkaç başlık altında tartıştığımız koşulların hemen hepsi önemli derecede hücresel hipoksiye neden olabilir. Bunların bazılarında oksijen tedavisi büyük değer taşırken, bazılarında orta derecede değere sahiptir, bazılarında ise neredeyse hiç değeri yoktur. Bu nedenle hipoksinin farklı tiplerini ayırt etmek önemlidir; sonra da oksijen tedavisinin fizyolojik ilkelerini tartışabiliriz. Hipoksi nedenlerinin tanımlayıcı sınıflaması şöyledir:

1. Dış nedenlere bağlı olarak akciğerlerin yetersiz oksijenlenmesi
   a. Atmosferde oksijen eksikliği
   b. Hipoventilasyon (nöromüsküler bozukluklar)
2. Pulmoner hastalık
   a. Solunum yolu direncinin artması ya da pulmoner kompliyansın azalmasına bağlı hipoventilasyon
   b. Alveoler ventilasyon-perfüzyon oranının eşit olmayan dağılımı (fizyolojik ölü boşluğun artması ve fizyolojik şant dahil)
   c. Solunum membranlarında difüzyonunun azalması
3. Venözden-arteryele şantlar ("sağdan sola" kardiyak şantlar)
4. Kan ile dokulara taşınan oksijenin yetersiz olması
   a. Anemi ya da anormal hemoglobin
   b. Genel dolaşım yetersizliği
   c. Lokalize dolaşım yetersizliği (periferik, serebral, koroner damarlar)
   d. Doku ödemi
5. Dokuların oksijeni kullanma yeteneğindeki yetersizlik
   a. Hücresel oksidasyon enzimlerinin zehirlenmesi
   b. Oksijen kullanımadaki hücresel metabolik kapasitenin, toksisite,vitamin yetersizliği ya da diğer faktörler nedeniyle azalması.

Hipoksi tiplerinin bu sınıflaması bölümde daha önce tartışılanlarla anlaşılabilir. Sınıflamadaki hipoksi tiplerinden sadece biri daha fazla açıklamayı gerektirir; bu da vücudun doku hücrelerinin oksijeni kullanma yeteneklerindeki yetersizliktir.

Dokuda Oksijen Kullanımı Yetersizliği. Dokuların oksijen kullanımındaki yetersizliğinin klasik nedeni *siyanür zehirlenmesidir*. Bu zehirlenmede *sitokrom oksidaz* enziminin etkisi siyanürle tamamen bloke olur, öyle ki bol miktarda oksijen bulunsa bile doku bunu kullanamaz. Dokudaki bazı *hücresel oksidatif enzim sistemlerinin* ya da doku oksidatif sistemindeki diğer unsurların yetersizliği de bu tip hipoksiye yol açar. Bunun özel bir örneği *beriberi* hastalığında görülür. Bu hastalıkta oksijenin dokularda kullanılmasındaki birçok önemli aşamalar ve karbon dioksit oluşumu *B vitamini yetersizliği* nedeniyle bozulmuştur.

Hipoksinin Vücuttaki Etkileri. Hipoksi yeteri derecede ağırsa hücrelerin ölümüne neden olabilir. Fakat daha hafif dereceleri başlıca, (1) zihin faaliyetini depresyona uğratarak bazen komaya götürür ve (2) kasların iş kapasitesini azaltır. Bu etkiler Bölüm 43'te yüksek irtifa fizyolojisiyle ilişkili olarak tartışılmıştır.

Çeşitli Tip Hipoksilerde Oksijen Tedavisi

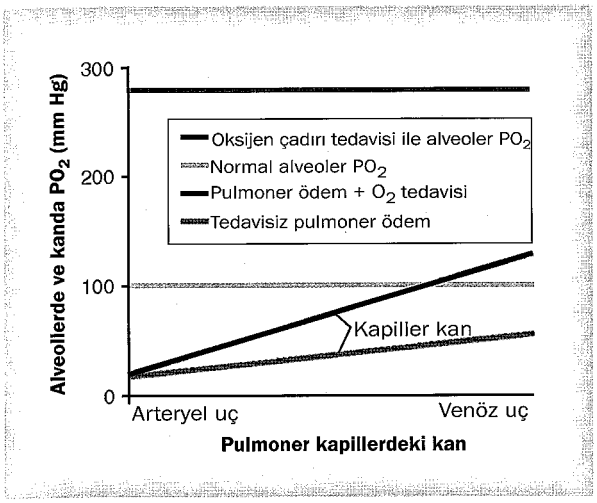
Oksijen tedavisi (1) hastanın başını içine alan oksijen "çadırı" uygulayarak, (2) bir maske aracılığı ile ya saf oksijen ya da yüksek konsantrasyonda oksijen vererek, veya (3) bir intranazal tüp yardımıyla oksijen verilerek yapılır.

Farklı hipoksi tiplerinin temel fizyolojik prensiplerini hatırlayarak, oksijen tedavisinin ne zaman değer taşıdığına, ve eğer öyle ise ne kadar etkili olacağına kolayca karar verilebilir.

Atmosfere ait hipokside, oksijen tedavisi, solunum havasında düşük olan oksijen düzeyini düzelteceğinden yüzde 100 etkin tedavi sağlar.

Hipoventilasyon hipoksisinde, yüzde 100 oksijen solunumu ile kişi, her solukta hava solunumunun beş katı oksijeni alveollerine alır. Burada da oksijen tedavisi son derece yararlıdır. (Bununla beraber, hipoventilasyonun neden olduğu kanda aşırı karbon dioksit bulunmasına bir yararı olmaz).

Alveoler membran difüzyon bozukluğu sonucu oluşan hipokside hipoventilasyon hipoksisine benzer sonuç elde edilir. Çünkü oksijen tedavisi, akciğerlerde Po_2'yi normal değeri olan yaklaşık 100 mm Hg'dan 600 mm Hg gibi yüksek bir düzeye çıkarır. Bu, alveol-



ŞEKİL 42-8

Oksijen çadırı tedavisi uygulanan ve uygulanmayan pulmoner ödemde oksijenin pulmoner kapiller kana absorpsiyonu.

lerle kan arasındaki oksijen gradyanını normal değeri olan 60 mm Hg'dan 560 mm Hg'ya yükselterek yüzde 800'den daha fazla artırır. Difüzyon hipoksisinde oksijen tedavisinin bu çok yararlı etkisi Şekil 42-8'de gösterilmiştir. Akciğer ödemi olan bu hastada, pulmoner kan tedavisiz duruma göre üç-dört kat daha hızlı oksijen almaktadır.

Anemi, oksijenin anormal hemoglobinle taşınması, dolaşım yetersizliği ya da fizyolojik şantın neden olduğu hipokside, oksijen tedavisinin etkisi çok azdır, çünkü, alveollerde zaten oksijen vardır. Problem yeterli oksijenin dokulara taşınmasındaki mekanizmalardadır. Alveoler oksijen maksimum artırılsa bile, hemoglobinle taşınan oksijen çok zor değişir, ancak yüzde 7-30 kadar ilave oksijen kanda erimiş durumda taşınabilir. Bu küçük miktardaki ek oksijen yaşamla ölüm arasındaki farkı belirleyebilir.

Oksijenin kullanım yetersizliğinden doğan hipoksi tiplerinde ne oksijenin akciğer tarafından tutulması ne de dokulara taşınmasında anormallik vardır. Bunun yerine, dokunun metabolik enzim sistemi kendisine ulaşan oksijenden yararlanamaz. Böylece, oksijen tedavisinin herhangi ölçülebilir bir yararı olması beklenmez.

Siyanoz

"*Siyanoz*" teriminin anlamı, derinin mavimtrak bir renk almasıdır ve nedeni deri damarlarında, özellikle kapillerlerde oksijensiz hemoglobin miktarının artmasıdır. Bu oksijenlenmemiş hemoglobinin koyu mavi-mor rengi bütün cilde yayılır.

Genel olarak *arteryel kan* desilitre başına 5 gramdan fazla oksijenlenmemiş hemoglobin içeriyorsa belirgin siyanoz görülür. *Anemili* kişi hemen hiç siyanotik olmaz, çünkü arteryel kanın desilitresinde deoksijene olacak 5 gram hemoglobini bulunmamaktadır. Aksine, *polisitemia vera*'da görüldüğü gibi aşırı eritrositi olan bir kişide, diğer bakımlardan normal koşullar altında bile, çok miktardaki hemoglobin sıklıkla siyanoza yol açar.

Hiperkapni

Hiperkapni, vücut sıvılarında karbon dioksit birikmesi anlamına gelir.

İlk bakışta, hipoksi yaratan herhangi bir solunum durumunun hiperkapniye de neden olacağı düşünülür. Fakat, hipoksi *hipoventilasyon* ya da *dolaşım yetersizliği* ile ortaya çıkmışsa ancak o zaman hiperkapni de hipoksiyle beraber bulunur.

Hipoksi, *havada oksijen azlığı, hemoglobin azlığı, ya da oksidatif enzimlerin zehirlenmesiyle*, yeterli oksijen sağlanamaması ya da dokunun oksijeni kullanamaması sonucu gelişir. Böylece, hemen anlaşılacağı gibi hiperkapni bu tip hipoksilere *eşlik etmez*.

Keza hipoksi pulmoner membranlardan ya da dokulardan difüzyonun bozukluğuna bağlı ise genellikle aynı zamanda ciddi bir hiperkapni de ortaya çıkmaz, çünkü karbon dioksit oksijene göre 20 kat daha hızla difüzyona uğrar. Ayrıca hiperkapni pulmoner ventilasyonu artırır, bu, hipoksiyi düzeltmese de hiperkapniyi derhal düzeltir.

Aksine, hipoksi, hipoventilasyon sonucu ise, atmosfer ile alveoller arasında karbon dioksit geçişi, oksijen geçişi kadar bozulur. Böylece hiperkapni daima hipoksiye eşlik eder. Dolaşım yetersizliğinde kan akımının azalması, dokulardan karbon dioksidin uzaklaştırılmasını güçleştirerek, doku hiperkapnisi yaratır. Bununla beraber kanın karbon dioksidi taşıma kapasitesi, oksijene göre üç kattan daha fazla olduğu için, bu koşullarda bile hiperkapni, hipoksiden çok daha az düzeydedir.

Alveoler P_{CO_2} 60'tan 75 mm Hg'e yükseldiği zaman şahıs yapabileceği kadar hızlı ve derin solunum yapar ve aynı zamanda *dispne* denen "hava açlığı" ağırlaşır.

P_{CO_2} 80-100 mm Hg'ye yükseldiğinde ise kişi letarjik duruma gelir ve bazen yarı-koma görülür. P_{CO_2} 120-150 mm Hg olunca anestezi ve ölüm meydana gelir. Yüksek düzeylerde P_{CO_2} koşullarında, aşırı karbon dioksit solunumu uyarmak yerine deprese eder ve böylece bir kısır döngü gelişir: (1) daha fazla karbon dioksit, (2) solunumda daha da azalma, (3) sonra daha fazla kar-

bon dioksit şeklinde devam eder ve hızla respiratuvar ölüme götürür.

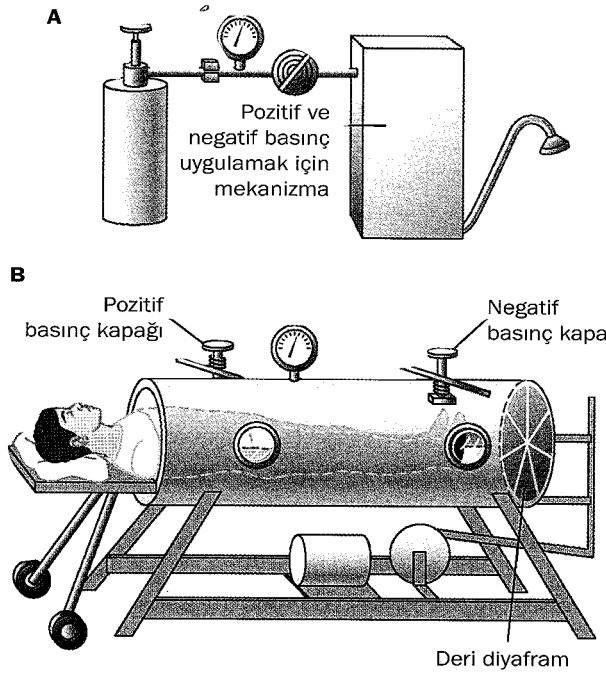
Dispne

Dispne ruhsal sıkıntı duygusu ile birlikte ventilasyonun hava isteğini karşılayamaması anlamına gelir. Bunun yaygın bir eşanlamlısı *hava açlığıdır.*

Dispne duyusunun gelişmesinde en az üç faktör etkili olur: Bunlar (1) vücut sıvılarındaki solunum gazlarında anormallik, özellikle hiperkapni ve daha az ölçüde hipoksi, (2) yeterli ventilasyonu sağlamak için solunum kaslarının yapmak zorunda olduğu iş ve (3) zihinsel durum.

Özellikle vücut sıvılarında aşırı karbon dioksit biriktiği zaman kişide ağır bir dispne gelişir. Bazen vücut sıvılarında karbon dioksit ve oksijen düzeyleri tamamen normal olabilir, fakat kişi, solunum gazlarındaki bu düzeyi sağlayabilmek için güçlü solunum yapmak zorundadır. Bu durumlarda solunum kaslarının zorlu faaliyeti kişide ağır dispne duyusu yaratır.

Son olarak, kişide solunum fonksiyonları normal olduğu halde ruhsal bozukluklar nedeniyle dispne ortaya çıkabilir. Buna *nörojenik dispne* ya da *emosyonel dispne* denir. Örneğin hemen herkes, bir an solunum olayını düşündüğünde aniden her zamankinden biraz daha derin bir nefes alır. Çünkü hafif bir dispne hissetmiştir. Bu duygu, küçük ya da kalabalık bir odaya girdiğinde, psikolojik olarak yeterli miktarda hava alamayacağı korkusuna kapılan kişilerde çok artar.



ŞEKİL 42-9

A, Resüsitatör. *B*, Tank respiratör.

Yapay Solunum

Resüsitatör. Solunumsal resüsitatörlerin farklı çalışma ilkelerine dayanan bir çok tipi vardır. Şekil 42-9A'da gösterildiği gibi, resüsitatör, bir oksijen ya da hava deposu, aralıklı pozitif basınç uygulayan bir mekanizma ve hastanın yüzüne uyan bir maske ya da sistemi endotrakeal tüpe bağlayan bir sistemden ibarettir. Bu cihaz pozitif basınç verdiği dönemde havayı maskeden hastanın ciğerlerine iterken, kalan dönemde havanın pasif olarak akciğerlerden çıkışına izin verir.

İlk resüsitatörler, aşırı pozitif basınçla, akciğerlerde ciddi hasara neden olduklarından kullanılmaları sakıncalı görülmüştür. Şimdi resüsitatörlerin ayarlanabilen pozitif-basınç limitleri vardır ve sıklıkla normal akciğerler için 12-15 cm su basıncına ayarlanır. Fakat kompliyans göstermeyen akciğerler için bazen daha yüksek basınçlara çıkılır.

Tank Respiratör (Demir-Akciğer). Şekil 42-9*B*, hastanın başı, esnek fakat hava geçirmeyen bir yakalıkla tanka bağlı olmak üzere dışarıya çıkan, bütün vücudu tankın içinde kalan bir tank respiratörünü gösteriyor. Tankın, başın karşı tarafındaki kenarında bir deri diyafram, motor yardımıyla ileri geri hareket ettirilerek tankın içindeki basınç yeteri kadar yükseltilip alçaltılır. Deri diyafram içeriye doğru hareket ederken, vücut etrafında oluşan pozitif basınç ekspirasyona neden olur; diyafram dışa doğru hareket edince negatif basınç inspirasyon yaratır. Respiratör üzerindeki kontrol kapakları pozitif ve negatif basınçları ayarlar. Şöyle ki, inspirasyona neden olan negatif basınç -10 ila -20 cm H_2O'ya düşerken pozitif basınç 0 ila +5 cm H_2O düzeyine çıkar.

Resüsitatör ve Tank Respiratörün Venöz Dönüşe Etkisi. Hava pozitif basınçla akciğerlere itildiği zaman, ya da tank respiratörde olduğu gibi hastanın vücudunu saran basınç çok *azaldığı* zaman akciğerler içindeki basınç vücudun her tarafındaki basınçtan büyüktür. Böylece periferik venlerden kanın göğse ve kalbe akması engellenir. Sonuçta resüsitatör ya da tank respiratörde yüksek pozitif basınç uygulaması ile kalp debisi bazen öldürücü düzeye inebilir. Örneğin, akciğerlerde birkaç dakika sürekli 30 mm Hg basınca maruz kalma, kalbe venöz dönüşün yetersizliğiyle ölüme sebep olabilir.

Kaynaklar

Albert R, Spiro S, Jett J: Comprehensive Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby, 2002.

Barnes PJ, Adcock IM: How do corticosteroids work in asthma? Ann Intern Med 139:359, 2003.

Basu S, Fenton MJ: Toll-like receptors: function and roles in lung disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L887, 2004.

Cardoso WV: Molecular regulation of lung development. Annu Rev Physiol 63:471, 2001.

Carter EP, Garat C, Imamura M: Continual emerging roles of HO-1: protection against airway inflammation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287:L24, 2004.

Dwyer TM: Cigarette smoke-induced airway inflammation as sampled by the expired breath condensate. Am J Med Sci 326:174, 2003.

Knight DA, Holgate ST: The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. Respirology 8:432, 2003.

McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. Sports Med 34:117, 2004.

Naureckas ET, Solway J: Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 345:1257, 2001.

Page S, Ammit AJ, Black JL, Armour CL: Human mast cell and airway smooth muscle cell interactions: implications for asthma. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281:L1313, 2001.

Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB: Acute asthma in adults: a review. Chest 125:1081, 2004.

Schwiebert LM: Cystic fibrosis, gene therapy, and lung inflammation: for better or worse? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L715, 2004.

Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR: Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 290:2301, 2003.

Wardlaw AJ, Brightling CE, Green R, et al: New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. Clin Sci (Lond) 103:201, 2002.

West JB: Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Whitsett JA, Weaver TE: Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. N Engl J Med 347: 2141, 2002.

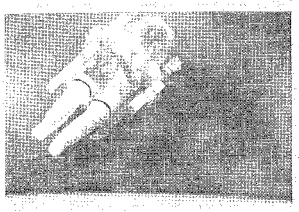
Wills-Karp M, Ewart SL: Time to draw breath: asthmasusceptibility genes are identified. Nat Rev Genet 5:376, 2004.

Havacılık, Uzay ve Sualtı Fizyolojisi

43. Havacılık, Yüksek İrtifa ve Uzay Fizyolojisi

44. Sualtı Dalış Fizyolojisi ve Diğer Hiperbarik Koşullar

Havacılık, Yüksek İrtifa ve Uzay Fizyolojisi



İnsanlar havacılık, dağcılık ve uzay taşıtlarıyla gittikçe daha yüksek irtifalara çıkarken, yüksekliğin ve düşük gaz basıncının olduğu kadar hızlanma (ivme) sağlayan kuvvetlerin, ağırlıksızlık vb faktörlerin insan vücudu üzerindeki etkilerini anlamak daha büyük önem kazanmıştır. Bu bölümde bu problemler ele alınacaktır.

Düşük Oksijen Basıncının Vücuttaki Etkileri

Farklı Yüksekliklerde Barometrik Basınçlar. Tablo 43-1'de farklı irtifalarda *barometrik basıncın* ve *oksijen basıncının* yaklaşık değerleri verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi barometrik basınç deniz seviyesinde 760 mm Hg iken, 3.000 m'de 523 mm Hg olur, 15.000 m'de ise 87 mm Hg'ya iner. Barometrik basınçtaki bu düşme, yüksek irtifa fizyolojisindeki tüm hipoksik problemlerin temel nedenidir. Çünkü barometrik basıncın düşmesi ile orantılı olarak oksijen parsiyel basıncı da toplam barometrik basıncın %21'inden biraz daha az olmak üzere azalır. Deniz seviyesinde 159 mm Hg iken, 15.000 m yükseklikte 18 mm Hg olur.

Farklı Yüksekliklerde Alveoler P_{O_2}

Karbon Dioksit ve Su Buharının Alveoler Oksijeni Azaltması. Karbon dioksit, yüksek irtifada bile, sürekli olarak pulmoner kandan alveollere atılır. Aynı zamanda su, solunum yüzeylerinden buharlaşarak inspirasyon havasına katılır. Böylece bu iki gaz alveollerdeki oksijeni seyrelterek konsantrasyonunu düşürür. Vücut sıcaklığı normal kaldığı sürece su buharı basıncı, irtifayla değişmeksizin, alveollerde 47 mm Hg olarak kalır.

Karbon diokside gelince, çok yüksek irtifaya çıkıldığında, alveoler PCO_2 deniz seviyesindeki değeri olan 40 mm Hg'dan daha aşağıya düşer. İyi *aklimatize* olmuş bir kişi ventilasyonunu beş kat artırarak, PCO_2'yi 7mm Hg'ya kadar indirebilir.

Şimdi bu iki gazın basınçlarının alveoler oksijeni nasıl etkilediğini görelim. Örneğin, Everest Tepesi'nde (8.700 m) ölçüldüğü gibi, barometrik basıncın 253 mm Hg olduğunu farzedelim. Bunun 47 mm Hg basıncı su buharına ait olduğuna göre, geride kalan diğer gazların basıncı 206 mm Hg olacaktır. *Aklimatize* olmuş kişide bunun 7 mm Hg'sı karbon dioksidin basıncıdır. Geride sadece 199 mm Hg gaz basıncı kalır ki, şayet vücudun oksijen kullanımı yoksa bunun da 1/5'i oksijen, 4/5'i nitrojene aittir. Başka bir deyişle alveoler PO_2 40 mm Hg olacaktır. Fakat bu alveoler oksijenin bir kısmı da kana sürekli olarak absorbe olduğu için, alveoldeki oksijen basıncı 35 mm Hg olarak kalır. Özetle Everest'in zirvesinde ancak çok iyi aklimatize olmuş bir kişi, atmosfer havası soluduğu zaman yaşamını güçlükle sürdürebilir. Fakat daha sonra tartışılacağı gibi, bu kişi saf oksijen soluyorsa etki çok farklı olacaktır.

TABLO 43-1

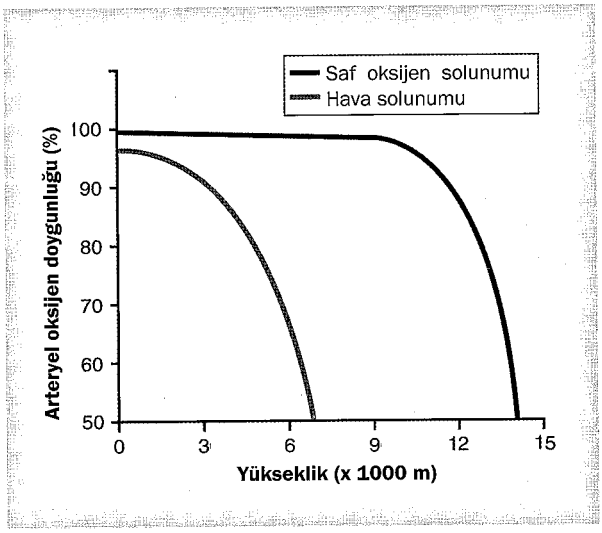
Akut Olarak Düşük Atmosfer Basınçlarına Maruz Kalmanın Alveoler Gaz Konsantrasyonları ve Arteryel Oksijen Doygunluğuna Etkileri*

			Hava Solunumu			Saf Oksijen Solunumu		
Yükseklik (m)	Barometrik Basınç (mm Hg)	Havada P_{O_2} (mm Hg)	Alveolde P_{CO_2} (mm Hg)	Alveolde P_{O_2} (mm Hg)	Arteryel Oksijen Satürasyonu (%)	Alveolde P_{CO_2} (mm Hg)	Alveolde P_{O_2} (mm Hg)	Arteryel Oksijen Satürasyonu (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3000	523	110	36 (23)	61 (77)	90 (92)	40	436	100
6000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12000	141	29				36	58	84
15000	87	18				24	16	15

*Parantez içindeki sayılar aklimatize değerlerdir.

Çeşitli İrtifalarda Alveoler P_{O_2}. Tablo 43-1'deki beşinci sütunda, *aklimatize olmuş* ve *olmamış* iki bireyin hava solurken çeşitli irtifalardaki yaklaşık alveoler P_{O_2} değerleri gösterilmektedir. Deniz seviyesinde alveoler P_{O_2} 104 mm Hg'dır. Bu değer 6.000 m yükseklikte aklimatize olmamış kişide 40 mm Hg iken, aklimatize kişide 53 mm Hg'dır. Bu iki birey arasındaki fark aklimatize kişide ventilasyonun yaklaşık 5 kat artmasından kaynaklanmaktadır.

Çeşitli İrtifalarda Hemoglobinin Oksijenle Doygunluğu. Şekil 43-1, çeşitli irtifalarda hava ve oksijen solunumu sırasında arteryel oksijen doygunluğunu göstermektedir. Yaklaşık 3.000 m yüksekliğe kadar, hatta hava soluma sırasında bile arteryel oksijen doygunluğu en az %90 gibi yüksek bir değerde kalır. 3.000 m üzerinde arteryel oksijen doygunluğu giderek düşer ve şeklin sol tarafındaki eğride görüldüğü gibi 6.000 m yükseklikte %70 olur, daha da yükseklerde çok daha düşük değerlere ulaşır.



ŞEKİL 43-1

Hava ve saf oksijen solunumu sırasında yüksekliğin arteryel oksijen doygunluğu üzerine etkisi.

Çeşitli Yüksekliklerde Saf Oksijen Solunmasının Alveoler P_{O_2} Üzerine Etkisi

Birey hava yerine saf oksijen soluduğu zaman, alveollerde daha önce nitrojenin kapladığı çoğu alan oksijenle dolar. Böylece 9.000 m'de uçuş yapan havacının alveoler P_{O_2} değeri hava solumadaki 18 mm Hg yerine 139 mm Hg olur (Tablo 43-1'e bakınız).

Şekil 43-1'de kırmızı eğri oksijen solunumu sırasında çeşitli yüksekliklerdeki arteryel hemoglobin-oksijen doygunluğunu göstermektedir. Doygunluğun 11.700 metreye çıkıncaya kadar %90'ın üzerinde kaldığına, sonra hızla düşerek 14.100 m'de %50'ye indiğine dikkat ediniz.

Kabin Basıncı Ayarlanmış Uçaklarda Hava ya da Oksijen Solunumu Sırasında "Tavan" Kavramı

Şekil 43-1'deki iki arteryel oksijen saturasyon eğrisi karşılaştırılırsa, havacının saf oksijen soluduğu zaman hava soluyan kişiye göre çok daha yükseklere çıkabileceği görülür. Örneğin, 14.100 m'de oksijen solunumunda arteryel doygunluk %50'dir ve bu değer, 6.900 m'de hava solunumu yapıldığındaki oksijen doygunluğuna eşdeğerdir. Buna ek olarak, aklimatize olmamış şahısta arteryel oksijen doygunluğu %50'ye düşünceye kadar bilinç kaybı olmamaktadır. Bu nedenle, kısa bir süre için kabin basıncı ayarlanmamış uçakta hava solunuyorsa çıkılabilecek yüksekliğin "tavan"ı 6.900 m, oksijen sağlayan ekipman mükemmel çalıştığı takdirde saf oksijen solunumu ile 14.100 m olacaktır.

Hipoksinin Akut Etkileri

Aklimatize olmayan bir kişideki hipoksinin bazı önemli etkileri, yaklaşık 3.600 m'de başlayan uyku hali, tem-

bellik, zihin ve kas yorgunluğu, bazen baş ağrısı, seyrek olarak mide bulantısı, bazen öfori şeklinde ortaya çıkar. Bütün bu belirtiler ilerleyerek 4.000 m üzerinde kas kasılması, konvülziyon ve 6.900 m üzerinde ise aklimatize olmamış şahısta kısa süre sonra ölümü izleyen komaya kadar gider.

Hipoksinin en önemli etkilerinden biri mental yeteneklerin ve buna bağlı olarak karar verme, bellek ve ince motor hareketlerin yapılmasının giderek azalmasıdır. Şöyle ki, aklimatize olmamış bir havacı 4.500 m'de 1 saat kalırsa, mental fonksiyonları normalin yaklaşık %50'sine, 18 saat kalırsa %20'sine kadar düşer.

Düşük Oksijene Aklimatizasyon

Şahıs günlerce, haftalarca ya da yıllarca yüksek irtifada kalırsa, giderek düşük P_{O_2}'ye *aklimatize olur* ve bu düşük oksijen vücutta daha az zararlı etkilere yol açar. Hipoksinin etkisinde olmadan şahıs daha çok çalışabilir ya da daha yükseklere çıkabilir.

Aklimatizasyonu sağlayan başlıca gelişmeler şöyle sıralanabilir. (1) pulmoner ventilasyondaki büyük artış, (2) eritrositlerde çoğalma, (3) akciğerlerin difüzyon kapasitesinde artma, (4) dokuların damarlanmasında artış, (5) düşük P_{O_2}'ye karşın hücrelerin oksijeni kullanma yeteneklerinde artma.

Pulmoner Ventilasyonun Artması ve Arteryel Kemoreseptörlerin Rolü. Ani olarak çok düşük P_{O_2}'ye maruz kalındığında, kemoreseptörlerin uyarılması alveoler ventilasyonu maksimum %60 oranında artırır. Bu, yüksek irtifada saniyeler içinde kompansasyon sağlar. Böylece ventilasyonun artmadığı duruma göre, kişinin birkaç yüz metre daha yükseğe çıkmasına yardım eder. Eğer şahıs çok yüksek irtifada birkaç gün kalırsa, kemoreseptörler ventilasyonu giderek daha da artırarak ortalama normalin 5 katına çıkarabilir.

Yüksek irtifaya çıkar çıkmaz pulmoner ventilasyonun hızla artması, çok miktarda C_{O_2}'in vücuttan atılmasına neden olur ve sonuçta vücut sıvılarında P_{CO_2} azalırken pH yükselir. Bu değişikliklerin her ikisi de solunum merkezini *baskılar*. Bu da *düşük P_{O_2}'nin karotis ve aort cisimciklerinde bulunan periferik solunum kemoreseptörlerini uyaran etkisine karşıttır*. Yüksek irtifaya çıkışı izleyen 2-5 gün içinde bu baskılama söner ve artık solunum merkezi hipoksiden kaynaklanan kemoreseptör uyarılmasına tam güçle yanıt verir ve ventilasyon normalin yaklaşık 5 katı artar.

Baskılamadaki sönmenin nedeninin, beyin dokusunda olduğu kadar beyin-omurilik sıvısında da bikarbonat iyon konsantrasyonunun azalması olduğuna inanılmaktadır. Bu değişiklikler solunum merkezi kemoreseptör nöronlarının çevresindeki sıvıda pH değerini düşürür, böylece merkezin solunumu uyarıcı etkinliği artar.

Bikarbonat konsantrasyonundaki dereceli azalmanın önemli bir mekanizması, Bölüm 30'da tartışılmış olan, solunum alkalozuna karşı böbreklerle sağlanan dengelemedir. Böbrekler azalmış P_{CO_2}'ye, hidrojen iyonu sekresyonunu azaltarak ve bikarbonat atımını arttırarak cevap verirler. Solunum alkalozuna karşı gelişen bu metabolik dengeleme, plazma ve beyin omurilik sıvısındaki bikarbonat konsantrasyonunu ve pH değerini normal düzeyine doğru giderek azaltır ve düşük hidrojen iyon konsantrasyonunun solunum üzerindeki baskılayıcı etkisini kısmen ortadan kaldırır. Böylece solunum merkezleri, periferik kemoreseptör uyarılara daha güçlü yanıt verebilirler.

Aklimatizasyon Sırasında Eritrositlerin ve Hemoglobinin Artması. Bölüm 32'de anlatıldığı gibi, hipoksi eritrosit yapımını arttıran primer uyarandır. Genelde düşük oksijene tam aklimatizasyon geliştiğinde hematokrit, normal değeri olan %40-45'ten ortalama %60'a, hemoglobin de normal değeri olan 15 g/dl'den yaklaşık 20 g/dl'ye yükselir.

Ayrıca, kan hacmi çoğu kez %20-30 oranında arttığı için dolaşımdaki hemoglobinin toplam artışı %50 veya daha fazladır.

Aklimatizasyon Sırasında Difüzyon Kapasitesinin Artması. Hatırlanacağı gibi oksijenin pulmoner zarlardan normal difüzyon kapasitesi yaklaşık 21 ml/mm Hg/dk'dır ve bu difüzyon kapasitesi egzersizde üç kat artabilir. Difüzyon kapasitesinde buna benzer bir artış yüksek irtifada görülür.

Artışın bir bölümü, kapiller alanı ve oksijenin kana difüzyon yüzeyini genişleten pulmoner kan hacmindeki büyük artıştan kaynaklanır. Diğer bir bölümü ise, alveoler zarın yüzey alanını genişleten akciğer hacmindeki artmanın sonucudur. Son bölümü ise, pulmoner arteryel basınçtaki yükselmeden ileri gelir; bu basınç artışı kanı normalden daha çok sayıdaki alveoler kapillerler içine yöneltir.

Aklimatizasyonda Dolaşım Sistemi-Doku Kapilleritesinin Artması. Yüksek irtifaya çıkıldığında kalp debisi hemen %30 kadar artar. Fakat bu artış, *kanın hematokrit değerinin yükselmesiyle yeniden normale döner*. Böylece dokulara taşınan oksijen miktarı normal kalır.

Başka bir dolaşım adaptasyonu da akciğer dışı dokularda bulunan *sistemik dolaşım kapillerlerinin sayısındaki artmadır*. Buna kapilleritenin artması (anjiojenez) denir. Bu, daha sonraki yaşamlarında yüksek irtifalara çıkanlardan çok, özellikle yüksek irtifada doğup büyüyen hayvanlarda görülür.

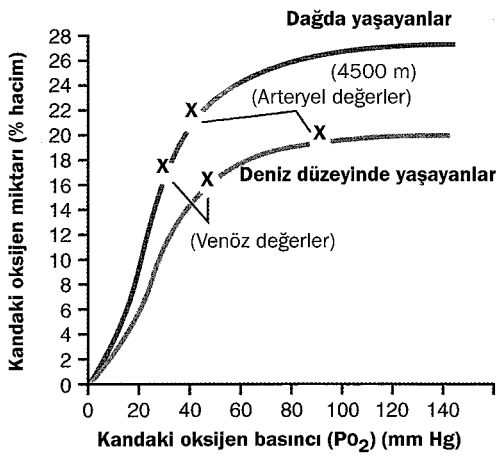
Kronik hipoksiye maruz kalan aktif dokularda kapillerite artması özellikle belirgindir. Örneğin, sağ ventrikül kasındaki kapiller yoğunluk, pulmoner hipertansiyonun yol açtığı sağ ventriküldeki fazla işyükü ve hipoksinin birleşik etkileri nedeniyle yüksek irtifalarda belirgin şekilde artar.

Hücresel Aklimatizasyon. 3.900-5.000 m irtifada yaşayan hayvanların hücrelerindeki mitokondri ve bazı hücresel oksidatif enzim sistemleri, deniz seviyesinde yaşayanlarınkine oranla artmış durumdadır. Buna göre aklimatize insanların da bu hayvanlar gibi, deniz seviyesinde yaşayanlara göre oksijeni daha etkili bir şekilde kullanabildikleri düşünülmektedir.

Yüksek İrtifalarda Yaşayan Yerli Topluluklarda Doğal Aklimatizasyon

And Dağları ve Himalayalarda birçok yerli 3.500 m irtifada yaşamaktadır. Peru'daki And Dağları'nda bir grup topluluk sürekli olarak 5.100 m'de yaşarlar ve 5.700 m yükseklikteki maden ocaklarında çalışırlar. Bunların birçoğu bu irtifada doğmuştur ve ömür boyu orada kalmışlardır. Aklimatizasyon tüm yönleriyle ele alındığında bu yerlilerin, alçak bölge halkından olup çok iyi aklimatize olan, hatta 10 yıldan daha fazla bir süre yüksek yerlerde oturanlardan daha üstün oldukları görülmektedir. Aklimatizasyon yerlilerde çocukluk yaşında başlar. Göğüs çapı özellikle genişler, geri kalan vücut kısmı ise daha küçük kalır. Böylece ventilasyon kapasitesi vücut kitlesine göre daha yüksek bir orandadır. Ayrıca kalpleri, özellikle sağ kalp, alçak irtifada yaşayanlarınkine göre önemli ölçüde genişlemiştir. Bu, kanın çok yüksek pulmoner arter basıncı ile çok geniş bir pulmoner kapiller sisteme pompalanmasını sağlar.

Bu yerlilerde oksijenin kandan dokulara verilmesi de çok kolaylaşmıştır. Şekil 43-2'de deniz düzeyinde yaşayanlarla 4.500 m'de yaşayanların hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisi görülmektedir. Yüksek irtifa yerlilerinde arteryel P_{O_2} ancak 40 mm Hg'dır. Fakat büyük miktarda hemoglobin taşıdıkları için arteryel kanda taşıdıkları toplam oksijen miktarı, düşük irtifadaki yerlilerinkinden daha fazladır. Dikkat edilirse, yüksek irtifa yerlilerinde venöz P_{O_2}'nin, aşağıda yaşayanların venöz P_{O_2}'sinden sadece 15 mm Hg daha az olduğu görülür. Bu da, yüksek irtifaya doğal olarak aklimatize olmuş yerlilerde, oksijenin dokulara transportunun çok etkin biçimde gelişmiş olduğunu gösterir.



ŞEKİL 43-2

Yüksek irtifa (üstteki eğri) ve deniz düzeyinde (aşağıdaki eğri) yaşayanların hemoglobin oksijen-ayrışma eğrileri, kendi doğal ortamlarında ölçülen arteryel ve venöz P_{O_2} değerlerini ve oksijen içeriklerini gösteriyor. (Oxyjen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life and High Altitude, 1966'dan)

Yüksek İrtifada Düşük İş Kapasitesi ve Aklimatizasyonun Pozitif Etkisi

Hipoksi, daha önce tartışıldığı gibi mental depresyon yanında, tüm kaslarda iş kapasitesini de düşürür. Bu kapasite azalması yalnız iskelet kaslarında değil, kalp kasında da ortaya çıkar. Genel olarak iş kapasitesi, vücudun alabileceği maksimum oksijen miktarının azalmasıyla doğru orantılı olarak düşer.

Aklimatizasyonun iş kapasitesindeki önemi ile ilgili bir fikir sahibi olmak için için şu örneği verelim: Bir kişinin iş kapasitesi aklimatize olup olmadığına göre 5.100 m'de aşağıdaki gibi değişir.

	İş kapasitesi (normalin yüzdesi)
Aklimatize olmadan	50
2 Aylık Aklimatizasyonla	68
4000 m. de yaşayan fakat 5100 metrede çalışan yerlilerde	87

Görüldüğü gibi, doğal olarak aklimatize olmuş yerlilerin yüksek irtifada günlük iş kapasiteleri hemen hemen normal kişilerin deniz seviyesindeki kapasiteleriyle aynıdır, fakat düşük irtifa yerlileri çok iyi aklimatize olsalar bile hiç bir zaman bu sonuca ulaşamazlar.

Akut Dağ Hastalığı ve Yüksek İrtifada Pulmoner Ödem

Hızla yüksek irtifaya çıkan kişilerin küçük bir yüzdesi akut olarak hastalanırlar ve eğer oksijen verilmez ya da

düşük irtifaya taşınmazlarsa ölebilirler. Hastalık, yükseğe çıktıktan birkaç saat ile 2 gün kadar sonra başlar ve sıklıkla iki olay görülür:

1. *Akut Serebral Ödem.* Ödemin, serebral damarlardaki hipoksinin neden olduğu lokal vazodilatasyondan kaynaklandığı sanılmaktadır. Arteriyollerin dilatasyonu kapillerlere kan akımını ve kapiller basıncı artırarak beyin dokularına sıvı sızmasına neden olur. Serebral ödem ağır oryantasyon bozukluğu ve serebral fonksiyon bozukluğuna bağlı diğer etkilere yol açar.
2. *Akut Pulmoner Ödem.* Ödemin nedeni hala tam olarak bilinmemekle beraber, şöyle bir açıklama ileri sürülmektedir: Ağır hipoksi pulmoner arteriyollerde kuvvetli vazokonstriksiyon yapar. Fakat damar daralması bazı akciğer bölgelerinde diğer bölgelerden daha fazladır, gittikçe daha fazla pulmoner kan henüz daralmamış az miktardaki damarlara kayar. Akciğerin bu alanlarında kapiller basıncın özellikle artarak lokal ödem gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Olay gittikçe daha genişleyerek akciğerin büyük bölümüne yayılır ve ağır pulmoner fonksiyon bozukluğu ile ölüme götürebilir. Şahsa oksijen solunumu sağlanırsa, genellikle birkaç saat içinde durumu düzelir.

Kronik Dağ Hastalığı

Çok uzun süre yüksek irtifada kalan şahısta bazen *kronik dağ hastalığı gelişir.* Ortaya çıkan belirtiler şöyledir: (1) eritrosit kitlesi ve hematokrit çok yükselir, (2) pulmoner arteryel basınç aklimatizasyonda görülen normal artışın çok üzerine çıkar, (3) sağ kalp oldukça genişler, (4) periferik arteryel basınç düşmeye başlar, (5) konjestif kalp yetmezliği gelişir, (6) şahıs daha düşük irtifalara nakledilmezse ölüm görülür.

Bu olaylar dizisinin nedeni üç yönlüdür: Birincisi eritrosit kitlesi o kadar büyüktür ki kanın viskozitesi birkaç kat artar. Bu, ilk aşamada doku kan akımını *azaltır* ve böylece dokulara oksijen taşınması da azalır. İkinci olarak akciğer hipoksisi nedeniyle pulmoner arteriyoller aşırı daralırlar. Bölüm 38'de açıklandığı gibi, bu olay normalde kanın, havalanması iyi olmayan bölgelerden havalanması daha iyi olan oksijenli alveollere kaymasına neden olur. Fakat tüm arteriyollerin daralmış olması nedeniyle *bütün* alveoller düşük oksijen düzeyindedir. Sonuçta pulmoner arteryel basıncın aşırı yüklenmesiyle sağ kalp yetmezliği gelişir. Üçüncü olarak, pulmoner arteriyollerin spazmı, kanın büyük kısmını alveollerin bulunmadığı pulmoner damarlara yöneltir. Bu ise kanın oksijenlenmediği pulmoner şant akımını artırır ve sonuç daha kötüye gider. Bu kişilerin büyük bölümü daha düşük irtifaya nakledilince günler ya da haftalar içinde iyileşirler.

Havacılık ve Uzay Fizyolojisinde Hızlanma Kuvvetlerinin Vücuda Etkileri

Uçaklarda ve uzay gemilerinde hareketin hız ve yönünün ani değişmeleri nedeniyle uçuş sırasında çeşitli tipte hızlanma (akselerasyon) kuvvetleri uçuş sırasında vücudu etkiler. Uçuşun başında basit doğrusal bir hızlanma gelişir. Uçuşun sonunda da yavaşlama; ve aracın her dönüşünde merkezkaç hızlanması görülür.

Merkezkaç Hızlanma Kuvvetleri

Uçak dönüş yaptığı zaman gelişen merkezkaç hızlanma kuvveti aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

Burada f merkezkaç hızlanma kuvveti, m cismin kütlesi, v uçuş hızı, r dönüş kıvrımının yarı çapını gösterir. Bu formülden anlaşıldığı gibi *hız arttıkça merkezkaç hızlanma kuvveti hızın karesiyle orantılı olarak artar.* Yine hızlanma kuvvetinin *dönüşün keskinliği ile (yarıçap küçüldükçe) doğru orantılı olacağı da açıktır.*

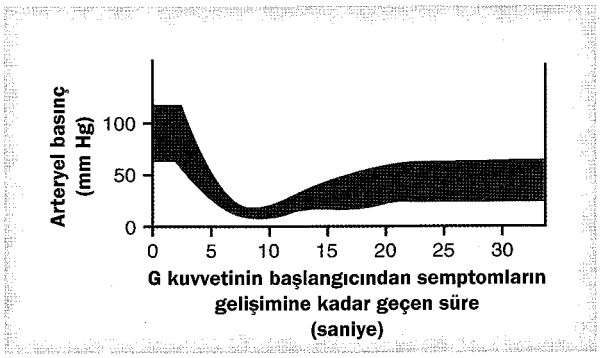
Hızlandırıcı Kuvvetin Ölçülmesi -"G". Havada yolculuk yapan bir kişi, aracın koltuğunda otururken, onu oturduğu yere doğru iten kuvvet yerçekiminden doğar ve kişinin ağırlığına eşittir. Bu kuvvetin şiddetine, yerçekimine eşit olduğu için +1 G denir. Eğer bir dalıştan sonra yükselirken koltuğa doğru iten kuvvet, kişinin ağırlığının beş katı olursa, koltuğa uygulanan kuvvet +5 G'dir.

Eğer uçak dışa doğru bir kavis çizerken kişi uçuş kemeriyle yerinde tutuluyorsa, vücuduna *negatif G* uygulanır; eğer kemere zıt yönde ve ağırlığına eşit bir kuvvetin etkisinde ise, bu negatif kuvvet -1 G'dir.

Merkezkaç Hızlandırıcı Kuvvetin (Pozitif G) Vücuda Etkileri

Dolaşım Sistemine Etkileri. Merkezkaç hızlandırıcı kuvvetin en önemli etkisi dolaşım sistemi üzerinde ortaya çıkar. Çünkü hareket etme yeteneği olan kan, merkezkaç kuvvetlerinin etkisinde yer değiştirebilir.

Bir havacı *pozitif G*'ye maruz kalırsa, kan vücudunun aşağı kısımlarına doğru santrifüje olur. Santrifüj kuvveti +5 G olduğu zaman hidrostatik basınç normalin beş katına çıkar (450 mm Hg). Oturur durumdayken bu basınç hemen hemen 300 mHg'dır. Vücudun alt bölgelerindeki damarlarda basınç yükselirken damarlar pasif olarak dilate olur ve vücudun üst bölgelerindeki kanın büyük kısmı alt bölgelerdeki damarlara kayar. Kalp, azalan venöz dönüş nedeniyle pompa görevini yapama-



ŞEKİL 43-3

+3,3 G değerinde bir ivmeye ani maruz kalma ve akselerasyonun devamı sırasında arteryel sistolik ve diyastolik basınç değişiklikleri. (Martin ve Henry'den modifiye edilmiştir.; J. Aviation Med., 22: 382, 1951).

yacağı için, büyük miktardaki kan vücudun aşağı bölümlerinde göllenir, kalp debisi düşer.

Şekil 43-3, oturan bir kişiye aniden +3,3 G'lik merkezkaç hızlanma kuvveti uygulandığı zaman sistolik ve diyastolik basınçlarda meydana gelen değişmeleri göstermektedir. Her iki basıncın da ilk birkaç saniyede 22 mm Hg'nın altına düştüğüne, sonraki 10-15 saniye içinde sistolik basıncın yaklaşık 55 mm Hg, diyastolik basıncın da 20 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Bu sekonder iyileşme özellikle baroreseptörlerin aktivasyonuyla sağlanır.

Hızlanma 4 ila 6 G'den daha büyük olursa birkaç saniye içinde göz kararması, kısa bir süre sonra da bilinç kaybı oluşur. Şayet bu büyük hızlanma devam edecek olursa şahıs ölür.

Omurlar Üzerine Etkiler. Çok yüksek hızlanma kuvvetleri bir saniyeden daha kısa bir süre için bile uygulansa vertebralarda kırık oluşturabilir. Orta yapıda bir insanın oturur durumda, vertebra kırığı olmadan dayanabileceği pozitif hızlanma yaklaşık 20 G'dir.

Negatif G. Negatif G'nin vücuttaki etkileri daha az dramatik olmakla beraber, sürekli uygulandığında pozitif G'den çok daha zararlı olur. Havacı uçağa bir kavis çizdirirken gelişen -4 ila -5 G'lik negatif akselerasyon kuvvetleri baş bölgesinde ani yoğun bir hiperemiden başka bir etki yapmaz. Fakat bazen beyin ödemi sonucu 15-20 dakika süren psişik bozukluklar görülebilir.

Negatif G kuvvetleri bazen o kadar büyük olur ki (örneğin -20 G), kan büyük bir kuvvetle başa doğru yönlenir ve beyin kan basıncı 300-400 mm Hg'ya yükselir ve bazen başın yüzeyindeki ve beyindeki küçük kan damarlarında yırtılmalar meydana gelir. Bununla beraber kraniyum içindeki damarlar, aşağıda açıklanan nedenlerle yırtılmaya daha az yatkındır; kan kraniyal damarlara doğru yönlenirken, beyin omurilik sıvısı da başa doğru hareket ederek, çok artmış olan sıvı basıncıyla beynin etrafında bir yastık gibi destek sağlar ve böylece damarların yırtılmasını önler.

Gözler kafatasıyla korunmadığı için güçlü negatif G sırasında gözlerde hiperemi görülür. Sonuç olarak gözlerde "kırmızı" görme alanı ile karakterize geçici körlük (redout) ortaya çıkar.

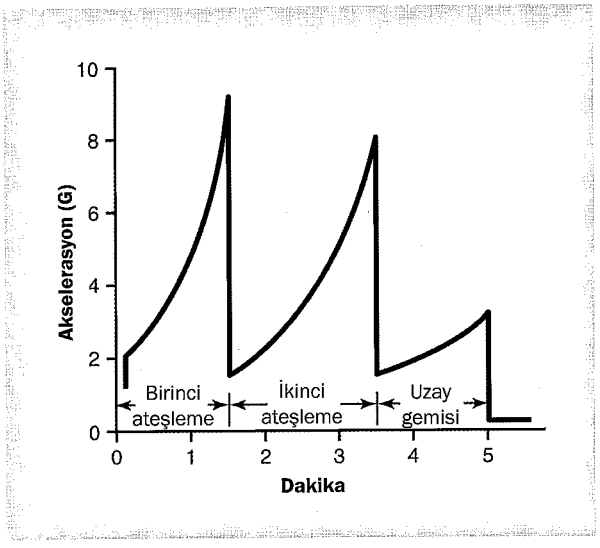
Vücudun Merkezkaç Hızlandırıcı Kuvvetlerden Korunması. Havacıları pozitif G sırasında oluşan dolaşım kollapsına karşı korumak üzere özgül işlemler ve cihazlar geliştirilmiştir. İlk olarak, havacı karın kaslarını ileri derecede sıkıştırır ve öne doğru eğilerek karnına baskı yaparsa, kanın karın bölgesindeki geniş damarlarda göllenmesini önleyerek göz kararmasının ortaya çıkmasını geciktirebilir. Ayrıca özel olarak hazırlanan "anti-G" elbiseleri kanın karın alt bölgesinde ve bacaklarda göllenmesini önler. En basit yöntem G artarken basınç torbalarını şişirerek karın ve bacaklara pozitif basınç uygulamaktır. Teorik olarak tank içinde ya da su dolu elbise içinde bulunan pilotun çok yüksek derecede pozitif ve negatif hızlanmaya dayanması mümkündür. Fakat, akciğerlerdeki hava kalp, akciğer dokuları ve diyaframın yer değiştirmesine izin vererek ciddi problemler gelişebilir. Böylece bütün bu işlemler uygulansa bile, güvenlik sınırı hala 10 G'den daha az bir değerde kalmaktadır.

Doğrusal Hızlandırıcı Kuvvetlerin Vücuda Etkileri

Uzay Yolculuğunda Hızlandırıcı Kuvvetler. Uçaklardan farklı olarak uzay araçları ani dönüşler yapamazlar. Bu nedenle, uzay aracı anormal dönüşler yapmadıkça merkezkaç hızlandırıcı kuvvetler önemsiz kalır. Diğer yandan, uzaya fırlatma sırasında hızlanma, iniş sırasında da yavaşlama, biri pozitif diğeri negatif olmak üzere çok önemli *doğrusal ivme* yaratır.

Şekil 43-4 üç aşamalı bir uzay aracının fırlatılması sırasında gelişen tipik hızlanma grafiğini gösteriyor. Birinci ateşleme 9 G, ikincisi de 8 G kadar hızlanma yaratır. Ayakta dik pozisyonda insan vücudu bu kadar hızlanmaya dayanmaz, fakat yarı yatar durumda, hızlanma eksenine yatay pozisyonda iken, *akselerasyon güçlerinin* birkaç dakika devam etmesine karşın kolaylıkla dayanılabilir. Bu nedenle astronotlar için yatar koltukların kullanıldığını görüyoruz.

Uzay aracının yeniden atmosfere girdiği yavaşlama sırasında da problemler görülür. Şahıs uzay yolculuğunda 1 Mach (ses hızı ve hızlı uçakların hızı) hızla yol alıyorsa 0,3 km'lik bir mesafede güvenle deselerasyon sağlarken, 100 Mach'lık bir hızda (gezegen-



ŞEKİL 43-4

Uzay aracının kalkışı sırasında akselerasyon kuvvetleri.

ler arası uzay uçuşlarında) güvenli bir yavaşlama için 16. 000 km'lik bir mesafe gerekir. Bu farkın nedeni yavaşlama sırasında açığa çıkan toplam enerjinin hızın *karesi* ile orantılı olması ve güvenlik mesafesini tek başına 10.000 kat artırmasıdır. Buna ek olarak insan, uzun süren deselerasyona, eğer deselerasyon periyodu uzun ise, kısa süreliye göre daha iyi dayanabilir. Bu nedenle yüksek hızın deselerasyonu, düşük hıza göre daha yavaş tamamlanmalıdır.

Paraşütle Atlamada Deselerasyon Kuvvetleri. Bir havacı uçaktan paraşütle atladığı zaman, başlangıçta düşüş hızı saniyede 0 m'dir. Fakat yerçekiminin hızlanma kuvvetiyle birinci saniyede düşme hızı 9,6 m/sn (hava direnci yoksa), ikinci saniyede 19,2 m/sn olmak üzere giderek artar. Düşüş hızı arttıkça düşüşü yavaşlatan hava direnci de artar. Sonunda hava direncinin deselerasyon gücü, yerçekiminin akselerasyon gücü ile tam denge haline gelir. Yaklaşık 12 saniye sonra (yeryüzüne yakın, hava yoğunluğunun en büyük olduğu yerde) şahıs 175-190 km/saat (52 m/sn) terminal hızla düşüyor olacaktır. Eğer paraşütçü paraşüt açılmadan terminal hıza ulaşırsa "açılma şoku yükü" denen, yaklaşık 600 kg'lık bir kuvvet paraşüte uygulanmış olur.

Normal büyüklükte bir paraşüt, paraşütçünün düşüşünü terminal hızın yaklaşık 1/9 değerine düşürür. Başka bir deyişle yere iniş hızı 6 m/san olur, ve yere çarpma hızı paraşütsüz inişin 1/81'i kadardır. Bu durumda bile eğer paraşütçü iniş için özel bir eğitim almamışsa, çarpma kuvveti vücutta önemli hasar yapmaya yeterli olacaktır. Gerçekte yere çarpma hızı 2 metrelik bir yükseklikten düşme sırasında gelişen kuvvete eşittir. Eğer paraşütçü önceden uyarılmamışsa, ayaklarını bükmeden yere çarparken vücudun iskelet ekseni boyunca gelişen büyük hızlanma kuvvetleri pelvis, vertebra ya da bacaklarda kırıklara neden olur. Bundan dolayı eğitimli paraşütçüler dizlerini bükerek, fakat kasları gerilmiş durumda çarpma şokunu karşılarlar.

Kapalı Uzay Aracında "Yapay İklim"

Dış uzayda atmosfer bulunmadığından, uzay aracında atmosfer ve iklim koşulları yapay olarak sağlanmalıdır. En önemlisi, boğulmayı önlemek için oksijen konsantrasyonu yeteri kadar yüksek ve karbon dioksit konsantrasyonu yeteri kadar düşük olmalıdır. Daha önceleri bazı uzay araçlarında saf oksijen içeren 260 mm Hg basınçta atmosfer kullanılmıştır. Fakat modern uzay mekiklerinde total basıncı 760 mm Hg olan ve yaklaşık normal hava gibi oksijenin dört katı nitrojenden oluşan gaz karışımları kullanılmaktadır. Karışımda nitrojenin bulunması yangın ve patlama olasılığını büyük ölçüde azaltır. Nitrojen aynı zamanda, akciğerde lokal atelektazi odaklarının gelişmesini de engeller. Oysa saf oksijen solumada, oksijenin çabuk absorbe olmasıyla küçük bronşiyoller müköz tıkaçlarla geçici olarak bloke olmaktadır.

Birkaç aydan fazla süren uzay uçuşları için yeterli miktarda oksijen ile karbon dioksidi absorbe edecek maddeleri taşımak pratik değildir. Bu nedenle tekrar kullanımı sağlayan tekniklerin geliştirilmesi uygun görülmüştür. Tekrar kullanma işlemlerinden bazıları saf fiziksel işlemlerdir; oksijen oluşturmak için suyun elektrolizi gibi. Diğer yöntemler, büyük klorofil depoları nedeniyle yosunları kullanarak fotosentez yoluyla besin maddesi oluşturarak, aynı zamanda karbon dioksitten oksijen elde etmek gibi biyolojik yöntemlere dayanır. Tekrar kullanım için tamamen tatminkar bir sisteme henüz ulaşılamamıştır.

Uzayda Ağırlıksızlık

Bir gezegenin etrafındaki yörüngede ya da fırlatılmamış bir uzay aracında bulunan insan, *ağırlıksızlık* duyusunu hisseder. Ağırlıksızlık, bazen "*mikroyerçekimi*" de denen G kuvvetinin 0'a yakın olduğu bir durumdur. Bu, kişinin aracın tabanına, yanlarına ya da tavanına çekilmeyip aracın içinde basitçe yüzmesi demektir. Bu olay şahsa etkili yerçekimi kuvvetlerinin eksikliğinden ileri gelmez, çünkü nerede olursa olsun yerçekimi hala aktiftir. Ancak yerçekimi hem uzay aracı hem de kişi üzerinde etki eden yörüngenin merkezkaç gücü ile dengededir.

Böylece, hem uzay aracı hem de içindeki şahıs aynı hızlanma gücü ile aynı yönde çekilmektedir. Bu nedenle şahıs uzay aracının herhangi bir duvarına doğru çekilmez.

Ağırlıksızlığın (Mikrogravite) Fizyolojik Problemleri. Ağırlıksızlığın çok uzun sürmediği durumlarda oluşan fizyolojik problemler tam olarak kanıtlanmamıştır. Problemlerin çoğu ağırsızlığın üç etkisiyle ilişkili görülmektedir. Bunlar (1) yolculuğun ilk birkaç gününde hareket hastalığı, (2) hidrostatik basınç yaratan yerçekiminin eksikliğinde sıvıların yer değiştirmesi, (3) yerçekimine karşı koyan kas kasılmalarının eksikliği nedeniyle fiziksel aktivitenin azalmasıdır.

Uzay yolculuğunun ilk 2-5 gününde astronotların %50 kadarında, bulantı, bazen kusma ile seyreden hareket hastalığı görülür. Bu, belki de alışılmıştan farklı hareket sinyallerinin beynin denge merkezlerine ulaşması, fakat yer çekimi ile ilgili sinyallerin olmayışı ile ortaya çıkar.

Uzun süre uzayda kalmanın gözlenen etkileri şöyle sıralanabilir; (1) kan hacminin azalması, (2) eritrosit kütlesinde azalma, (3) kas gücü ve çalışma kapasitesinde azalma, (4) maksimum kalp debisinin azalması, (5) kemik kütlesinin ve kemiklerden kalsiyum ve fosfatın kaybı. Bu etkilerin büyük bölümü uzun bir süre yatakta kalan hastalarda da görülür. Bu nedenle uzun süreli uzay laboratuvar süreçlerinde geniş egzersiz programları uygulanmaya başlandı.

Daha önceki yıllarda gerçekleşen ve etkili bir egzersiz programı içermeyen uzay laboratuvar çalışmalarında, astronotların dünyaya döndükten sonraki ilk birkaç gün çalışma kapasiteleri ağır şekilde azalmaktaydı. Aynı zamanda belki arteryel basınç kontrol mekanizmalarının azalmış yanıtları sonucu kan hacminin düşmesi nedeniyle, ilk birkaç gün ayakta durma sırasında bayılma eğilimi (bu daha sonra da belli oranda devam eden bir belirtidir) görülüyordu.

Ağırlıksızlığa Uzun Süre Maruz Kalma Sırasında Kardiyovasküler, Kas ve Kemik Kondisyonunda Azalma. Çok uzun süreli uzay uçuşlarındaki mikroyerçekimine maruz kalma esnasında, güçlü egzersiz programı uygulanmasına rağmen kalp damar sistemi, iskelet kasları ve kemiklerde giderek artan işlev kayıpları ortaya çıkar. Birkaç ay süren uzay uçuşlarında astronotlar üzerindeki çalışmalar, egzersize devam etmelerine rağmen, her ay kemik ağırlıklarının %1'inden fazlasını kaybettiklerini göstermiştir. Mikroyerçekimine uzun süre maruz kalma sırasında, kalp ve iskelet kası atrofisi de ortaya çıkar.

En ciddi etkiler, düşük iş kapasitesi, kan hacminde azalma, baroreseptör reflekslerde zayıflama ve ortostatik toleransta azalmayı kapsayan kardiyovasküler problemlerdir. Bu değişiklikler, astronotların dünyadaki tam yerçekimine dönmelerinden sonraki normal günlük aktivite performanslarını sınırlamaktadır. Dört ila altı aylık uzay uçuşundan dönen astronotlar kemik kırılmalarına karşı hassastırlar ve kalp, kas ve kemik fonksiyonlarının normal sağlıklı durumlarına dönebilmesi için birkaç haftaya ihtiyaç vardır. Mars gibi diğer gezegenlerin araştırılabilmesi için gereken daha uzun süreli hazırlık uçuşlarında, özellikle acil inişlerde astronotların yere inmelerinden sonra, uzamış mikroyerçekiminin etkileri çok önemli tehlikelere neden olabilir. Bundan dolayı, karşı tedbirleri geliştirmek için egzersizin yanında dikkate değer araştırma yöntemlerinin geliştirilmesi bu değişiklikleri önleyebilir veya etkilerini azaltabilir. 2-3 G güç üretebilen, havacılık ve uzay araştırmalarında kullanılmak üzere insanlar için özel yapılmış kısa kollu santrifüjde oturan astronotların, merkezkaç hızlanmasına neden olan aralıklı (örnek, hergün 1 saat) yapay yerçekimi uygulanması, bu tür bir önlem alma çalışmasıdır.

Kaynaklar

Adams GR, Caiozzo VJ, Baldwin KM: Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models. J Appl Physiol 95:2185, 2003.

Alfrey CP, Udden MM, Leach-Huntoon C, et al: Control of red blood cell mass in spaceflight. J Appl Physiol 81:98, 1996.

Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. Lance 361:1967, 2003.

Convertino VA: Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures. J Gravit Physiol 9:1, 2002.

Eckberg DL: Bursting into space: alterations of sympathetic control by space travel. Acta Physiol Scand 177:299, 2003.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001.

Harm DL, Jennings RT, Meck JV, et al: Gender issues related to spaceflight: a NASA perspective. J Appl Physiol 91:2374, 2001.

Hochachka PW, Beatty CL, Burelle Y, et al: The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. News Physiol Sci 17:122, 2002.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? News Physiol Sci 18:55, 2003.

Hultgren HN: High-altitude pulmonary edema: current concepts.Annu Rev Med 47:267, 1996.

Rupert JL, Hochachka PW: Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes. J Exp Biol 204(Pt 18):3151, 2001.

Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight. Nutrition 18:849, 2002.

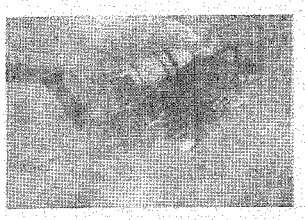
West JB: Climbing Mount Everest without oxygen. News Physiol Sci 1:25, 1986.

West JB: Man in space. News Physiol Sci 1:198, 1986.

West JB: High Life—History of High-Altitude Physiology and Medicine. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1998.

Zhang LF: Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? J Appl Physiol 91:2415, 2001.

Sualtı Dalış Fizyolojisi ve Diğer Hiperbarik Koşullar



İnsanlar deniz dibine daldığında çevrelerindeki basınç çok artar. Akciğerlerin kollabe olmaması için, hava da yüksek basınç altında verilmelidir. Bu da akciğerlerdeki kanı çok yüksek alveoler gaz basıncına maruz bırakır; bu duruma *hiperbarizm* denir. Belirli sınırların ötesinde, bu yüksek basınçlar vücut fizyolojisinde çok önemli değişikliklere neden olur ve ölümcül olabilirler

Deniz Derinliğinin Basınçla İlişkisi. On metre derinlikteki bir deniz suyu sütunu, tabanına yeryüzündeki atmosfer kadar bir basınç uygular. O halde okyanusun 10 m altındaki bir insan, bir atmosferi su yüzeyindeki havanın, ikinci atmosferi de suyun kendi ağırlığından olmak üzere 2 atmosferlik basınca rnaruz kalır. Yirmi metrede basınç 3 atmosferdir ve Şekil 44-1'deki tabloya uygun olarak bu artış devam eder.

Derinliğin Gazların Hacmi Üzerine Etkisi-Boyle Yasası. Derinliğin diğer bir önemli etkisi de gazların gittikçe daha küçük hacimlere sıkıştırılmasıdır. Şekil 44-1'in alt kısmı, deniz düzeyinde 1 litre hava içeren çan şeklinde bir kabı göstermektedir. Basıncın 2 atmosfer olduğu deniz altındaki 10 m'de hacim sadece yarım litreye sıkıştırılmış ve 8 atmosferde (70 m) 1/8 litreye sıkıştırılmıştır. Böylece sıkıştırılmış belli bir miktardaki gazın hacmi basınçla ters orantılıdır. Boyle yasası denilen bu fiziksel ilke dalışlarda çok önemlidir. Çünkü artan basınç akciğerler de dahil vücudun hava boşluklarını kollabe edebilir ve sıklıkla ciddi harabiyete neden olur.

Bu bölümde birçok kez geçen gerçek *hacim* ile deniz *düzeyindeki hacmi* birbirinden ayırmak gerekir. Örneğin, 90 m derinlikteki 1 litrelik bir gerçek hacimden bahsedersek; bu deniz düzeyinde 10 litre hacmindeki hava ile aynı *miktardadır.*

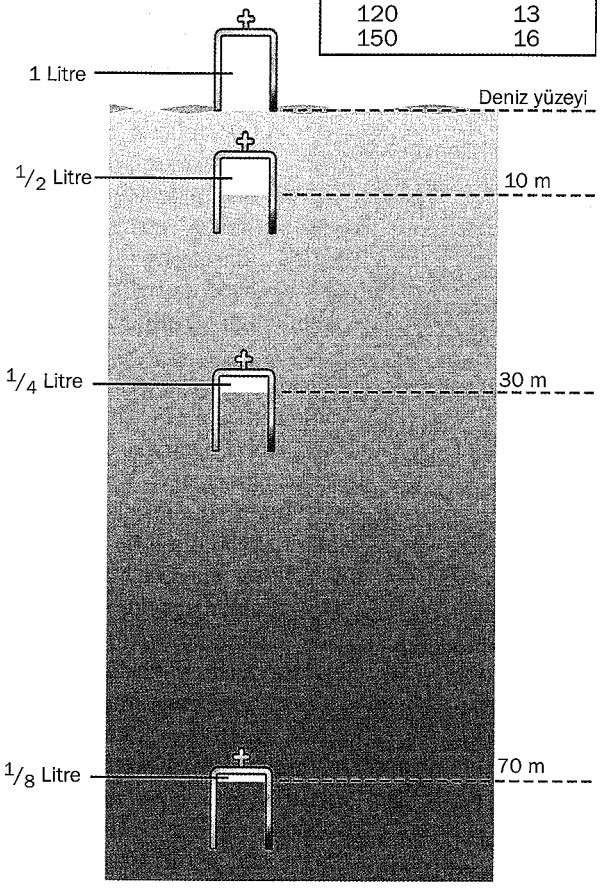
Gazların Yüksek Parsiyel Basınçların Vücuttaki Etkileri

Hava soluyan bir dalgıcın normal olarak maruz kaldığı gazlar *azot, oksijen* ve *karbon dioksittir* ve bunların herbiri yüksek basınçlarda zaman zaman ciddi fizyolojik etkilere neden olabilirler.

Yüksek Azot Basıncında Azot Narkozu

Havanın yaklaşık beşte dördü azottur. Deniz düzeyindeki basınçta azotun vücut işlevi üzerine önemli bir etkisi yoktur, fakat yüksek basınçlarda çeşitli derecelerde narkoza yol açabilir. Dalgıç deniz dibinde bir saat veya daha fazla kalır ve basınçlı hava solursa hafif narkozun ilk belirtisinin görüldüğü derinlik yaklaşık 40 metredir; bu düzeyde neşe belirtileri göstermeye ve ilgisinin çoğunu

Derinlik (m)	Atmosfer
Deniz düzeyi	1
10	2
20	3
30	4
40	5
50	6
60	7
90	10
120	13
150	16

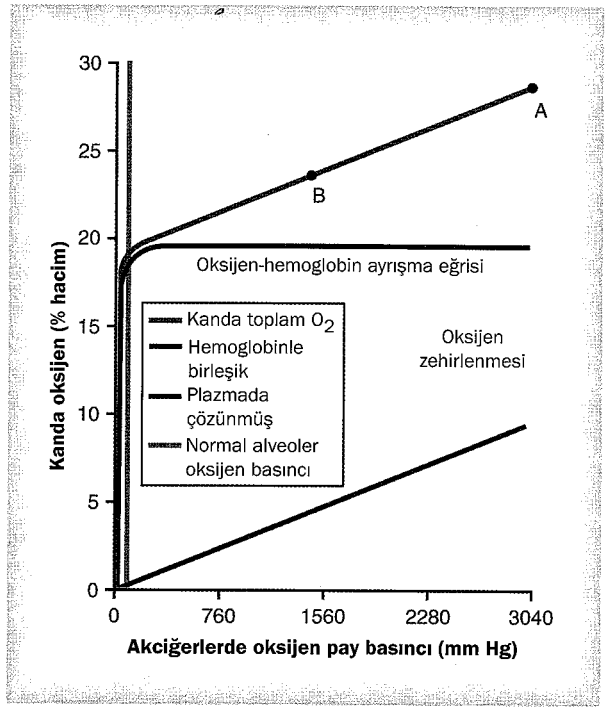


ŞEKİL 44-1

Deniz derinliğinin basınç (üstteki tablo) ve gaz hacimleri (altta) üzerine etkileri.

kaybetmeye başlar. 50-60 metrede uyuşukluk olur. Dalış yapanın 66-80 metrede gücü önemli ölçüde azalır ve sıklıkla gerek duyduğu işi yapmakta çok beceriksizdir. Seksen metreden daha derinde (8,5 atmosfer basıncı) uzun süre kalırsa azot narkozunun bir sonucu olarak genelde dalgıç iş yapamaz hale gelir.

Azot narkozu alkol zehirlenmesine benzer özelliklere sahiptir ve bu nedenle sıklıkla "derinlik sarhoşluğu" olarak tanımlanır. Narkotik etkinin mekanizmasının tüm gaz anestetiklerdeki ile aynı olduğuna inanılmaktadır. Yani, azot nöronların zarlarındaki yağlı maddelerde erir ve *fiziksel* etkisi ile zarlardan iyonik iletkenliği değiştirerek nöral uyarılmayı azaltır.



ŞEKİL 44-2

Çok yüksek PO_2'lerde plazmada çözünen ve hemoglobine bağlı olan oksijen miktarı.

Yüksek Basınçlarda Oksijen Toksisitesi

Aşırı Yüksek PO_2'nin Kanda Oksijen Taşınması Üzerine Etkisi. Kanda PO_2 100 mm Hg'nın üzerine çıktığı zaman kandaki suda çözünen oksijen miktarı önemli oranda artar. Bu, alveoler PO_2'nin 3000 mm Hg'yı aşıncaya kadar, Bölüm 40'da gösterilene benzeyen hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisiyle Şekil 44-2'de gösterilmektedir. Ayrıca şekilde en alttaki eğride her PO_2 düzeyinde *kan sıvısında çözünmüş oksijen hacmi de gösterilmiştir*. Görüldüğü gibi, alveoler PO_2'nin normal sınırları içinde (120 mm Hg altı) erimiş oksijen kandaki toplam oksijene göre hemen hemen yok gibidir, fakat basınç giderek binlerce milimetre cıvaya yükseldiğinde toplam oksijenin büyük bir kısmı hemoglobine bağlı olana ilaveten kanda suda erimiş olarak bulunur.

Yüksek Alveoler PO_2'nin Doku PO_2'si Üzerine Etkisi. Akciğerlerde PO_2'nin yaklaşık 3000 mm Hg (4 atmosfer basıncı) olduğunu farzedelim. Şekil 44-2'ye bakıldığında A noktasında gösterildiği gibi, kişi her 100 ml kandaki toplam oksijen miktarının yaklaşık yüzde 29 hacimde olduğunu anlar, bu demektir ki yüzde 20'lik hacim hemoglobinle bağlanmış ve yüzde 9 hacim de plazmada erimiştir. Bu kan doku kapillerlerinden geçerken dokular her 100 ml kandan yaklaşık 5 ml alarak normal oksijen miktarını kullanır ve doku kapillerlerini terk eden kanda oksijen miktarı hala, yüzde 24 hacimdedir (Şe-

kilde B noktası). Bu noktada PO_2 hala yaklaşık 1200 mm Hg'dır; bu, oksijenin normal değeri olan 40 mmHg yerine son derece yüksek basınçta dokulara verildiği anlamına gelir. Böylece bir kere PO_2 kritik düzeyin üzerine yükseldiğinde hemoglobin oksijen tampon mekanizması (Bölüm 60'ta tartışılmıştır) doku PO_2'sini artık normal güvenlik sınırları olan 20 ila 60 mm Hg arasında tutma yeteneğini gösteremez.

Akut Oksijen Zehirlenmesi. Çok yüksek alveoler oksijen basıncında oksijen solunduğunda oluşan aşırı derecede yüksek doku PO_2'si vücudun birçok dokusuna zararlı olabilir. Örneğin, 4 atmosferlik oksijen basıncında oksijen solumak (PO_2=3040 mm Hg) birçok insanda 30 ila 60 dakikada *beyin konvülziyonları* ve *onu izleyen koma görülür*. Konvülziyonlar çok defa bir ön işaret vermeden birden bire gelişir ve kolayca anlaşılabilir nedenlerden dolayı deniz altındaki dalgıçlarda ölümcül olabilirler.

Akut oksijen zehirlenmesinde karşılaşılan diğer belirtiler mide bulantısı, kas krampları, baş dönmesi, görme bozukluğu, iritabilite ve oryantasyon bozukluğunu içermektedir. Egzersiz oksijen toksisitesine karşı dalgıcın duyarlığını daha çok artırır ve istirahat halinde olan şahıstakine göre semptomların daha erken ve çok daha şiddetli olarak ortaya çıkmasına neden olur.

Sinir Sistemi Oksijen Toksisitesinin Nedeni Olarak Aşırı Hücreiçi Oksidasyon -"Okside Edici Serbest Radikaller". Moleküler oksijenin (O_2) diğer kimyasal bileşikleri oksitleme yeteneği çok azdır. Bunun yerine önce oksijenin "aktif" bir forma çevrilmesi gerekir. Birçok aktif oksijen formu vardır; bunlara *serbest oksijen radikalleri* denir. Bunların en önemlilerinden biri süperoksid serbest radikali (O_2^-), diğeri de hidrojen peroksit formundaki peroksit radikalidir. Doku PO_2'si 40 mm Hg normal değerinde bulunduğu zaman bile erimiş moleküler oksijenden sürekli olarak az miktarda okside edici serbest radikaller oluşur. Ama dokular bu serbest radikalleri hızla uzaklaştıran, özellikle *peroksidaz, katalaz* ve *süperoksit dismutazı* da içeren çeşitli enzimler taşırlar. Bu nedenle hemoglobin-oksijen tampon mekanizması uygun işlev yaptığı ve normal doku PO_2'sini koruduğu sürece okside edici serbest radikaller öyle hızlı uzaklaştırılırlar ki, dokularda ya çok az etkili olurlar ya da hiç etkili olmazlar.

Kritik alveoler PO_2 değerinin üzerinde (yaklaşık 2 atmosfer PO_2 üzerinde), hemoglobin oksijen tampon mekanizması yetersiz kalır ve o zaman doku PO_2'si yüzlerce ya da binlerce milimetre cıvaya yükselebilir. Bu yüksek oranlarda okside edici serbest radikaller onları uzaklaştıracak enzim sistemlerini yetersiz bırakır ve artık hücrelerde ciddi hasar ve hatta öldürücü etki gösterirler. Bu temel etkilerden biri hücrelerin bir çok zarsı yapılarının temel bileşenleri olan doymamış yağ asitlerini okside etmektir. Diğer bir etki de bazı hücresel enzimleri okside etmek ve böylece hücrenin metabolik sistemlerini ağır şekilde haraplamaktır. Sinir dokusu yüksek lipit içeriğinden dolayı özellikle duyarlıdır. Bu nedenle, akut oksijen toksisitesinin akut öldürücü etkilerinin çoğu beynin işlev bozukluğu ile ilgilidir.

Kronik Oksijen Zehirlenmesi Akciğer Yetmezliğine Neden Olur. İnsan, yukarıda belirtilen sinir sisteminin akut oksijen toksisitesi gelişmeden, ancak 1 atmosfer oksijen basıncına neredeyse sonsuza kadar maruz kalabilir. Bununla beraber 12 saat kadar 1 atmosfer oksijene maruz kaldıktan sonra, bronş ve alveol çeperinin harabiyetinin neden olduğu *solunum yolu konjesyonu, pulmoner ödem* ve *atelektazi* gelişmeye başlar. Diğer dokularda olmayan ve akciğerlerde görülen bu etkinin nedeni akciğer yüzeyinin yüksek oksijen basıncına doğrudan maruz kalmasıdır; buna karşılık, hemoglobin-oksijen tampon sistemi nedeniyle oksijen diğer vücut dokularına hemen hemen normal PO_2'de verilir.

Denizde Büyük Derinliklerde Karbon Dioksit Toksisitesi

Eğer başlığı uygun bir şekilde yapılmış ve çalışıyorsa dalgıcın karbon dioksit toksisitesinden ileri gelen herhangi bir sorunu olmaz, çünkü derinlik yalnız başına alveollerdeki karbon dioksit parsiyel basıncını artırmaz. Derinlik vücutta karbon dioksit oluşum hızını çoğaltmaz, dalgıç normal tidal hacimde solumaya devam ettiği sürece, karbon dioksidi oluştuğu kadar dışarı atmayı sürdüreceği için alveoler karbon dioksit parsiyel basıncının normal değerde kalacağı açıktır.

Bununla beraber, dalgıç başlığı ve farklı tip solunum aygıtları gibi, bazı tip dalgıç donanımlarında, karbon dioksit sıklıkla aygıtın ölü hava boşluklarında birikir ve dalgıç tarafından tekrar solunur. Alveoler karbon dioksit basıncı (PCO_2) yaklaşık 80 mm Hg'ya, yani normal alveollerdekinin iki katına çıkıncaya kadar dalgıç artan karbon dioksidi kompanse etmek için dakika solunum hacmini en çok 8-11 kat artırmak suretiyle bu birikimi kısmen veya tamamen tolere eder. Seksen mm Hg seviyesinin üzerinde durum dayanılmaz olur ve sonunda solunum merkezi PCO_2'nin negatif metabolik etkisinden dolayı uyarılma yerine depresyona uğrar. Dalgıcın solunumunda kompansasyon yerine azalma başlar. Buna ek olarak, Bölüm 42'de tartışıldığı gibi, dalgıçta şiddetli solunum asidozu gelişir ve farklı derecelerde uyuşukluk, narkoz ve sonuçta anestezi meydana gelir.

Yüksek Basınca Maruz Kalan Dalgıcın Dekompresyonu

Kişi uzun bir süre yüksek basınç altında hava solursa vücut sıvılarında eriyen azot miktarı çoğalır. Bunun nedeni şöyle açıklanabilir: Pulmoner kapillerlerden akan kan, solunan hava karışımındaki yüksek basınca kadar azotla satüre olur. Saatler sonra vücudun tüm dokularına, doku PN_2'nı artırmak hatta solunum gazındaki

PN_2'na eşit oluncaya kadar yükseltmek için yeterli azot taşınır.

Azot vücutta metabolize edilmediğinden akciğerlerdeki azot basıncı tekrar azalıncaya kadar tüm vücut dokularında erimiş durumda kalır. Bu durumda azot ters yöndeki solunum süreciyle atılır, fakat bu atım saatler sürer ve *"dekompresyon hastalığı"* denilen birçok problemin kaynağını oluşturur.

Çeşitli Derinliklerde Vücut Sıvılarında Eriyen Azot Hacmi. Deniz düzeyinde, tüm vücutta hemen hemen tam 1 litre azot erimiş haldedir. Bunun yarısından biraz azı vücut suyunda, yarıdan biraz fazlası da vücut yağında erimiş durumdadır. Bu doğrudur çünkü azot suya göre yağda beş kat daha fazla eriyebilir.

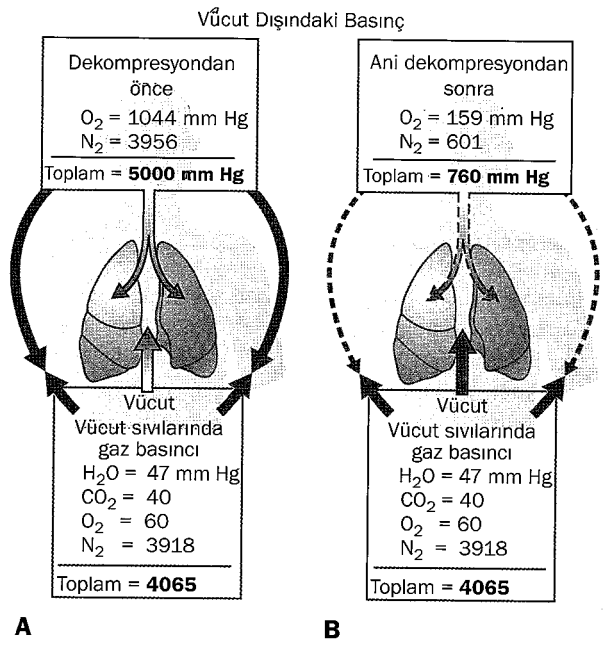
Dalgıç azotla satüre olduktan sonra, farklı derinliklerde vücutta eriyen *deniz-düzeyindeki azot hacmi* aşağıdaki gibidir:

Metre	Litre
0	1
10	2
30	4
60	7
90	10

Tüm vücut dokularındaki azot gaz basıncının alveollerdeki azot gaz basıncıyla dengeye gelmesi için saatler gerekir. Bunun nedeni şudur: Kan akımı ve azot difüzyonu hemen dengeyi sağlamaya yeterli hızda değildir. Vücut sıvılarında eriyen azot 1 saatten daha az bir sürede hemen tamamen dengeye gelir, fakat yağ dokusu azot transportuna beş kat daha fazla süreyle gerek duyar ve nisbeten zayıf bir kan donanımına sahip olduğu için ancak saatler sonra dengeye ulaşabilir. Bu nedenle eğer kişi sadece bir kaç dakika deniz dibinde kalırsa vücut sıvılarında ve dokularında fazla azot erimez, oysa derin düzeyde saatlerce kalırsa hem vücut sıvıları hem de dokular azotla neredeyse satüre olur.

Dekompresyon Hastalığı (Eş Anlamlıları: Vurgun, Basınçlı Hava Hastalığı, Caisson Hastalığı, Dalgıç Paralizisi, Disbarizm). Eğer bir dalgıç çok miktarda azotun vücudunda erimesi için yeterince uzun süre deniz dibinde kalır ve daha sonra aniden su yüzeyine dönerse, hücreiçi ya da hücredışı olmak üzere vücut sıvılarında önemli miktarda azot kabarcıkları oluşur ve bu kabarcıklar vücudun hemen herhangi bir bölgesinde oluşan kabarcıkların sayı ve çapına bağlı olarak küçük ya da ciddi hasarlara neden olur; buna *"dekompresyon hastalığı"* denir.

Kabarcık oluşumunu hazırlayan temel nedenler Şekil 44-3'te görülmektedir. Şekil 44-3*A* da, dalgıcın dokuları yaklaşık olarak dokulardaki normal nitrojen miktarının 6,5 katı olan yüksek *erimiş azot basıncıyla*



ŞEKİL 44-3

Vücudun içinde ve dışında gaz basınçları; (A) 5000 mm Hg'lık toplam basınçta hava solunduğunda vücudun yüksek gaz basıncı ile doymasını, (B) akciğer intra-alveoler basıncın aniden 5000 mm Hg'dan 760 mm Hg'lık normal basınca döndüğünde dokuda kabarcık oluşumundan sorumlu aşırı vücut içi basıncını göstermektedir.

(PN_2 = 3918 mm Hg) dengelenmiştir. Dalgıç deniz dibinde kaldığı sürece dıştan vücuduna uygulanan basınç (5000 mm Hg) gazları erimiş halde tutmaya yeterli olacak şekilde tüm vücut dokularına basınç yapar. Fakat dalgıç aniden deniz yüzeyi seviyesine yükselirse vücudun dış yüzeyine uygulanan basınç ancak 1 atmosfer (760 mm Hg) olur, buna karşılık vücut iç sıvılarındaki gaz basıncı su buharı, karbon dioksit, oksijen ve azot basınçlarının toplamı olarak 4065 mm Hg'dır ve bunun yaklaşık yüzde 97'si erimiş azottan kaynaklanır. Açıkça görüldüğü gibi bu toplam 4065 mm Hg'lık değer, vücudun dışındaki basınç olan 760 mm Hg'lık basınçtan çok daha yüksektir. Bu nedenle gazlar erimiş durumdan çıkabilir ve hem dokularda hem de kanda birçok küçük damarları tıkayacak şekilde hemen tamamı azottan oluşan kabarcıklar oluşturabilirler. Bazen gazlar kabarcık haline dönüşmeden önce "süper satüre" durumda erimiş halde saatlerce kalabildikleri için birkaç dakikadan birkaç saate kadar kabarcıklar oluşmayabilir.

Dekompresyon Hastalığının Semptomları "Düğüm". Dekompresyon hastalığı semptomlarının çoğu çeşitli dokulardaki kan damarlarının gaz kabarcıklarıyla tıkanması sonucu oluşur. İlk olarak, sadece en küçük damarlar çok küçük kabarcıklar tarafından tıkanır, fakat kabarcıklar birleştikleri için, gittikçe daha büyük damarlar

etkilenir. Sonuçta doku iskemisi ve bazen de doku ölümü görülür.

Dekompresyon hastalığı görülen insanların çoğundaki semptomlar bacak ve kolların eklem ve kaslarındaki ağrıdır ve dekompresyon hastalığı gelişenlerin yaklaşık yüzde 85-90'ını etkiler. Eklem ağrısı nedeniyle "düğüm" terimi bu durum için sıklıkla kullanılır.

Dekompresyon hastalığı gelişen bireylerin yüzde 5 ila 10'unda sinir sistemi semptomları görülür. Bunlar, yüzde 5'inde baş dönmesi, felç veya kollaps, yüzde 3'ünde ise bilinç kaybıdır. Felç geçici olabilir, fakat bazı durumlarda hasar kalıcıdır.

Son olarak, dekompresyon hastalığının oluştuğu şahısların yaklaşık yüzde 2'sinde çok sayıdaki mikro-kabarcıkların akciğer kapillerlerini tıkaması sonucu "boğulma" gelişir. Ciddi nefes darlığıyla kendini gösteren bu durum sıklıkla şiddetli pulmoner ödem ve bazen ölümle sonuçlanır.

Azotun Vücuttan Atılması; Dekompresyon Çizelgeleri. Dalgıç yüzeye yavaşça çıkarılırsa, erimiş azot genellikle dekompresyon hastalığını önlemeye yetecek bir hızla akciğerlerden ekspirasyonla atılabilir. Toplam azotun yaklaşık üçte ikisi 1 saat içinde, yaklaşık yüzde 90'ı da 6 saat içinde serbestlenir.

Amerika Birleşik Devletleri Deniz Kuvvetleri güvenli bir dekompresyon işlemi için özel dekompresyon çizelgesi hazırlamıştır. Öğrenciye dekompresyon süreci hakkında bir fikir vermek için belirtelim, hava soluyan ve 57 metre derinlikte 60 dakika kalmış olan bir dalgıç aşağıdaki programa göre dekomprese edilir.

15 m derinlikte 10 dakika
12 m derinlikte 17 dakika
9 m derinlikte 19 dakika
6 m derinlikte 50 dakika
3 m derinlikte 84 dakika

Böylece, derinde yalnızca 1 saatlik bir çalışma dönemi için toplam dekompresyon süresi yaklaşık 3 saattir.

Tank Dekompresyonu ve Dekompresyon Hastalığının Tedavisi. Profesyonel dalgıçların dekompresyonu için yaygın kullanılan diğer bir işlem de dalgıcı basınçlı tanka koymak ve daha sonra yukarda belirtilen çizelgeyi esas alarak basıncı normal atmosfer basıncına kadar dereceli bir şekilde düşürmektir.

Tankta dekompresyon, yüzeye çıktıktan dakikalar hatta saatler sonra bile dekompresyon hastalığı semptomları gelişen şahısların tedavisi için daha da önemlidir. Bu durumda, dalgıç derin bir düzeyde derhal rekomprese edilir. Daha sonra dekompresyon, her zaman kullanılan dekompresyon süresinin birkaç katı bir zaman içinde uygulanır.

"Satürasyon Dalışı" ve Derin Dalışlarda Helyum-Oksijen Karışımlarının Kullanılması. Dalgıçlar çok derin düzeylerde - 75 m ila 303 m arası - çalışmak zorunda kalırlarsa sıklıkla, çalışacakları ortamdakine yakın bir basınçta komprese kalacak şekilde günlerce veya haftalarca büyük bir tankta yaşarlar. Bu, vücut doku ve sıvılarını, daldıklarında maruz kalacakları gazlarla satüre duruma getirir. Daha sonra çalışmayı takiben aynı tanka döndüklerinde basınçta önemli değişiklikler olmaz ve böylece dekompresyon kabarcıkları oluşmaz.

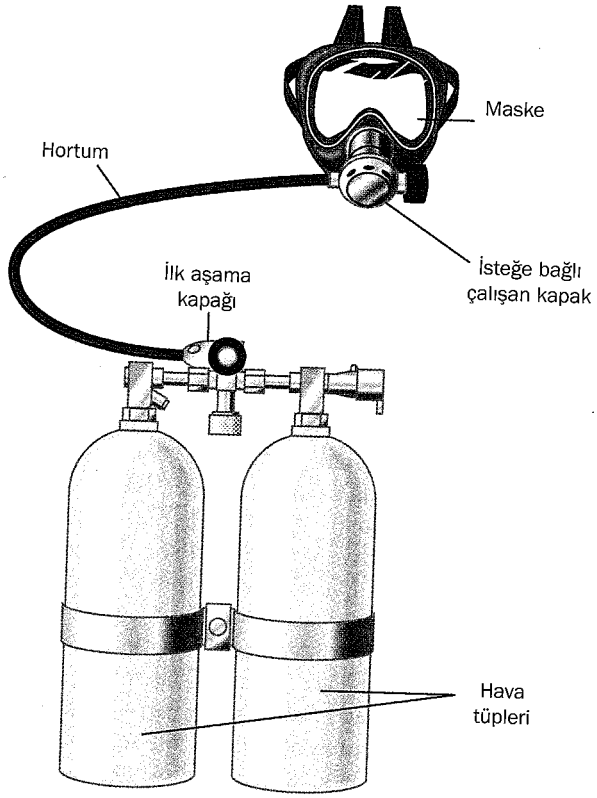
Çok derin dalışlarda, özellikle satürasyon dalışları esnasında genellikle gaz karışımında üç nedenden dolayı nitrojen yerine helyum kullanılır: (1) azotun ancak beşte biri kadar narkotik etkiye sahiptir; (2) helyumun ancak yarısı kadar vücut dokularında erir ve çözünen kısmı azottan birkaç kat daha hızlı bir şekilde doku dışına difüze olur, böylece dekompresyon hastalığı semptomlarını azaltır, ve (3) helyumun düşük yoğunluğu (azot yoğunluğunun yedide biri) solunuma karşı hava yolu direncini en az düzeyde tutar. Bu durum son derece önemlidir, çünkü yüksek derecede sıkışan azot öyle yoğunlaşır ki hava yolu direnci son derece artar, bazen soluk almak için yapılan dayanıklılık sınırını aşar.

Son olarak, çok derin dalışlarda gaz karışımındaki oksijen konsantrasyonunu azaltmak önemlidir, çünkü aksi durumda oksijen toksisitesi gelişir. Örneğin 210 metrelik (22 atmosfer basıncı) bir derinlikte yüzde 1'lik bir oksijen karışımı dalgıcın ihtiyaç duyduğu tüm oksijeni sağlayabilir, buna karşılık yüzde 21'lik oksijen karışımı (havadaki oran) 30 dakika kadar kısa bir süre içinde, nöbetlere neden olabilecek şekilde 4 atmosferden daha fazla bir PO_2'yi akciğerlere verir.

Scuba (Self-Contained Underwater Breathing Apparatus)-Suciğeri ile Dalış

1940'lardan önce hemen tüm dalışlar, dalgıca su yüzeyinden havanın pompalandığı bir hortuma bağlı dalgıç başlığı kullanılarak yapılırdı. Daha sonra 1943'te Jacques Cousteau adı *self-contained underwater breathing apparatus* olan ve herkes tarafından SCUBA olarak bilinen su ciğeri aygıtını geliştirdi. Tüm spor ve ticari dalışların yüzde 99'dan fazlasında kullanılan SCUBA aygıt tipi Şekil 44-4'te gösterilen *açık devre sistemidir* (*Open circuit demand system*). Bu sistem aşağıdaki kısımlardan oluşur: (1) komprese edilen hava veya diğer bazı gaz karışımlarını içeren bir veya daha fazla tank, (2) ilk aşamada tanktan gelen çok yüksek basıncı düşük bir basınç seviyesine getiren "indirgeyici" kapak, (3) havanın hafif bir negatif soluk basıncıyla akciğerlere girişine izin veren ve daha sonra hafif bir pozitif basınçla denize verilmesini sağlayan ("isteğe bağlı") inhalasyon ve ekspirasyon kapak kombinasyonu ve (4) küçük "ölü boşluğu" olan bir maske ve tüp sistemi.

İsteğe bağlı kapak sistemi aşağıdaki gibi çalışır: İlk aşamada indirgeyici kapak, tanktan gelen basıncı azaltır, böylece maskeye gelen hava sadece birkaç mm Hg'lık basınca sahip olup çevredeki su basıncından ha-



ŞEKİL 44-4

Açık-devre, isteğe bağımlı bir SCUBA aygıtı.

fifçe yüksektir. Gaz karışımı sürekli olarak maskeye akmaz. Bunun yerine, her inspirasyonla maske üzerindeki isteğe bağlı çalışan kapaktaki hafif negatif basınç bu kapağın diyaframını içeri doğru çeker ve bu otomatik olarak havanın hortumdan serbestlenerek maskeye ve akciğerlere girişini sağlar. Bu şekilde sadece inhalasyon için gerekli olan hava miktarı maskeye girer. Daha sonra ekspirasyonda hava tanka geri dönemez, bunun yerine ekspirasyon kapağı ile denize atılır.

Bu tip su ciğerinin kullanılmasında en büyük problem kişinin derinde kalma zamanının sınırlı olmasıdır; örneğin, 60 m derinlikte sadece bir kaç dakika kalmak mümkündür. Bunun nedeni, karbon dioksidin akciğerlerden temizlenmesi için tanktan çok daha fazla hava akımının gerekli olmasıdır-derinlik ne kadar artarsa dakikada gerekli olan hava akış *miktarı* o kadar çok olur, çünkü *hacimler* küçük ebatlara sıkıştırılmıştır.

Denizaltılarda Özel Fizyolojik Problemler

Denizaltıdan Kaçma. Aslında denizaltılarla ilgili, özellikle batık bir denizaltıdan kaçmak gerektiğinde rastlanan problemler, derin deniz dalışlarında rastlanan problemlerle aynıdır. Özel tipte herhangi bir aygıt kullanmaksızın 90 m kadar derinlikten kurtulmak mümkündür. B nunla beraber, teorik olarak uygun solunum aygıtı, öz likle helyum kullanıldığında 180 m ya da daha fazla d rinlikten kurtulmak mümkündür.

Kurtulmada en temel problemlerden biri hava emb lizminin önlenmesidir. Kişi yukarı çıkarken, akciğerle deki gazların genişlemesi ve bazen pulmoner bir dam rı yırtması gazların vasküler sisteme geçmesine ned olur ve dolaşımda hava embolisine yolaçar. Bu nedenl kişi yukarı çıkarken sürekli ekspirasyon yapmak iç özel bir efor göstermelidir.

Denizaltının İç Ortamında Sağlık Problemleri. Kaçış bir ya na bırakılırsa, denizaltı hekimliği, genellikle denizal ortamındaki tehlikeleri önlemek için birçok mühendis lik problemlerini ele alır. Birincisi, atom denizaltıların da radyasyon tehlikesi sorunu da vardır, fakat uygun ko runma ile deniz dibine dalan mürettebatın aldığı radyas yon miktarı deniz yüzeyinin üstünde kozmik ışınlardan alınan radyasyondan daha az bir düzeyde tutulur.

İkinci olarak, zehirli gazlar ara sıra denizaltı atmos ferine geçer ve derhal kontrol altında tutulmalıdır. Örneğin, denizaltı ile haftalarca derinde kalma sırasında mürettebat tarafından sigara içilmesi, eğer havadan uzaklaştırılmazsa, karbon monoksit zehirlenmesine neden olacak kadar karbon monoksit serbestlemesine yol açar. Bazen de soğutucu sistemlerdeki tüplerden sızan freon gazı toksisiteye yol açacak miktara ulaşabilir.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Yüksek oksijen basıncının (*hiperbarik oksijen*) yoğun okside edici özelliklerinin, birçok önemli klinik vakada değerli terapötik etkilere sahip olabileceği öğrenilmiştir. Bu nedenle, şimdi birçok tıp merkezinde hastaların içine konarak hiperbarik oksijenle tedavi edilebileceği büyük basınç tankları vardır. Oksijen genellikle 2-3 atmosferlik PO_2'lerde maske ya da intratrakeal tüple uygulanır. Bu sırada vücudun dışındaki normal hava da aynı yüksek basınçta tutulur.

Oksijen toksisitesinden sorumlu okside edici serbest radikallerin en azından bazı terapötik yarardan da sorumlu olduklarına inanılmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin özellikle yararlı olduğu bazı durumlar aşağıda belirtilmiştir.

Hiberbarik oksijenin en başarılı kullanımı olasılıkla *gazlı gangren* tedavisinde olmaktadır. Bu duruma neden olan bakteriler-clostridyum organizmaları-anaerobik koşullarda en iyi geliştikleri için, yaklaşık 70 mm Hg'dan daha büyük olan oksijen basınçlarında büyümeleri engellenir. Bu nedenle, dokuların hiperbarik oksijenasyonu sıklıkla enfeksiyon sürecini tamamen durdurur ve böylece, daha önce hemen hemen yüzde 100 öldürücü olan bir durum birçok vakada erken hiperbarik oksijen uygulamasıyla tedavi edilebilmektedir.

Hiperbarik oksjen tedavisinin kesin yararlı veya faydalı olabileceği diğer durumlar dekompresyon hastalığı,

arteryel gaz embolizmi, karbon monoksit zehirlenmesi, osteomiyelit ve miyokard infarktüsüdür.

Kaynaklar

Butler PJ: Diving beyond the limits. News Physiol Sci 16:222, 2001.

Kooyman GL, Ponganis PJ: The physiological basis of diving to depth: birds and mammals. Annu Rev Physiol 60:19, 1998.

Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 317:1140, 1998.

Neuman TS: Arterial gas embolism and decompression sickness. News Physiol Sci 17:77, 2002.

Nilsson GE: Surviving anoxia with the brain turned on. News Physiol Sci 16:217, 2001.

Russi EW: Diving and the risk of barotrauma. Thorax 53(Suppl 2):S20, 1998.

Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, et al: Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. Arch Surg 138:272, 2003.

Wang J, Li F, Calhoun JH, Mader JT: The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. J Postgrad Med 48:226, 2002

West JB, Fu Z, Gaeth AP, Short RV: Fetal lung development in the elephant reflects the adaptations required for snorkeling in adult life. Respir Physiol Neurobiol 138:325, 2003.

Sinir Sistemi: A. Genel İlkeler ve Duyu Fizyoloji

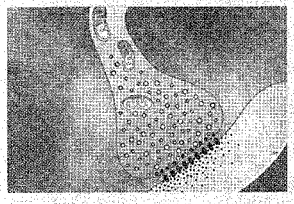
45. Sinir Sisteminin Organizasyonu, Sinapsların Temel İşlevleri ve "Aracı Maddeler"

46. Duysal Reseptörler, Bilginin İşlenmesinde Nöron Devreleri

47. Somatik Duyular: I. Genel Organizasyon; Dokunma ve Durum Duyuları

48. Somatik Duyular: II. Ağrı, Başağrısı ve Termal Duyular

Sinir Sisteminin Organizasyonu, Sinapsların Temel İşlevleri ve "Aracı Maddeler"



Sinir sistemi, gerçekleştirebildiği düşünce süreçleri ve kontrol eylemlerinin karmaşıklığı yönünden benzersizdir. Her dakika, farklı duyu organ ve duyu sinirlerinden milyonlarca bitlik bilgi alır ve daha sonra tüm bunları oluşacak bedensel yanıtları belirlemek için bütünleştirir.

Sinir sisteminin bu bölümdeki tartışmasına başlamadan önce, okuyucu zar potansiyeli ilkelerinin, sinirlerde sinyal iletiminin ve sinir-kas kavşağından sinyal aktarımının açıklandığı Bölüm 5 ve 7'yi gözden geçirmelidir.

Sinir Sisteminin Genel Taslağı

Merkezi Sinir Sistemi Nöronu: Temel Fonksiyonel Birim

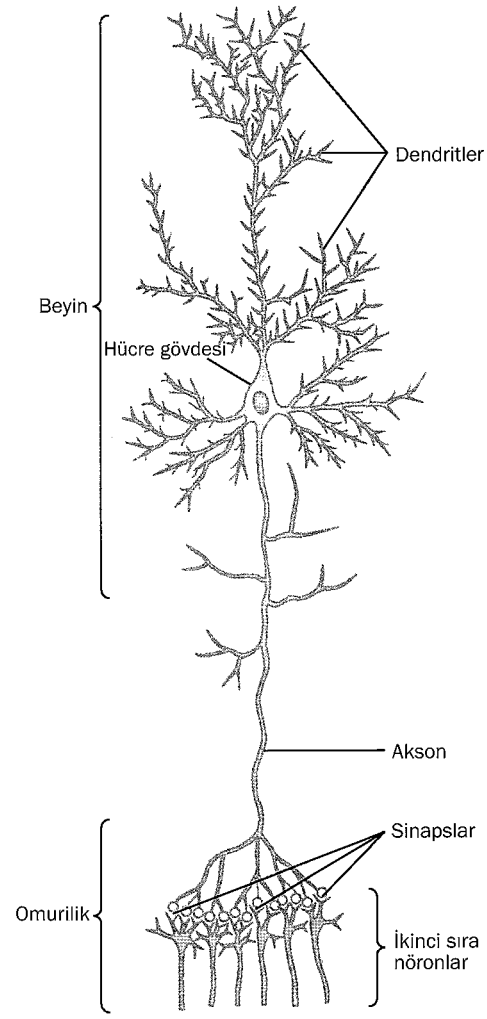
Merkezi sinir sistemi 100 milyardan fazla nöron içerir. Şekil 45-1, beynin motor korteksinde bulunan tipik bir nöronu göstermektedir. Gelen sinyaller, bu nörona, çoğu nöronal dentritlerde bulunan ama hücre gövdesi üzerinde de yer alan sinapslar aracılığıyla girer. Bir nöronda bu şekildeki girdi liflerinin sinaptik bağlantılarının sayısı, farklı nöron tipleri için, birkaç yüz ile 200.000 arasında değişir. Bunun tersine çıkış sinyali, nörondan ayrılan tek bir aksonu kullanır. Daha sonra bu akson sinir sisteminin diğer kısımlarına veya vücudun periferine uzanan pek çok dala ayrılır.

Çoğu sinapsın genel bir özelliği sinyali ileri doğru (önceki nöronun aksonundan sonraki nöronun hücre zarı üzerindeki dentritlerine) geçirmesidir. Bu özellik, özel sinirsel işlevlerin yapılması için, sinyali gereken yönde gitmeye zorlar.

Sinir Sisteminin Duysal Bölümü-Duysal Reseptörler

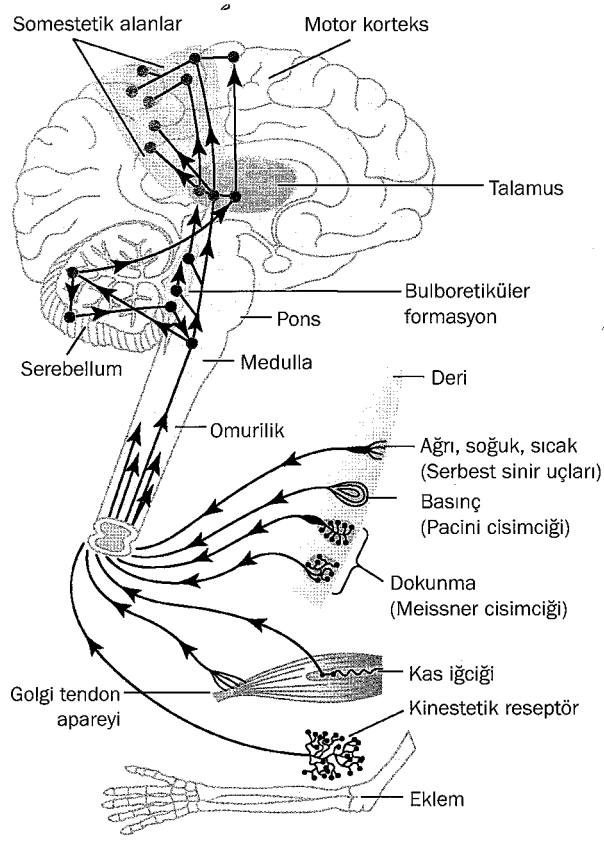
Sinir sisteminin pek çok aktivitesi gözdeki görme reseptörleri, kulaktaki işitme reseptörleri, vücudun yüzeyindeki dokunma reseptörleri veya diğer tip reseptörler gibi *duysal reseptörleri* uyaran duysal deneyimlerle başlar. Bu duysal deneyimler, ya beyinden kaynaklanan hızlı bir tepkiye yol açar ya da deneyimin anısı, gelecekte bedensel tepkiyi belirlemek üzere, dakikalar, haftalar hatta yıllarca beyinde saklanır.

Şekil 45-2 tüm vücut yüzeyindeki ve bazı derin yapılardaki reseptörlerden gelen duysal bilgiyi taşıyan duysal sistemin *somatik* kısmını göstermektedir. Bu bilgi merkezi sinir sistemine periferik sinirler aracılığıyla girer ve (1) omuriliğin tüm seviyeleri, (2) beynin medulla, pons ve mezensefalonundaki retiküler madde, (3) serebellum, (4) talamus ve (5) beyin korteksi alanlarına iletilir.



ŞEKİL 45-1

Beynin büyük bir nöronunun yapısı ve önemli işlevsel kısımları gösterilmiştir. (Guyton AC'den: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1987).



ŞEKİL 45-2

Sinir sisteminde somatik duysal yay.

Sinir Sisteminin Motor Bölümü–Uygulayıcılar

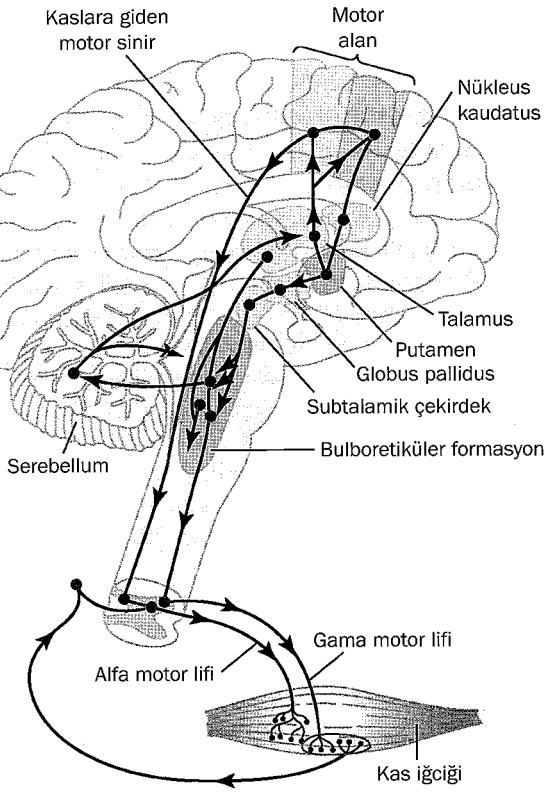
Sinir sisteminin sonuçta en önemli rolü değişik bedensel aktiviteleri kontrol etmektir. Bu, tüm vücuttaki uygun (1) iskelet kaslarının kasılması, (2) iç organlardaki düz kasların kasılması ve (3) vücudun pek çok kısmında bulunan iç salgı ve dış salgı bezlerinden aktif kimyasal maddelerin salgılanması ile gerçekleşir. Bu etkinliklere, bir bütün olarak, sinir sisteminin *motor işlevleri* denir ve sinir sinyallerinin emrettiği işlevleri yapan gerçek anatomik yapılar olan kaslar ve bezler *uygulayıcılar-efektörler* olarak bilinir.

Şekil 45-3, iskelet kası kasılmalarını kontrol eden "iskelet" *motor sinir yayını* göstermektedir. Bu yayda paralel çalışan diğer bir sistem düz kaslar, bezler ve diğer iç bedensel sistemleri kontrol eden *otonom sinir sistemidir*; bu sistem Bölüm 60'da ele alınacaktır.

Şekil 45-3'de iskelet kaslarının merkezi sinir sisteminin farklı düzeyleri tarafından kontrol edildiğine dikkat ediniz. Bunlar (1) omurilik, (2) medulla, pons ve mezensefalonun retiküler maddesi, (3) bazal gangliyonlar, (4) serebellum ve (5) motor kortekstir. Bu alanların herbiri motor kontrol üzerinde kendi özgül rolünü gerçekleştirir. Alt bölgeler daha çok duysal uyaranlara karşı oluşan otomatik ve anlık kas yanıtları ile, daha yukarıdaki bölgeler ise beynin düşünce süreçleri ile kontrol edilen önceden düşünülmüş karmaşık kas hareketleri ile ilgilidir.

Bilginin işlenmesi–Sinir Sisteminin Bütünleyici İşlevleri

Sinir sisteminin en önemli işlevlerinden biri, gelen bilgiyi *uygun* mental ve motor yanıtları oluşturacak bir biçimde işlemesidir. Beyin bütün duysal bilginin %99'dan fazlasını uygun bulmadığı veya önemli olmadığı için işlemez. Örneğin oturduğumuz zaman giysile-



ŞEKİL 45-3

Sinir sisteminin iskelet kası motor sinir yayı.

re değen vücut bölümlerinden ve uygulanan basınçtan haberdar olmayız. Benzer şekilde dikkatimiz sadece görme alanımızdaki belirli bir nesneye yönelir ve çevremizdeki gürültü bilinç altı düzeyde algılanır.

Ancak önemli duysal bilgi zihni uyardığı zaman, istenen yanıtları oluşturmak üzere derhal beynin uygun bütünleyici ve motor bölgelerine yönlendirilir. Bilginin bu şekilde yönlendirilmesi ve işlenmesine sinir sisteminin *bütünleyici işlevi* adı verilir. Bu işlev sayesinde, eğer birey elini sıcak bir sobaya değdirirse, el ani bir yanıtla sobadan uzaklaştırılır. Ve bu hareketi, tüm vücudu sobadan uzaklaştırmak ve belki de acı ile bağırmak gibi ilişkili yanıtlar izler.

Bilgi İşlenmesinde Sinapsların Rolü. Sinaps, bir nöronun diğerine bağlantı noktasıdır. Bu bölümde sinaptik işlevin ayrıntılarını daha sonra gözden geçireceğiz. Ancak, burada sinapsların sinirsel sinyalin sinir sistemindeki dağılımının yönünü belirlemesindeki önemine işaret ediyoruz. Bazı sinapslar sinyali bir nörondan diğerine kolayca geçirirken diğerlerinde sinyalin geçişi daha zordur. Buna ek olarak sinir sisteminin öteki alanlarından gelen *kolaylaştırıcı* ve *baskılayıcı* sinyaller sinapsları bazen iletiye açarak bazen ise kapatarak sinaptik geçişi kontrol edebilirler. Dahası bazı postsinaptik nöronlar çok sayıda çıkış sinyaline yanıt verirken, diğerleri sadece birkaç çıkış sinyaline yanıt verebilirler. Böylece sinapslar, sıklıklıkla zayıf sinyalleri durdurup güçlü sinyallerin geçmesine izin vererek ama bazen de zayıf sinyalleri yükselterek ve tüm bu sinyalleri tek bir yön yerine birden çok yöne yönlendirerek seçici bir işlevi yerine getirirler.

Bilginin Saklanması–Bellek

En önemli duysal bilginin bile ancak küçük bir kısmı anlık motor yanıt oluşturur. Geri kalanın büyük bir kısmı motor aktivitenin gelecekteki kontrolü ve düşünme süreçlerinde kullanımı için depolanır. Depolamanın çoğu *beyin korteksinde* olur, ancak beynin taban bölgeleri ve omurilik bile az miktarda bilgiyi saklayabilir.

Bilginin saklanma sürecine *bellek* denir ve bu da sinapsların bir işlevidir. Böylece belirli tip sinyal her seferinde bir sinaps dizisinden geçer ve bu sinapslar aynı tip sinyali bir dahaki seferde daha kolay iletme yeteneği kazanırlar. Bu sürece *kolaylaştırma* adı verilir. Duysal sinyaller sinapslardan birçok kez geçtikten sonra, sinapslardaki iletim öylesine kolaylaşır ki, duyusal girdi olmadığı zaman bile, bizzat beynin kendi oluşturduğu sinyaller aynı sinaps dizisi aracılığıyla impuls iletimine neden olabilir. Bu, her ne kadar duyuların anılarının algılanması ise de, kişinin orijinal duyusal deneyimi algılamasına yol açar.

Bellek sürecinde oluşan uzun süreli kolaylaştırmanın kesin mekanizması hakkında bilinenler azdır, ancak bu konuda bilinenleri ve duyusal hafıza sürecinin diğer ayrıntılarını Bölüm 57'de gözden geçireceğiz.

Anılar bir kez sinir sistemine depo edilirse, beynin işleme süreçlerinin bir parçası haline gelirler. Beynin düşünme süreci, yeni duysal deneyimi, depolanan bilgiyle karşılaştırır; böylece depolanan bilgi gelecekte kullanılmak üzere önemli yeni duysal bilginin seçilmesine ve uygun depo alanlarına yönlendirilmesine ya da anlık bedensel bir yanıtı oluşturmak üzere motor alanlara gönderilmesine yardımcı olur.

Merkezi Sinir Sisteminin Başlıca Düzeyleri

İnsan sinir sistemi evrimsel gelişiminin her bir basamağından kalıtımsal olarak aktarılmış özgül işlevsel yeteneklere sahiptir. Bu mirasın sonucu olarak, merkezi sinir sisteminin üç düzeyi, yani (1) *omurilik düzeyi*, (2) *alt beyin veya subkortikal düzey* ve (3) *üst beyin* veya *kortikal düzey*, özgül işlevsel özelliklere sahiptir.

Omurilik Düzeyi

Omuriliğin sıklıkla sadece sinyalleri vücut çevresinden beyne veya ters yönde yani beyinden vücut bölgelerine ilettiğini düşünürüz. Bu gerçek olmaktan oldukça uzaktır. Omurilik boyun bölgesinden kesilmiş olsa bile birçok organize omurilik işlevi devam eder. Örneğin omurilikteki nöron devreleri (1) yürüme hareketlerine, (2) vücut bölümlerinin ağrılı uyarandan uzaklaştırılmasını sağlayan reflekslere, (3) yer çekimine karşı vücudu desteklemek üzere bacakları sertleştiren reflekslere ve (4) lokal kan damarlarını, mide-barsak hareketlerini veya idrar atılmasını kontrol eden reflekslere neden olabilirler. Aslında sinir sisteminin üst seviyeleri sinyallerini dolaysız olarak vücudun periferine göndermez, sinyalleri omurilikteki kontrol merkezlerine göndererek onlara işlevlerini yerine getirmelerini "emreder".

Alt Beyin veya Subkortikal Düzey

Bilinç dışı gerçekleşen aktivitelerin hepsi olmasa da çoğu beynin alt beyin alanlarında yani medulla, pons, mesensefalon, hipotalamus, talamus, serebellum ve bazal gangliyonlarda kontrol edilir. Örneğin arteryel basınç ve solunumun bu şekildeki kontrolü başlıca medulla ve ponsta gerçekleşir. Dengenin kontrolü serebellumun filogenetik olarak eski bölgeleri ile medulla, pons ve mezensefalondaki retiküler maddenin ortak bir işlevidir. Besinin tadına yanıt olarak oluşan yalama ve tükürük salgılama gibi beslenme refleksleri medulla, pons, mezensefalon, amigdala ve hipotalamustaki alanlar tarafından kontrol edilir. Ve öfke, heyecan, seksüel yanıtlar, ağrı tepkileri ve zevk alma tepkisi gibi duygusal kalıplar, serebral korteksin çoğu hasarlandıktan sonra bile oluşabilir.

Üst Beyin veya Kortikal Düzey

Omurilik ve alt beyin seviyesinde gerçekleşen pek çok sinir sistemi işlevinin açıklanmasından sonra beyin korteksinin yapması için geriye ne kaldığı sorusu akla gelebilir. Bunun yanıtı karmaşıktır, ancak bu yanıtı vermeye serebral korteksin oldukça büyük bir bellek deposu olduğu gerçeği ile başlanabilir. Korteks asla yalnız çalışmaz, daima sinir sisteminin daha alt seviyeleri ile ilişki içindedir.

Korteks olmadan, daha alt beyin düzeylerinin işlevleri sıklıkla tam ve doğru olarak yerine gelmez. Geniş kortikal bilgi deposu bu işlevleri amaca uygun, tam ve doğru uygulamalara çevirir.

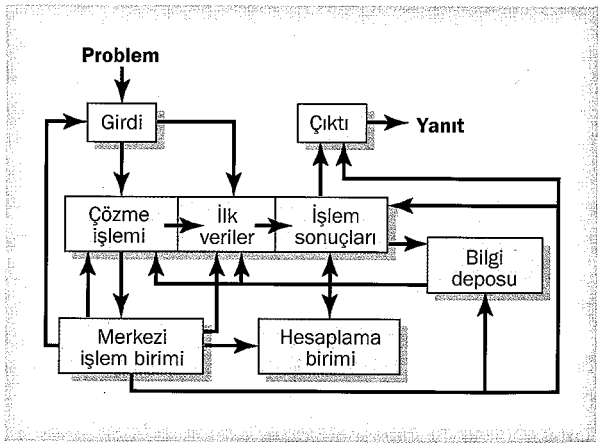
Sonuç olarak, serebral korteks düşünce süreçlerinin çoğu için gereklidir, ama bunu tek başına gerçekleştiremez. Aslında alt beyin merkezleri serebral korteksin *uyanıklığına* neden olur ve böylece onun bellek bankasını beynin düşünce işlevlerine açar. Sonuç olarak, sinir sisteminin her bir bölümü özgül işlevleri gerçekleştirir. Ama, depolanmış bilgi dünyasını zihnin kullanımına açan beyin korteksidir.

Sinir Sisteminin bir Bilgisayar ile Karşılaştırılması

Bilgisayarlar ilk kez geliştirildikleri zaman, kısa sürede bu makinelerin sinir sistemi ile ortak pek çok özelliğe sahip olduğu görüldü. İlk olarak bütün bilgisayarlar sinir sisteminin duysal bölümüne karşılık gelen bir girdi devresine ve sinir sisteminin motor bölümüne karşılık gelen bir çıktı devresine sahiptir.

Basit bilgisayarlarda çıkış sinyalleri, omuriliğin basit refleklerine benzer bir şekilde, giriş sinyalleri ile kontrol edilir. Daha karmaşık bilgisayarlarda, çıkış sinyali hem giriş sinyalleri ile hem de bilgisayar hafızasında depolanmış olan bilgi ile belirlenir. Bu durum, daha karmaşık reflekslere ve sinir sistemimizin üst seviyelerindeki bilgi işleme süreçlerine benzerdir. Ayrıca bilgisayarlar daha karmaşık sistemler haline geldikçe, bütün işlemlerin sırasını belirleyecek *merkezi işleme birimi* denen birimin sisteme eklenmesi gerekli hale gelmiştir. Bu ünite beynimizde işleyen ve dikkatimizi önce bir düşünce, duygu ya da motor aktiviteye sonra da diğerine yönelterek bir seri karmaşık düşünce veya hareketi gerçekleştiren kontrol mekanizmalarının bir benzeridir.

Şekil 45-4 bir bilgisayarın basitleştirilmiş şemasını göstermektedir. Bu şemanın kısaca incelenmesi bile onun sinir sistemi ile olan benzerliğini ortaya koyar. Genel amaçlı bir bilgisayarın temel bileşenlerinin insan sinir sistemine benzer olması, beynin basitçe sürekli olarak duysal bilgiyi toplayan ve bu bilgiyi, depolanmış bilgiyle birlikte, günlük bedensel aktivitenin akışını hesaplamak için kullanan bir bilgisayar olduğunu göstermektedir.



ŞEKİL 45-4

Çok amaçlı elektronik bilgisayarın şeması, temel öğeleri ve birbirleriyle ilişkilerini göstermektedir.

Merkezi Sinir Sistemi Sinapsları

Her tıp öğrencisi, bilginin merkezi sinir sisteminde nöron dizileri boyunca birinden diğerine aktarılan ve basitçe "sinir impulsu" olarak adlandırılan sinir aksiyon potansiyelleri şekline iletildiğini bilir. Buna ek olarak her impuls bir nörondan diğerine geçerken (1) duraklatılabilir, (2) yineleyen impulslara dönüştürülebilir veya (3) ardıl nöronlarda oldukça karmaşık impuls desenlerini oluşturmak üzere diğer nöronlardan gelen impulslarla bütünleştirilebilir. Bütün bu işlevler *nöronların sinaptik işlevleri* olarak sınıflandırılabilir.

Sinaps Tipleri–Kimyasal ve Elektriksel Sinapslar

Başlıca iki tip sinaps bulunmaktadır. Bunlar (1) *kimyasal sinaps* ve (2) *elektriksel sinapslardır.*

Merkezi sinir sisteminde sinyal iletimi için kullanılan sinapsların hemen tümü *kimyasal sinapslardır.* Bu tür sinapslarda ilk nöron sinir son ucundan sinaptik aralığa *nörotransmiter* (veya sıklıkla *aracı madde*) denen bir kimyasal madde salgılar ve bu aracı madde sonraki nöronun zarında bulunan bir protein reseptöre tutunarak bu nöronu uyarır, baskılar veya bu nöronun diğer yollardan gelen uyarılara duyarlılığını değiştirir. Günümüze kadar 40'dan fazla önemli aracı madde (transmiter) bulunmuştur. Bunlardan en iyi bilinenlerinden bazıları asetilkolin, norepinefrin, epinefrin, histamin, gama-aminobütirik asid (GABA), serotonin ve glutamattır.

Kimyasal sinapların tersine *elektriksel sinapslar*, elektrik akımını bir hücreden diğerine dolaysız olarak aktaran açık kanallardır. Bunların çoğu yarık bağlantılar denen ve bir hücrenin iç ortamından diğerinin iç ortamına serbest iyon hareketine izin veren küçük tübüler protein yapılardır. Bu bağlantılar Bölüm 4'de gözden geçirilmişti. Merkezi sinir sisteminde yarık bağlantıların sadece birkaç örneği bulunur. Bununla birlikte aksiyon potansiyellerinin bir düz kas hücresinden komşusu düz kas hücresine (Bölüm 8) ve bir kalp kası hücresinden komşusu kalp kası hücresine iletimi (Bölüm 10) yarık bağlantılar veya diğer benzer bağlantılar yolu ile olur.

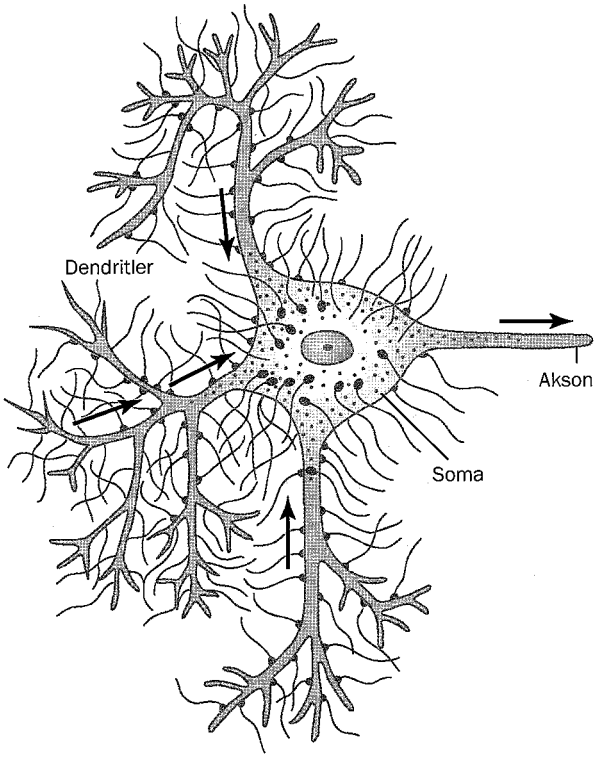
Kimyasal Sinapslarda "Tek Yönlü" ileti. Kimyasal sinapslar, onları sinir sisteminin büyük kısmında sinyal iletimde cazip kılan oldukça önemli bir özelliğe sahiplerdir. Bu sinapslar sinyali daima tek yönde, yani *presinaptik nöron* denen ve iletici maddeyi salgılayan nörondan *postsinaptik nöron* denen ve iletici maddenin etki ettiği nörona doğru iletirler. Bu, kimyasal sinapslardaki *tek yönlü ileti ilkesidir* ve sıklıkla her iki yönde de iletim yapabilen elektriksel sinapslardan oldukça farklıdır.

Tek yönlü ileti mekanizmasının önemi üzerinde bir an düşünelim. Bu, sinyallerin özel amaçlara yönlendirilmesine izin verir. Gerçekten, hem sinir sistemi içinde hem de periferik sinir sonlarında sinir sisteminin sayısız algılama, motor kontrol, bellek ve pek çok diğer işlevi yapmasına izin veren, sinyalin bu özelleşmiş iletimidir.

Sinapsların Fizyolojik Anatomisi

Şekil 45-5 omuriliğin ön boynuzundaki tipik bir *ön motor nöronu* gösteriyor. Bu nöron, nöron gövdesi, yani *soma*; somadan çıkan ve omurilikten çıkarak periferik sinir içine giren tek bir *akson* ve omurilikte 1mm kadar uzakta dallanan çok sayıda *dendrit* olmak üzere başlıca üç kısımdan oluşmaktadır.

Motor nöronun soması ve dendrit yüzeylerinde, sayısı 10.000 ile 200.000 arasında değişen ve *presinaptik sonlanma* adı verilen küçük düğümler vardır. Bu sonlanmaların yaklaşık %80-95'i dendrit yüzeylerinde, %5-20'si somada bulunur. Bu presinaptik sonlanmalar diğer



ŞEKİL 45-5

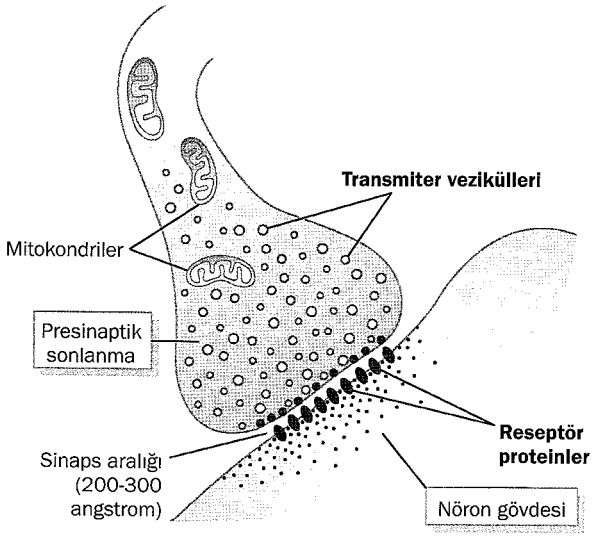
Tipik bir anteriyor motor nöronun soma ve dendritleri üzerinde presinaptik sonlanmalar gösterilmiştir. Tek aksona da dikkat ediniz.

nöronlardan kaynaklanan sinir liflerinin uçlarıdır. Presinaptik sonlanmaların bir kısmı *uyarıcıdır*, yani postsinaptik nöronu uyaran bir aracı madde salgılarlar. Diğer presinaptik sonlanmalar ise *baskılayıcıdır*, yani postsinaptik nöronu baskılayan bir aracı madde salgılarlar.

Beynin ve omuriliğin diğer bölümlerindeki nöronlar, ön motor nörondan (1) hücre somalarının büyüklüğü, (2) neredeyse 0'a yakın olandan birkaç cm'ye kadar değişen uzunlukları ile dendritlerin uzunluk, sayı ve büyüklüğü, (3) aksonun uzunluk ve büyüklüğü ve (4) birkaç tane ile 200.000 arasında değişen presinaptik sonlanma sayısı ile, farklıdır. Bu farklılıklar, sinir sisteminin farklı bölümlerindeki nöronların gelen sinaptik sinyallere farklı tepki vermelerini ve böylece pek çok farklı işlevleri yapmalarını sağlar.

Presinaptik Sonlanmalar. Elektron mikroskobik çalışmalar presinaptik sonlanmaların anatomik şekillerinin değiştiğini ama sıklıkla yuvarlak veya oval küçük yumrulara benzediklerini göstermektedir. Bu nedenle bunlara *sinaptik yumru, son-ayak, düğme* veya *terminal yumru* gibi isimler verilmektedir.

Şekil 45-6 bir postsinaptik nöronun zar yüzeyindeki tek bir presinaptik sonlanmadan oluşan bir sinapsın basit yapısını gösteriyor. *Presinaptik sonlanma*, 200-300 angstrom genişlikte bir sinaptik aralık ile postsinaptik nöron somasından ayrılmıştır. Presinaptik sonlanma sinapsın uyarıcı ve baskılayıcı işlevi açısından önemli olan iki iç yapıya sahiptir: *aracı vezikülleri* ve *mitokondriler*. Aracı veziküller, sinaptik aralığa salındıkları zaman postsinaptik nöronu uyaran (eğer zar uyarıcı reseptörleri içeriyorsa) veya *baskılayan* (eğer *zar baskılayıcı reseptörleri* içeriyorsa) aracı maddeyi bulundururlar. Mitokondriler ise yeni aracı maddelerin yapılması için gerekli enerjiyi sağlayacak olan adenozin trifosfatı (ATP) üretirler.



ŞEKİL 45-6

Sinapsın fizyolojik anatomisi.

Aksiyon potansiyeli presinaptik sonlanmaya ulaştığı zaman, presinaptik zarın depolarizasyonu az miktarda vezikülün yarığa boşalmasına neden olur. Salınan aracı madde postsinaptik zarın geçirgenlik özelliklerinde ani bir değişikliğe ve bunun sonucunda da nöronun reseptör özelliğine bağlı olarak postsinaptik nöronun uyarılmasına ya da baskılanmasına neden olur.

Aksiyon Potansiyelinin Presinaptik Sonlanmadan Aracı Madde Salınımına Yol Açan Mekanizma – Kalsiyum İyonlarının Rolü

Presinaptik sonlanmanın zarına *presinaptik zar* denir. Bu zar çok miktarda *voltaj-kapılı kalsiyum kanalına* sahiptir. Presinaptik zar depolarize olduğu zaman bu kalsiyum kanalları açılır ve kalsiyum iyonunun sonlanmanın içine akmasına izin verir. Sonlanmadan sinaptik yarığa salgılanan aracı maddenin miktarı giren kalsiyum iyonlarının sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Kalsiyum iyonlarının aracı madde salgılanmasına neden olma mekanizması, tam olarak bilinmiyorsa da aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleşir.

Kalsiyum iyonlarının, presinaptik sonlanmaya girdikleri zaman, presinaptik zarın iç yüzünde *serbestleme bölgeleri* denilen özel protein moleküllere bağlandıklarına inanılmaktadır. Bu bağlanma zar boyunca serbestleme bölgelerinin açılmasına neden olur ve böylece her bir aksiyon potansiyelinden sonra birkaç aracı madde vezikülünün içeriğini sinaptik yarığa boşaltmasına izin verilir. Aracı maddesi asetilkolin olan veziküllerin her birinde 2000 ile 10.000 arası molekül asetilkolin bulunur ve presinaptik sonlanmada birkaç yüzden, onbinden daha fazlasına kadar sayıda aksiyon potansiyelini iletmeye yetecek kadar vezikül vardır.

Postsinaptik Nöronda Aracı Maddenin Etkisi – "Reseptör Proteinler"in Rolü

Şekil 45-6'da da gösterildiği gibi postsinaptik nöron zarı çok miktarda *reseptör proteinleri* içerir. Bu reseptörlerin molekülleri iki önemli bileşen içerir: (1) zardan sinaptik yarığa doğru bir çıkıntı yapan ve presinaptik sonlanmadan gelen aracı maddeyi bağlayan *bağlama bileşeni* ve (2) postsinaptik nöronun içine doğru ve postsinaptik membranın tüm zarı boyunca yerleşen *iyonofor bileşeni*. İyonofor bileşeni ya (1) zardan özel bir tip iyonun geçmesine izin veren bir iyon kanalıdır veya iyon kanalı olmak yerine (2) hücre sitoplazmasına doğru uzanan ve postsinaptik nöron içinde bir veya daha fazla maddeyi aktive eden *"ikincil haberci" aktivatörüdür*. Daha sonra bu maddeler özel hücresel işlevleri arttırmak veya azaltmak üzere ikincil haberci görevi üstlenirler.

İyon Kanalları. Postsinaptik nöron zarındaki iyon kanalları genellikle iki tiptir: (1) Açık olduğu zaman sıklıkla sodyum iyonunun ama bazen de potasyum ve/veya kalsiyum iyonunun geçmesine izin veren *katyon kanalları* ve (2) başıca klorür iyonlarının ama ek olarak ve çok az miktarda diğer anyonların geçmesine izin veren *anyon kanalları.*

Sodyum iyonlarını ileten *katyon kanallarının* içi negatif yüklüdür. Bu yükler, kanal çapı hidrate sodyum iyonunun çapından daha büyük bir çapa ulaştığı zaman pozitif yüklü sodyum iyonlarını kanal içine doğru çeker. Ama aynı negatif yükler, *klorür iyonlarını ve diğer anyonları iter* ve *onların geçişini önler.*

Anyon kanallarına gelince, kanal çapı yeteri kadar genişlediğinde, klorür iyonları kanalın içinden ve karşı tarafa geçerler, ancak sodyum, potasyum ve kalsiyum katyonlarının, hidrate şekilleri çok büyük olduğundan bu kanallardan geçişleri engellenir.

Daha sonra göreceğimiz gibi, katyon kanalları açılıp pozitif yüklü sodyum iyonları hücreye girdikleri zaman bu iyonların pozitif elektriksel yükü o nöronun uyarılmasına neden olur. Bu nedenle katyon kanallarını açan aracı maddeler *uyarıcı aracı madde* olarak adlandırılır. Tersine anyon kanallarını açıp negatif elektriksel yüklerin hücre içine girmesini sağlayan ve o nöronu baskılayan aracı maddeler ise *inhibitör aracı maddeler* olarak isimlendirilir.

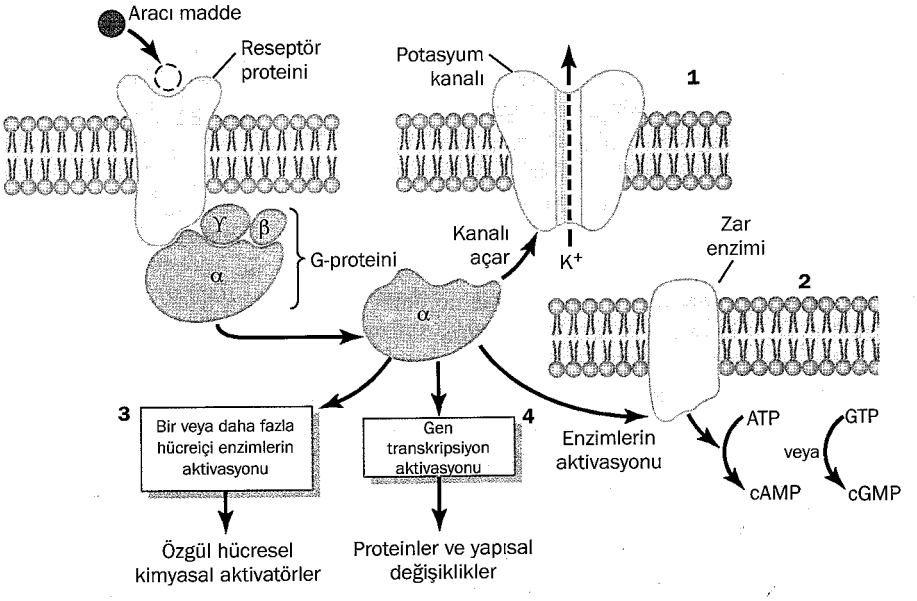
Bir aracı madde bir iyon kanalını aktive ettiği zaman, kanal genellikle milisaniyenin bir bölümü içerisinde açılır ve aracı madde artık ortamda bulunmadığı zaman da eş hızla kapanır. İyon kanallarının açılma ve kapanması postsinaptik nöronun çok hızlı kontrolü için bir yol sağlar.

Postsinaptik Nöronda "İkinci Haberci" Sistem. Belleğin işlenmesi gibi sinir sistemine ait pek çok süreç, salgılanan ilk aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra saniyelerden aylara kadar değişen süreler içinde gerçekleşen uzun süreli nöronal değişimlerin olmasını gerektirir. İyon kanalları, aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra milisaniyenin bölümleri içinde kapandıklarından bahsedilen uzun süreli postsinaptik nöronal değişmelerden sorumlu olamazlar. Bunun yerine postsinaptik nöronun içinde bulunan "ikinci haberci" denilen bir kimyasal sistemin aktivasyonu, çoğu kez, uzun süreli postsinaptik nöronal uyarılmaya veya baskılamaya neden olur ve bu olduğunda ikinci haberci, uzun süreli etkiler oluşturur.

İkinci haberci sistemlerinin birkaç tipi vardır. En çok bilinenlerden biri *G proteinleri* denen proteinleri kullanan tiptir. Şekil 45-7'nin üst sol köşesinde bir zar reseptör proteini görülmektedir. Bir G proteini bu reseptörün hücre içine doğru uzanan bölümüne tutunmuş durumdadır. G proteini üç unsurdan ibarettir: G proteininin aktivatör kısmı olan alfa (α) bölümü ve alfa bölümüne ve aynı zamanda hücre membranının, protein reseptöre komşu iç bölümüne bağlı olan beta (β) ve gama (γ) birimleri. Sinir impulsları ile aktive edildiğinde G proteininin alfa birimi beta ve gama bölümlerinden ayrılır ve serbestçe sitoplazma içerisinde hareket eder.

Sitoplazma içerisinde ayrışmış alfa bölümü nöronun özelliğine bağlı olarak bir veya birden fazla işleve neden olur. Şekil 45-7 olabilecek dört değişikliği göstermektedir. Bu değişiklikler aşağıda verilmiştir.

1. *Postsinaptik hücre zarı boyunca özel iyon kanallarının açılması.* Şeklin sağ üst köşesinde G proteinine yanıt olarak açılan bir potasyum kanalı görülmektedir. Bu kanal ikinci haberci sistemini kullanmayan ve doğrudan aktive olup hızla kapanan iyon kanallarının tersine uzun süre açık kalır.



ŞEKİL 45-7

Birinci nörondaki transmiter madde ile ikinci nöronun sitoplazmasına öncelikle G-protein serbestleyerek ikinci nöronun aktive edilmesini sağlayan "ikinci haberci" sistem. Şekilde G-proteinin birbirini izleyen dört olası etkisi gösterilmektedir. 1. İkinci nöronun zarındaki iyon kanallarının açılması, 2. nöronun membranındaki enzim sisteminin aktive edilmesi, 3. intraselüler enzim sisteminin aktive edilmesi; ve/veya 4. İkinci nöronda gen transkripsiyonunun oluşması.

2. *Nöronda siklik adenozin monofosfat (cAMP) veya siklik guanozin monofosfatın (cGMP) aktivasyonu.* cAMP veya cGMP, nörondaki çok özel metabolik yolakları aktive ederek nöronun uzun süreli uyarılabilirliğini değiştiren yapısal değişiklikler de dahil pek çok kimyasal sonucu başlatabilir.
3. *Bir veya daha fazla sayıda hücre içi enzimin aktivasyonu.* G proteini bir veya daha fazla hücre içi enzimi doğrudan aktive edebilir. Sonrasında bu enzimler hücrede pek çok özel kimyasal reaksiyondan birine neden olabilir.
4. *Gen transkripsiyonun aktivasyonu.* Gen traskripsiyonu (okunması), nöron içinde yeni proteinlerin oluşmasına ve böylece metabolik yolakların ve nöron yapısının değişmesine neden olabileceğinden, ikinci haberci sistem aktivasyonunun en önemli etkilerinden biridir. Gerçekten, özellikle uzun süreli bellek süreçlerinde uygun bir şekilde aktive edilmiş nöronlarda yapısal değişikliklerin oluştuğu iyi bilinmektedir.

İster G proteini tipi ister diğer tipler olsun, nörondaki ikinci haberci sistemin aktivasyonu, farklı nöron yolaklarının uzun süreli yanıt özelliklerini değiştirmede oldukça önemlidir. Bu konuya, sinir sisteminin bellek işlevini tartışacağımız zaman yeniden döneceğiz.

Postsinaptik Zarda Uyarıcı ve Baskılayıcı Reseptörler

Bazı postsinaptik reseptörler, aktive olduklarında, postsinaptik nöronun uyarılmasına diğerleri ise baskılanmasına neden olurlar. Uyarıcı reseptörlerin yanısıra baskılayıcı reseptörlerin de bulunmasının önemi, sinir sistemine, işlevlerinde kendini sınırlamaya izin veren bir ek boyut kazandırmaktır.

Uyarılma ya da baskılamaya neden olan farklı reseptörler tarafından kullanılan moleküler ve zara özgü mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır:

Uyarılma

1. *Çok miktarda pozitif elektriksel yükün postsinaptik hücre içine akmasına izin vermek üzere sodyum kanallarının açılması.* Bu akış, hücreiçi zar potansiyelini uyarılma için eşik değere doğru pozitif yönde yükseltir. Uyarılma oluşturmak için kullanılan en genel yoldur.
2. *Klorür ve/veya potasyum kanalları aracılığıyla baskılanmış ileti.* Bu, postsinaptik nöronun içine negatif yüklü klorür iyonlarının girişini veya postsinaptik nöronun dışına pozitif yüklü potasyum iyonlarının çıkışını azaltır. Her iki durumda da hücreiçi zar potansiyeli normalde olduğundan daha pozitiftir.
3. *Postsinaptik nöron metabolizmasındaki bazı değişiklikler.* Bunlar uyarıcı zar reseptörlerinin sayısını arttırarak veya baskılayıcı zar reseptörlerinin sayısını azaltarak hücre aktivitesini uyarırlar.

Baskılama

1. *Postsinaptik nöron zarı boyunca klorür iyon kanallarının açılması.* Bu, negatif yüklü klorür iyonlarının postsinaptik hücrenin dışından içine hızla difüzyonuna neden olur, böylece içe doğru taşınan negatif yükler iç tarafın negatifliğini arttırarak baskılamaya yol açarlar.
2. *Potasyum iyonlarının nöron dışına iletiminde artış.* Bu, nöron içindeki negatifliği arttıracak bir şekilde, dış ortama pozitif iyonların çıkmasına izin verir ve böylece baskılama oluşturur.
3. *Reseptör enzimlerinin aktivasyonu.* Bu enzimler baskılayıcı sinaptik reseptör sayısını arttıran veya uyarıcı reseptör sayısını azaltan hücresel metabolik işlevleri inhibe ederler.

Sinaptik Aracı Madde Olarak İşlev Gören Kimyasal Maddeler

Elliden fazla kimyasal maddenin sinaptik aracı madde olarak işlev gördüğü ispatlanmış veya ileri sürülmüştür. Bunların birçoğu, sinaptik aracı maddeleri iki grup halinde verecek şekilde, Tablo 45-1 ve Tablo 45-2'de listelenmiştir. Bir grup, *hızlı etki eden küçük moleküllü aracı maddeleri kapsar.* Diğeri ise daha büyük moleküler büyüklüğe sahip, genellikle daha yavaş etkiyen *nöropeptitleri* içerir.

Küçük moleküllü, hızlı etkiyen aracı maddeler, beyne duysal sinyallerin iletilmesi veya kaslara motor sinyallerin gönderilmesi gibi en akut yanıtlara neden olan aracı maddelerdir. Tersine nöropeptitler, nöronların reseptör sayısında değişmeler, belirli tip iyon kanallarının uzun süreli açılma veya kapanmaları ve hatta sinapsların sayı ve büyüklüklerinde oluşan değişmeler gibi uzun süreli etkilere neden olurlar.

TABLO 45-1

Küçük-Moleküllü, Hızlı Etkili Aracı Maddeler

Sınıf I:
Asetilkolin
Sınıf II: Aminler
Norepinefrin
Epinefrin
Dopamin
Serotonin
Histamin
Sınıf III: Amino Asitler
Gama-Aminobütirik asit (GABA)
Glisin
Glutamat
Aspartat
Sınıf IV:
Nitrik oksit (NO)

TABLO 45-2

Nöropeptitler, Yavaş Etkili Aracı Maddeler

Hipotalamik-serbestletici hormonlar
Tirotropin-serbestletici hormon
Luteinizan hormon-serbestletici hormon
Somatostatin (büyüme hormonu baskılayıcı faktörü)
Hipofiz peptitleri
ACTH
β-Endorfin
α-Melanosit-uyarıcı hormon
Prolaktin
Luteinizan hormon
Tirotropin
Büyüme hormonu
Vazopresin
Oksitosin
Barsak ve beyinde etkili peptitler
Lösin enkafalin
Metiyonin enkafalin
P maddesi
Gastrin
Kolesistokinin
Vazoaktif intestinal polipeptit (VİP)
Sinir büyüme faktörü
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
Nörotensin
İnsülin
Glukagon
Başka dokulardan
Anjiyotensin II
Bradikinin
Karnozin
Uyku peptitleri
Kalsitonin

Küçük Moleküllü Hızlı Etkiyen Aracı Maddeler

Çoğu durumda küçük moleküllü aracı maddeler presinaptik sonlanmanın sitozolünde sentezlenir ve sonlanmadaki aracı madde veziküllerinin içine aktif taşıma yolu ile alınır. Daha sonra presinaptik terminale her bir aksiyon potansiyeli ulaştığında, birkaç vezikül içeriğini sinaptik aralığa boşaltır. Bu, daha önce açıklanan mekanizmalar ile, bir milisaniye veya daha kısa bir sürede gerçekleşir. Küçük moleküllü aracı maddenin postsinaptik nöronun zar reseptörü üzerindeki etkisi de bir milisaniye veya daha kısa sürer. En sık gözlenen etki iyon kanallarının iletkenliğini arttırmak veya azaltmaktır. Örneğin sodyum iletkenliğindeki artış uyarılmaya; klorür veya potasyum iletkenliğindeki artış ile baskılamaya neden olur.

Küçük Molekül İçeren Veziküllerin Yeniden Kazanımı. Küçük moleküllü aracı maddeleri depolayan ve salan veziküller, sürekli olarak geri kazanılır ve tekrar tekrar kullanılır. Aracı maddeyi salgılamak için sinaptik zarla kaynaşıp zarı açtıktan sonra, vezikül zarı, sinaptik zarın bir parçası haline gelir. Daha sonra, birkaç saniye ile dakikalar alan bir süreçte, zarın vezikül parçası presinaptik sonlanmanın içine doğru geri çekilir ve yeni bir vezikül oluşturacak şekilde zarın kalan kısmından sıkıştırılarak ayrılır. Bu yeni veziküler zar yeni aracı maddeyi sentezlemek ve/veya vezikül içinde yoğunlaştırabilmek için gerekli enzimlere ve taşıma proteinlerine sahiptir.

Asetilkolin, yukarıda açıklanan sentez ve salınma ilkelerine tabi olan tipik bir küçük moleküllü aracı maddedir. Bu aracı madde presinaptik sonlanmada *kolin asetiltransferaz* enziminin varlığında kolin ve asetil koenzim A'dan sentezlenir. Daha sonra özel vezikülleri içerisine taşınır. Sinaptik sinyal iletimi sırasında vezikül asetilkolini sinaptik aralığa salgıladığı zaman, asetilkolin sinaptik aralığı dolduran proteoglikan retikülüm içinde bulunan *kolinesteraz* enzimi ile hızla kolin ve asetata yıkılır. Oluşan kolin daha sonra yeni asetilkolin sentezinde kullanılmak üzere aktif olarak presinaptik sonlanmaya geri alınır.

Bazı Önemli Küçük Aracı Maddelerin Özellikleri. Küçük moleküllü aracı maddelerin en önemlileri aşağıda verilmiştir.

Asetilkolin, sinir sisteminin pek çok bölümündeki nöronlar ama özellikle (1) motor kortekteki büyük piramidal hücrelerin sonlanmaları, (2) bazal gangliyonlardaki birkaç farklı nöron tipi, (3) iskelet kaslarına gelen motor nöronlar, (4) otonom sinir sisteminin preganglİyonik nöronları, (5) parasempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronları ve (6) sempatik sinir sisteminin bazı postgangliyonik nöronları tarafından salgılanır. Çoğu durumda asetilkolin uyarıcı bir etkiye sahiptir ama bununla birlikte, bazı periferik parasempatik sinir sonlanmalarında, kalpte sonlanan vagus sinirinde olduğu gibi, baskılayıcı etkilere sahiptir.

Norepinefrin, hücre gövdeleri beyin sapı ve hipotalamusta yerleşmiş bulunan pek çok nöronun sonlanmasından salgılanır. Norepinefrin salgılayan nöronlar özellikle ponsta yerleşen ve beynin geniş alanlarına gönderdiği sinir lifleri ile beynin tüm aktivitesinin ve zihinsel durumun (örneğin uyanıklık düzeyinin artması) kontrolüne yardımcı olan *lokus seruleus'ta* yerleşmiştir. Norepinefrin, sempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronlarının çoğu tarafından da salgılanır; bu lifler bazı organları uyarır bazılarını ise baskılar.

Dopamin, substansiya nigradan kaynaklanan nöronlar tarafından salgılanır. Bu nöronların başlıca sonlanma alanı bazal gangliyonların striyatal bölgesidir. Dopaminin etkisi genellikle baskılamadır.

Glisin, başlıca omurilikteki sinapslarda salgılanır. Glisinin, daima baskılayıcı bir aracı madde olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır.

GABA (gama-aminobütirik asit) korteksin pek çok alanı, bazal gangliyonlar, serebellum ve omurilikteki sinir sonlanmaları tarafından salgılanır. GABA'nın daima baskılamaya neden olduğu düşünülmektedir.

Glutamat, serebral korteksin pek çok alanının yanısıra merkezi sinir sistemine bilgi ileten duysal yolların çoğunda presinaptik sonlanmalar tarafından salgılanır. Olasılıkla daima uyarıma neden olur.

Serotonin, beyin sapındaki medyan rafe nukleusundan kaynaklanan ve başta omuriliğin arka boynuzu ve hipotalamus olmak üzere, pek çok omurilik ve beyin alanına uzanan lifler tarafından salgılanır. Serotonin omurilikte ağrı yollarının baskılayıcısı olarak işlev görür ve sinir sisteminin yüksek bölgelerindeki inhibitör etkinin kişinin ruhsal durumunu kontrol ettiğine ve belki de uykuya neden olduğuna inanılır.

Nitrik oksit, özellikle uzun süreli davranıştan ve bellekten sorumlu beyin alanlarındaki sinir sonlanmaları tarafından salgılanır. Bu aracı madde sisteminin, şimdiye kadar anlaşılamamış olan bazı davranış ve bellek süreçlerini gelecekte açıklayabileceği düşünülmektedir. Nitrik oksit, presinaptik sonlanmalardaki oluşum mekanizması ve postsinaptik nöron üzerindeki etkisi bakımından diğer küçük moleküllü aracı maddelerden farklıdır. Diğer aracı maddeler gibi önceden sentezlenip veziküllerde depolanmaz. Bunun yerine neredeyse tam ihtiyaç duyulduğu anda sentezlenir ve veziküler paketler halinde salınmak yerine, saniyeler içinde presinaptik sonlanmadan dışarıya doğru difüze olur. Hemen sonra komşu postsinaptik nörona geçer. Postsinaptik nöronda zar potansiyelini fazla değiştirmez ama nöron duyarlığını saniyeler, dakikalar ve belki de daha uzun bir süre için değiştirecek hücreiçi metabolik işlevleri etkiler.

Nöropeptitler

Nöropeptitler, sentezlenmeleri, yavaş etkimeleri ve diğer birçok yönden küçük moleküllü aracı maddelerden tamamen farklı olan bir aracı madde grubudur. Nöropeptitler presinaptik zarın sitozolünde sentezlenmezler. Bunun yerine nöron hücre gövdesindeki ribozomlar tarafından büyük protein moleküllerinin bir iç bileşeni olarak üretilirler.

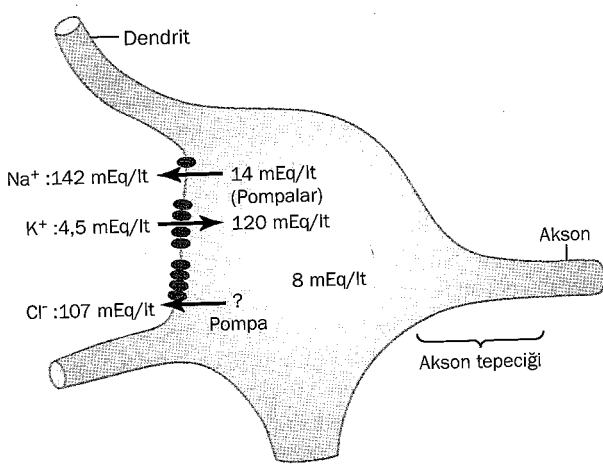
Daha sonra protein molekülleri hücre gövdesinde endoplazmik retikulumun ve sonra Golgi apereyinin içine girerler. Golgi apareyinde iki değişiklik olur. İlk olarak nöropeptit oluşturan protein, enzimatik olarak küçük parçalara ayrılır. Bu parçaların bir kısmı nöropeptidin kendisidir veya onun öncülü olan maddedir. İkinci olarak Golgi apereyi, nöropeptidi sitoplazmaya salınacak olan bir küçük vezikül içinde paketler. Daha sonra bu veziküller, günde birkaç cm'lik yavaş bir hızla sinir lifinin ucuna doğru akson sitoplazmasının *aksonal akımı* ile taşınır. Son olarak veziküller aracı maddelerini aksiyon potansiyeline yanıt olarak, küçük moleküllü aracı maddeler için gerçekleşene benzer bir şekilde nöron sonlanmalarına salgılarlar. Ancak veziküller otoliz edilir ve tekrar kullanılamazlar.

Nöropeptitlerin bu zahmetli oluşma sürecinden dolayı, küçük moleküllü aracı maddelerden çok daha az miktarlarda salgılanırlar. Bu fark, kısmen de olsa, nöropeptitlerin küçük moleküllü aracı maddelere göre binlerce kez daha etkili olması ile kapatılır. Nöropeptitlerin diğer bir önemli özelliği, sıklıkla çok daha uzun süreli etkilere neden olmalarıdır. Bu etkilerin bazıları, kalsiyum kanallarının uzun süreli kapanması, hücrenin metabolik süreçlerindeki uzun süreli değişmeler, hücre çekirdeğindeki özel genlerin aktivasyonu veya deaktivasyonunda uzun süreli değişmeler ve /veya uyarıcı ya da baskılayıcı reseptör sayısında uzun süreli değişmelerdir. Bu etkilerin bazıları günlerce sürerken diğerleri aylar hatta yıllar boyunca sürebilir. Nöropeptitlerin işlevleri hakkındaki bilgimiz ancak gelişme aşamasındadır.

Nöronun Uyarılması Sırasındaki Elektriksel Olaylar

Nöronun uyarılması sırasında oluşan elektriksel olaylar özellikle omuriliğin ön boynuzundaki büyük motor nöronlarda çalışılmıştır. Bu nedenle ilerdeki birkaç bölümde tanımlanan olaylar bu nöronlara aittir. Bazı sayısal farklılıklar dışında, bu kavramlar sinir sistemindeki diğer nöronların çoğuna da uygulanabilir.

Nöron Gövdesinin Dinlenim Membran Potansiyeli. Şekil 45-8 yaklaşık -65 mV'luk bir dinlenim potansiyeline sahip omurilik motor nöron somasını göstermektedir. Bu değer, iskelet kas liflerinde ve büyük periferik sinir liflerinde bulunan -90 mV'luk değerden biraz daha az negatiftir; bu değer, nöronun uyarılabilirliğinin hem negatif hem de pozitif kontrolüne izin vermesi bakımından önemlidir. Yani dinlenim zar potansiyelinin daha az negatif değerlere ulaşması nöron zarını daha kolay uyarılabilir yaparken, daha fazla negatif olması uyarılabilirliği zorlaştırır. Bu, sonraki bölümlerde açıklanacağı gibi,



ŞEKİL 45-8

Nöronda gövde zarının iki tarafı arasında sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının dağılımı, gövde içindeki zar potansiyelinin kaynağını oluşturmaktadır.

nöronun iki işlevsel durumunun -ya uyarılma ya da baskılanma- temelini oluşturur.

Nöron Somasi Zarının İki Yanı Arasındaki Konsantrasyon Farkları. Şekil 45-8 nöronal işlevler için önemli olan sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının soma zarının iki tarafındaki konsantrasyon farklılıklarını göstermektedir. En üstte *sodyum iyon konsantrasyonunun hücre dışı sıvıda* (142 mEq/L) *nöron içine* (14 mEq/L) göre yüksek olduğu görülmektedir. Sürekli olarak sodyumu hücre dışına pompalayan güçlü bir sodyum pompası bu konsantrasyon farkına neden olur.

Aynı şekil *potasyum iyon konsantrasyonunun nöron gövdesi içerisinde yüksek* (120 mEq/L), *hücre dışı ortamda düşük* (4,5 mEq/L) olduğunu da göstermektedir. Zarda potasyumu hücrenin içine doğru pompalayan bir potasyum pompası (Na^+-K^+ pompasının diğer yarısı) vardır.

Şekil 45-8 *klorür iyonu konsantrasyonunun hücre dışı ortamda yüksek, hücre içinde ise düşük olduğunu gösteriyor.* Ayrıca şekilde zarın klorür iyonlarına oldukça geçirgen olduğu ve zarda güçlü olmayan bir klorür pompasının olabileceği de görülmektedir. Hücre içinde düşük klorür konsantrasyonunun olmasının başlıca nedeni nörondaki -65 mV'luk potansiyeldir. Yani, bu negatif voltaj negatif yüklü klorür iyonlarını, hücre içi konsantrasyonu dışarıya göre daha az olana kadar zardaki deliklerden iter.

Bu noktada Bölüm 4 ve 5'de öğrendiğimiz iyonların konsantrasyon farklılıkları ve zar potansiyeli arasındaki ilişkiyi hatırlayalım. Hatırlanacağı gibi, hücre zarının iki tarafı arasındaki potansiyel farkı, eğer uygun polarite ve büyüklükte ise, iyon hareketlerini durdurabilir. Bir iyonun hareketini *tam olarak* durdurabilen potansiyele

$$\text{EMF (mV)} = \pm 61 \times \log\left(\frac{\text{içerideki konsantrasyon}}{\text{dışarıdaki konsantrasyon}}\right)$$

o iyonun *Nernst Potansiyeli* denir ve aşağıdaki denklemle hesaplanabilir:

Denklemdeki EMF, mV cinsinden *zarın içindeki* Nernst potansiyelidir. Bu potansiyel pozitif iyonlar için negatif, negatif iyonlar için pozitif değerdedir.

Şimdi sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının her birinin hareketini tam olarak durduran Nernst potansiyelini hesaplayalım.

Şekil 45-8'de verildiği gibi, dışarıdaki konsantrasyonu 142 mEq/L ve içerideki konsantrasyonu 14 mEq/L olan sodyum iyonunun konsantrasyon farkından doğan hareketini tam olarak durduracak zar potansiyeli +61 mV olarak hesaplanır. Ancak ölçülen gerçek zar potansiyeli değeri +61 mV değil, -65 mV'dur. Bu nedenle içeriye sızan sodyum iyonları, sodyum pompası tarafından derhal dışarıya pompalanarak, nöron içindeki -65 mV'luk potansiyel devam ettirilir.

Potasyum iyonu için konsantrasyonlar, nöron içinde 120 mEq/L ve dışında 4,5 mEq/L değerindedir. Bu değerlerle Nernst potansiyeli -86 mV olarak hesaplanır, bu ölçülen gerçek zar potansiyelinden daha da negatif bir değerdir. Bu nedenle, yüksek hücre içi potasyum konsantrasyonundan dolayı, bu iyonlar hücre dışına difüze olma eğilimi gösterirler ama bu sızmayı potasyum pompası, iyonları hücre içine pompalayarak, karşılar.

Son olarak klorür iyonları için konsantrasyonlar, hücre içinde 8 mEq/L ve hücre dışında 107 mEq/L değerindedir ve bu değerlerle Nernst potansiyeli -70 mV olarak hesaplanır. Hesaplanan bu değer ölçülen -65 mV değerinden biraz daha negatiftir. Bu nedenle klorür iyonları çok az da olsa hücre içine sızma eğilimi gösterirler ve bu sızma, belki de bir aktif klorür pompası ile, onları tekrar dışarı göndererek, karşılanır.

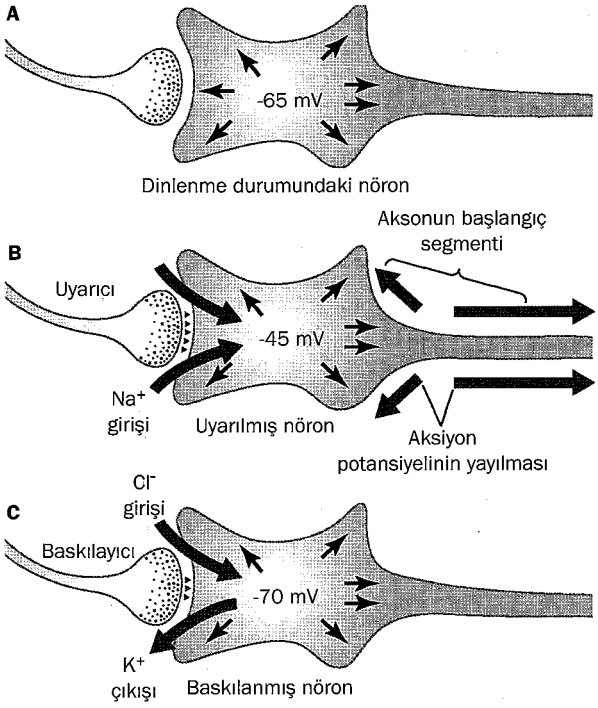
Bu üç Nernst potansiyeli değerini ve iyonların hangi yönde difüzyon gösterme eğiliminde olduklarını akılda tutunuz. Çünkü bu bilgi nöronun iyon kanallarında oluşan aktivasyon ve inaktivasyonlar ile uyarılmasının ve baskılanmasının anlaşılmasında önemlidir.

Somanın İçinde Elektriksel Potansiyelin Eş Dağılımı. Nöron gövdesinin içi oldukça iletken olan elektrolit bir eriyik, nöronun *hücreiçi sıvısını* içerir. Ayrıca nöron gövdesinin genişliği (çapı 10-80 mikrometre arasında değişir) elektrik akımlarının gövdenin içindeki bir yerden başka bir yere iletilmesinde hemen hemen hiçbir direncin oluşmamasına neden olur. Bu nedenle intrasomal sıvının herhangi bir kısmındaki potansiyel değişikliği soma içindeki diğer tüm noktalarda da nerdeyse tamamiyle eşit değişikliklere neden olur. Bu önemli bir ilkedir, çünkü, bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, nörona birden çok kaynaktan gelen sinyallerin "birikmesini" sağlar.

Postsinaptik Zarda Uyarılmanın Etkisi-Uyarıcı Postsinaptik Potansiyel. Şekil 45-9*A* yüzeyindeki presinaptik terminalleri uyarılmamış olan dinlenim durumundaki bir nöronu göstermektedir. Somanın herhangi bir yerinde dinlenim potansiyeli -65 mV'dur.

Şekil 45-9*B*, sonlanması ile nöronal gövde zarı arasındaki sinaptik aralığa uyarıcı bir aracı madde salgılayan bir presinaptik sonlanmayı göstermektedir. Bu aracı madde zarın uyarıcı reseptörlerine etkiyerek *zarın sodyum iyonlarına karşı geçirgenliğini arttırır.* Sodyum iyonunun konsantrasyon farkı ve nöron içinin negatif olması nedeni ile bu iyonlar hızla zarın içine difüze olurlar.

Pozitif yüklü sodyum iyonlarının bu hızlı akışı dinlenim zar potansiyelinin negativitesini kısmen de olsa nötralize eder. Şekil 45-9*B* de görüldüğü gibi, zar potansiyeli -65 mV'dan -45 mV'a doğru pozitif yönde artış gösterir. Nöronun dinlenim potansiyelindeki bu pozitif yöndeki artışa, yani potansiyelin daha az negatif bir değere ulaşmasına, *uyarıcı (eksitatör) postsinaptik potansiyel* (EPSP) denir. Eğer bu potansiyel pozitif yönde yeteri kadar yükselirse postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyeli oluşturacak yani onu uyaracaktır.



ŞEKİL 45-9

Bir nöronun üç durumu. *A*, İstirahatteki nöron. *B*, Uyarılmış durumdaki nöron; nöron içi potansiyel sodyum girişi ile daha pozitif yani daha az negatif olmuştur. *C*, İnhibe edilen nöronda potasyum iyon çıkışı ve klorür iyon girişi ile nöroniçi membran potansiyeli daha negatif olmuştur.

(Bu örnekte EPSP +20mV'dur, yani dinlenim değerinden 20 mV daha pozitiftir.)

Ancak bir uyarıda bulunalım. Tek bir presinaptik sonlanmanın deşarjı asla zar potansiyelini -65 mV'dan -45 mV'a çıkartamaz. Bu büyüklükte bir artış çok sayıda sonlanmanın (ön motor nöron için yaklaşık 40-80) eş zamanlı –aynı anda veya çok kısa aralıklarla biribirini izleyerek- deşarjını gerektirir. *"Birikme"* (sumasyon) denen bu süreç sonraki bölümlerde gözden geçirilecektir.

Nörondan Ayrılan Aksonun Başlangıç Segmentinde Aksiyon Potansiyellerinin Oluşumu-Uyarılma Eşiği. EPSP pozitif yönde yeteri kadar yükseldiğinde nöronda bir aksiyon potansiyeli doğuracak noktaya ulaşır. Bununla birlikte aksiyon potansiyeli uyarıcı sinapsa yakın bir yerden başlamak yerine, *aksonun nöron gövdesinden ayrılan başlangıç segmentinden başlar*. Bu noktanın aksiyon potansiyelinin doğduğu yer olmasının başlıca nedeni, gövde zarının bağıl olarak az miktarda voltaj kapılı sodyum kanalına sahip olmasıdır. Bu nedenle EPSP'nin bir aksiyon potansiyelini başlatmak için gerekli miktarda sodyum kanalını açması zordur. Bunun tersine aksonun başlangıç segmentinin zarı gövdede olandan yedi kat daha fazla voltaj kapılı sodyum kanalına sahiptir ve bu yüzden buradan bir aksiyon potansiyeli başlatmak, gövdeden başlatmaya göre çok daha kolaydır. Aksonun başlangıç segmentinde bir aksiyon potansiyeli başlatacak EPSP +10 mV ile +20 mV değerleri arasındadır. Gövdede ise aksiyon potansiyeli başlatmak için +30 mV ile +40 mV değerleri arasında bir EPSP gereklidir.

Aksiyon potansiyeli bir kez başladıktan sonra akson boyunca perifere ve aynı zamanda genellikle geriye doğru gövdeye ilerler. Bazı durumlarda aksiyon potansiyeli geriye dendritlere doğru da ilerler ama nöron gövdesi gibi dendritler de çok az miktarda voltaj kapılı sodyum kanalı içerdiğinden, bunların hepsine yayılamaz ve bu yüzden aksiyon potansiyeli oluşturamaz. Şekil 45-9B'de gösterildiği gibi, nöronun uyarılma *eşiği* yaklaşık -45 mV değerindedir ve bu değer -65mV olan normal dinlenim zar potansiyeli değerinden 20 mV daha pozitif bir değere, yani +20 mV'luk bir EPSP'ye karşılık gelir.

Nöronun İnhibisyonu Sırasında Oluşan Elektriksel Olaylar

Baskılayıcı Sinapsların Postsinaptik Zardaki Etkisi-Baskılayıcı Postsinaptik Potansiyel. Baskılayıcı sinapslar, başlıca *klorür kanallarını açarak* klorür iyonlarının kolayca geçişine izin verirler. Şimdi, baskılayıcı sinapsın postsinaptik zarı nasıl inhibe edeceğini anlamak için, klorür iyonlarının Nernst potansiyeli hakkında öğrendiklerimizi anımsayalım. Klorür iyonları için Nernst potansiyelini -70 mV olarak hesaplamıştık. Bu değer, dinlenimdeki nöron zarının normalde içinde var olan -65 mV'luk potansiyelden biraz daha negatiftir. Bu nedenle klor kanallarının açılması negatif yüklü klorür iyonlarının hücre dışı sıvıdan hücre içine girmesine izin verecek ve böylece iç zar potansiyelini normalde olduğundan daha negatif yaparak -70 mV değerine yaklaştıracaktır.

Potasyum kanallarının açılması pozitif yüklü potasyum iyonlarının hücre dışına hareketine izin verir ve bu zar içindeki potansiyeli olduğundan daha negatif yapar. Böylece hem klorür girişi hem de potasyum çıkışı hücreiçi negatifliği arttırır. Buna *hiperpolarizasyon* denir. Hiperpolarizasyon nöronu baskılar, çünkü zar potansiyeli normal hücreiçi potansiyelden daha negatif olmuştur. Normal dinlenim zar potansiyelinin negativitesindeki artışa *baskılayıcı* (*inhibitör*) *postsinaptik potansiyel* (IPSP) adı verilir.

Şekil 45-9C, hücreye klorür girişi ve/veya potasyum çıkışına izin veren ve böylece zar potansiyelini -65 mV'dan -70 mV'luk daha negatif bir değere azaltan baskılayıcı sinaps aktivasyonunun neden olduğu etkiyi göstermektedir. Bu zar potansiyeli normalden 5 mV daha negatiftir, öyleyse sinyalin sinaptik iletimini baskılayan bu IPSP, -5 mV değerindedir.

Presinaptik Baskılama

Postsinaptik baskılama denen ve nöron zarındaki baskılayıcı sinapsların neden olduğu baskılamaya ek olarak, diğer bir baskılama tipi, sinyalin sinapsa ulaşmasından hemen önce presinaptik sonlanmada meydana gelir. Baskılamanın bu tipine *presinaptik baskılama* denir ve aşağıda açıklandığı şekilde gelişir.

Presinaptik sinir liflerinin postsinaptik nöron üzerinde sonlanmasından daha önce, kendi üstlerine baskılayıcı bir aracı maddenin salgılanması, presinaptik inhibisyona neden olur. Çoğu durumda bu baskılayıcı aracı madde GABA'dır (gama aminobütirik asit). GABA, çok miktarda klorür iyonunun terminal lif içerisine difüze olmasına izin veren anyon kanallarını açar. Bu iyonların negatif yükleri, aksiyon potansiyeli sinapsa ulaştığında bu sonlanma içine giren pozitif yüklü sodyum iyonlarının uyarıcı etkisini geçersiz hale getireceğinden, sinaptik iletiyi baskılar.

Presinaptik baskılama sinir sistemindeki duysal yolların pek çoğunda olur. Aslında komşu duysal sinir lifleri, karşılıklı olarak bir diğerini baskılar, bu duyusal yollarda sinyalin karışmasını ve yana doğru yayılmalarını en aza indirir. Bu olayın önemini daha sonraki bölümlerde gözden geçireceğiz.

Postsinaptik Potansiyellerin Gelişimi

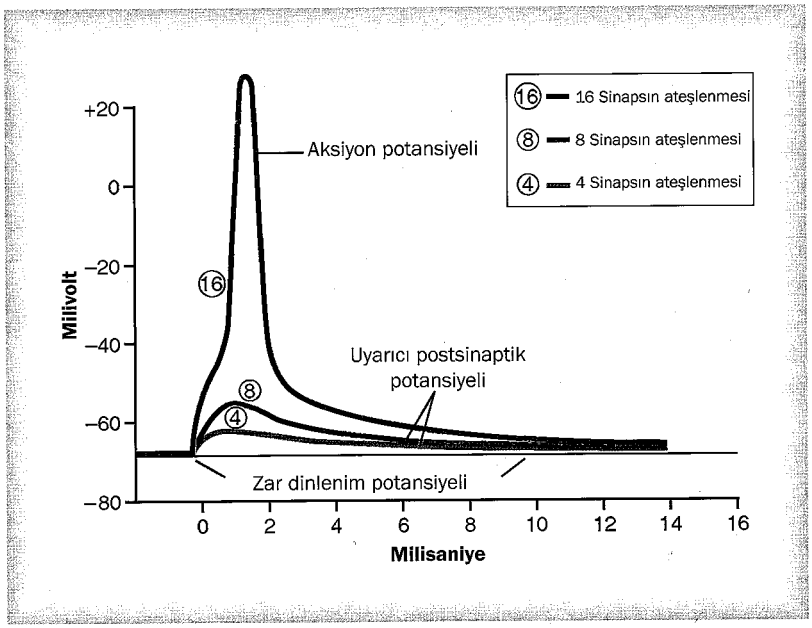
Uyarıcı bir sinaps ön motor nöronu uyardığı zaman, nöron membranı 1-2 milisaniye için sodyum iyonlarına çok yüksek bir geçirgenlik gösterir. Bu kısa sürede, yeteri kadar sodyum iyonu hızla postsinaptik motor nöronun içine difüze olur ve Şekil 45-10'daki mavi ve yeşil eğrilerle gösterildiği gibi, uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) yaratarak onun nöron içi potansiyelini birkaç milivolt arttırır. Sonraki 15 milisaniye boyunca, hücre içine fazladan giren pozitif yükler uyarılmış nöronun dışına sızıp normal dinlenim potansiyelini yeniden oluşturduklarından, potansiyel giderek düşer.

Yukarıda anlatılanın tam zıttı bir etki IPSP için ortaya çıkar. Yani baskılayıcı sinaps, zarın potasyuma veya klorüre veya her ikisine birden geçirgenliğini 1-2 milisaniye için arttırır ve bu, intanöronal potansiyeli bir IPSP oluşturarak normalde olduğundan daha negatif bir değere azaltır. Bu potansiyel de yaklaşık 15 milisaniye sonra söner.

Diğer tip aracı maddeler nöronu daha uzun süreler için (yüzlerce milisaniye, hatta saniyeler, dakikalar ve saatlerce) uyarabilir veya baskılayabilir. Bu, özellikle aracı maddelerin nöropeptit tipleri için geçerlidir.

Nöronlarda Uzamsal Birikme (Sumasyon) –Ateşleme Eşiği

Nöronun yüzeyindeki tek bir presinaptik sonlanmanın uyarılması, neredeyse hiçbir zaman nöronu uyarmaz. Çünkü, tek bir sonlanma tarafından salınan aracı maddenin neden olduğu EPSP 0,5-1 milivolttan daha büyük değildir ve uyarma eşiğine erişmek için EPSP'nin 10-20 mV değerinde olması gerekir. Bununla birlikte pek çok presinaptik sonlanma genellikle aynı anda uyarılır. Bu sonlanmalar nöron üzerinde geniş bir alana dağılmış olsalar bile, oluşturdukları EPSP'ler nöronal uyarılma olana kadar birbirlerine eklenerek birikebilir. Bu birikmenin nedeni şudur: Daha önce belirttiğimiz gibi, gövde içinde herhangi bir noktadaki potansiyel değişimi gövdenin içinde her yerde hemen hemen eş miktarda potansiyel değişimine neden olacaktır. Bu, geniş nöron gövdesi içindeki oldukça yüksek elektriksel iletkenliğin sonucudur. Bu yüzden eş zamanlı boşalan her bir uyarıcı sinaps, gövde içi toplam potansiyeli 0,5-1 milivolt daha pozitif yapar. EPSP yeteri kadar yükseldiğinde *ateşleme eşiğine* ulaşılır ve aksonun başlangıç seg-



ŞEKİL 45-10

Uyarıcı postsinaptik potansiyeller için yalnızca birkaç sinapsın eşzamanlı ateşlenmesinin aksiyon potansiyelini yaratmak için gerekli potansiyel oluşumunu sağlamadığı, ancak pek çok sinapsın eşzamanlı ateşlenmesinin uyarılma eşiği için gerekli potansiyel birikimini oluşturacağı ve üst üste binen aksiyon potansiyeline sebep olduğu gösterilmektedir.

mentinde bir aksiyon potansiyeli oluşur. Bu, şekil 45-10'da görülmektedir. Şeklin en altındaki postsinaptik potansiyel, dört sinapsin eşzamanlı uyarımı ile, bundan daha yüksek olan potansiyel sekiz sinapsın eşzamanlı uyarılması ile oluşmuştur ve son olarak, 16 sinapsın eş zamanlı uyarımı yeteri kadar yüksek bir IPSP'ye neden olmuştur. Bu son durumda aksonda bir aksiyon potansiyeli meydana gelmiştir.

Nöron zarı üzerindeki geniş alanlarda dağılmış çok sayıda sonlanma ile aktive edilen eşzamanlı postsinaptik potansiyel birikimi, *uzamsal birikme (spatial summatisu)* olarak adlandırılır.

Zamansal (Temporal) Birikme

Presinaptik sonlanmanın her boşalmasında salınan aracı madde, zar kanallarını birkaç milisaniye için açar. Fakat, postsinaptik potansiyeldeki değişme kanallar kapandıktan sonra 15 milisaniyeye kadar devam eder. Bu nedenle, aynı kanalın ikinci bir kez açılması postsinaptik potansiyeli biraz daha yüksek bir seviyeye arttırabilir ve uyarma hızı ne kadar fazla olursa postsinaptik potansiyel o kadar fazla yükselir. Böylece tek bir presinaptik sonlanmanın ardışık boşalmaları, eğer yeteri kadar hızlı ise birbirine eklenebilir, yani birikebilir. Birikmenin bu tipine *zamansal birikme* denir.

Uyarıcı ve Baskılayıcı Postsinaptik Potansiyellerin Eşzamanlı Birikmesi. Eğer, bir İPSP zar potansiyelini daha negatif bir değere *indirme* eğilimi gösterirken aynı zamanda bir EPSP zar potansiyelini daha pozitif değere *yükseltme* eğilimi gösteriyorsa, bu iki etki birbirini kısmen veya tamamen söndürür. Bu nedenle eğer bir nöron EPSP ile uyarılmaya başlamış ise, diğer bir kaynaktan gelen baskılayıcı bir sinyal sıklıkla postsinaptik potansiyeli uyarılma eşiğinin altında bir değere azaltabilir ve nöronun aktivitesini durdurabilir.

Nöronların Kolaylaştırılması

Birikme gösteren postsinaptik potansiyel sıklıkla uyarıcıdır ama postsinaptik nöronun ateşlemesi için gerekli eşiğe yükselecek kadar artmaz. Bu olduğu zaman nöronun *kolaylaştırıldığı* söylenir. Yani bu nöronun zar potansiyeli diğer nöronlara göre ateşleme eşiğine daha yakındır ama henüz ateşleme seviyesine gelmemiştir. Sonuç olarak başka bir kaynaktan nörona gelen uyarıcı bir uyaran nöronu çok daha kolay uyarır. Sinir sistemindeki yaygın sinyaller çok defa büyük nöron gruplarını kolaylaştırarak onların diğer kaynaklardan gelen sinyallere hızlı ve kolay bir biçimde yanıt vermesini sağlarlar.

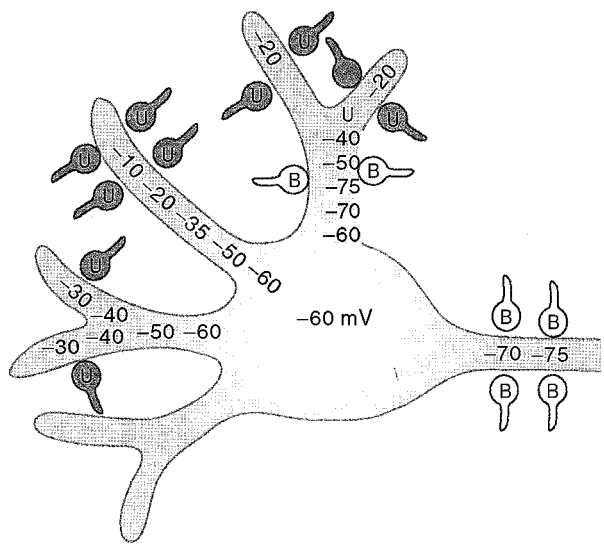
Nöronların Uyarılmasında Dendritlerin Özel İşlevleri

Dendritlerin Geniş Uzamsal Uyarılma Alanları. Ön motor nöron dendritleri, sıklıkla nöron gövdesinden 500-1000 mikrometre uzağa tüm yönlerde uzanırlar. Ve bu dendritler motor nöron etrafındaki geniş bir uzamsal alandan gelen sinyalleri alırlar. Bu özellik, pek çok ayrı presinaptik sinir lifinden gelen sinyallerin birikmesi için büyük bir fırsat sağlar.

Ön motor nöronun tüm presinaptik sonlanmalarının %80-95'inin dendritle üzerinde olması, kalanının ise gövde üzerinde bulunması da önemlidir. Bu nedenle dendritler yoluyla taşınan sinyaller uyarılmada baskın bir rol oynarlar.

Çoğu Dendrit Aksiyon Potansiyelini İletmez–Fakat Elektrotonik İleti ile Sinyalleri Aynı Nöron İçinde İletebilirler. Zarlarında nispeten daha az voltaj-kapılı sodyum kanalı bulunması ve aksiyon potansiyeli oluşturmak için çok yüksek uyarılma eşiğine sahip olmaları nedeni ile dendritlerin çoğu aksiyon potansiyelini iletmezler. Ancak bu dendritler *elektrotonik akımları* gövdeye doğru iletebilirler. Elektrotonik akımların iletimi, iyon hareketi ile oluşan elektrik akımlarının dendritlerin içindeki sıvıda aksiyon potansiyeli oluşturmadan doğrudan yayılması anlamına gelir. Bu akımlar ile nöronun uyarılması (veya baskılanması) aşağıda tanımlanan bazı özel nitelikler gösterir.

Dentritlerde Elektrotonik İletinin Zayıflaması–Gövdeye Yakın Yerleşmiş Sinapslarda Daha Büyük Uyarıcı (veya Baskılayıcı) Etki. Şekil 45-11'de nöron dendritleri üzerindeki çok sayıda uyarıcı ve baskılayıcı sinaps gösterilmektedir. Şeklin solundaki iki dendritin üzerinde uç bölgelere yakın yerleşmiş uyarıcı sinapslar vardır. Bu uç noktalarda yüksek EPSP'lerin varlığına, yani bu noktalarda zar potansiyelinin *daha az negatif* olduğuna dikkat ediniz. Bununla birlikte uyarıcı postsinaptik potan-



ŞEKİL 45-11

Bir nöronun dendritler üzerindeki presinaptik sonlanmalarla uyarılması. Özellikle uyarıcı (U) elektronik potansiyellerin soldaki iki dendritte gittikçe azaldığına, en üstteki dendritte de dendritik uyarılmanın baskılanmasına (B) dikkat ediniz. Aksonun başlangıç segmentinde de baskılayıcı sinapsların kuvvetli bir etkisi gösterilmiştir.

siyellerinin büyük bir kısmı gövdeye ulaşmadan kaybolur. Bunun nedeni dendritlerin uzun, zarlarının ince ve potasyum ile klorür iyonlarına az da olsa geçirgen olup elektrik akımını "sızdırmasıdır". Böylece uyarıcı potansiyeller gövdeye ulaşmadan önce potansiyelin büyük bir kısmı zardan sızarak kaybolur. Dendritler boyunca elektrotonik olarak gövdeye doğru yayıldıkça zar potansiyelinin azalmasına *sönen ileti* adı verilir.

Uyarıcı sinaps, nöron gövdesinden ne kadar uzaksa sönme o kadar büyük olur ve o kadar az uyarıcı sinyal gövdeye ulaşır. Bu nedenle gövdeye yakın yerleşmiş sinapslar, uzak yerleşenlere göre daha fazla uyarıcı veya baskılayıcı etkiye neden olurlar.

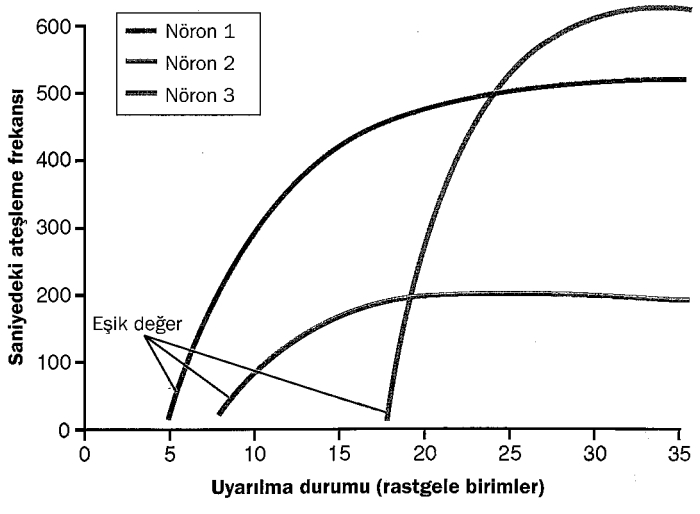
Dendritlerdeki Uyarılma veya Baskılamanın Birikmesi. Şekil 45-11'deki en üstte bulunan dendritin hem uyarıcı hem de baskılayıcı sinapslara sahip olduğu görülmektedir. Dendritin ucunda güçlü uyarıcı postsinaptik potansiyel vardır ama aynı dendrit üzerinde gövdeye yakın iki baskılayıcı sinaps bulunmaktadır. Bu baskılayıcı sinapslar, uyarıcı etkiyi tam olarak ortadan kaldıran hiperpolarize edici bir voltaj sağlarlar ve gövdeye doğru elektrotonik iletim ile ancak az miktarda baskılamayı iletirler. Yani dendritler de gövdede olduğu gibi, uyarıcı ve baskılayıcı postsinaptik potansiyelleri biriktirebilirler. Aynı şekil, akson tepeciği ve aksonun başlangıç segmentine yerleşmiş birkaç baskılayıcı sinapsı da göstermektedir. Bu yerleşim özellikle güçlü bir baskılama sağlar, çünkü normalde aksiyon potansiyelinin oluştuğu bu noktada uyarılma eşiğini arttırmada doğrudan bir etkiye sahiptir.

Nöronun Uyarılma Düzeyi ile Ateşleme Hızı Arasındaki İlişki

"Uyarılma Durumu". Bir nöronun "uyarılma durumu", nöronun aldığı uyarıcı etkilerin birikme derecesi olarak tanımlanır. Herhangi bir anda baskılamadan daha yüksek derecede uyarılma varsa nöronun *uyarılma durumunda* olduğu söylenir. Tersine uyarılmadan daha fazla baskılama var ise *baskılama durumu* vardır.

Bir nöronun uyarılma durumu uyarılma eşiğinin üzerine çıkarsa nöron, uyarılma durumu bu seviyede kaldıkça, ardı ardına ateşler. Şekil 45-12, uyarılma durumları değişik seviyelerde olan üç tip nöronun yanıtlarını göstermektedir. Nöron 1'in düşük, Nöron 3'ün ise yüksek bir uyarılma eşiğine sahip olduğuna dikkat ediniz. Aynı zamanda Nöron 2'nin en düşük ve nöron 3'ün en yüksek ateşleme frekansına sahip olduğuna da dikkat ediniz.

Normaldeki uyarılma durumları bile uyarılma eşiğinden yüksek olan merkezi sinir sistemindeki bazı nöronlar sürekli ateşleme yaparlar. Bu nöronların uyarılma durumlarının daha da artması, onların ateşleme sıklığını arttırır. Nöronun baskılama durumu yükseltilerek, ateşleme sıklığı azaltılabilir ve hatta tam olarak durdurulabilir. Bu nedenle farklı yanıt veren nöronlar farklı uyarılma eşiğine ve farklı maksimum boşalma sıklığına sahiplerdir. Biraz düşünülürse, sinir sisteminin geniş bir aralıkda değişen işlevlerinin yerine gelmesinde farklı tip yanıt özelliklerine sahip nöron varlığının önemi anlaşılabilir.



ŞEKİL 45-12

Uyarılma düzeyleri gittikçe artan çeşitli nöron tiplerinin yanıt özellikleri.

Sinaptik İletinin Bazı Özgül Nitelikleri

Sinaptik İletinin Yorulması. Uyarıcı sinapslar hızlı bir şekilde peşpeşe uyarıldıkları zaman postsinaptik nöronun boşalma sayısı önce çok büyüktür ama milisaniyeler veya saniyeler içinde ateşleme sıklığı azalır. Buna sinaptik iletinin *yorulması* denir.

Yorulma sinaptik iletinin çok önemli bir niteliğidir, çünkü sinir sistemindeki alanlar aşırı uyarıldıkları zaman yorgunluk bu alanların bir süre sonra bu aşırı uyarılmasının kaybolmasına neden olur. Örneğin, epileptik nöbet sırasındaki aşırı beyin uyarılmasının bir süre sonra kaybolarak nöbetin sona ermesini sağlayan en önemli süreç, olasılıkla yorgunluktur. Bu nedenle yorgunluğun gelişmesi aşırı nöron aktivitesine karşı koruyucu bir mekanizmadır. Bu konu Bölüm 46'da yansıyan nöron devrelerinin tanımlanması sırasında ayrıca ele alınacaktır.

Yorgunluğun başlıca nedeni presinaptik uçtaki aracı maddelerin kısmen veya tamamen tükenmesidir. Çoğu nörondaki uyarıcı sonlanmalar yaklaşık 10.000 aksiyon potansiyeline neden olmaya yetecek kadar uyarıcı ara madde depolayabilirler ve bu miktar aracı madde hızlı bir uyarım ile birkaç saniye veya birkaç dakika içerisinde tükenebilir. Yorulmaya neden olan diğer iki faktör ise, (1) postsinaptik zar reseptörlerinin çoğunun giderek artan inaktivasyonu ve (2) *postsinaptik nöronun* içinde anormal iyon konsantrasyonlarının gelişmesidir.

Sinaptik İletiye Asidoz veya Alkalozun Etkisi. Çoğu nöron etraflarındaki hücrelerarası sıvının pH değişimlerine çok duyarlıdır. *Normal şartlarda alkaloz nöron uyarılabilirliğini arttırır.* Örneğin arteryel pH'nın normal değeri olan 7,4'den 7,8-8,0 değerlerine yükselmesi serebral nöronların bir kısmında veya tümünde artmış uyarıma neden olarak, serebral epileptik nöbetler oluşturabilir. Bu durum, özellikle epileptik nöbetlere yatkınlığı olan bir kişiden hızlı solunum yapması istenirse kolaylıkla gözlemlenebilir. Sık soluma karbon dioksidin atılmasına ve böylece kan pH'sının çok kısa bir süre için yükselmesine neden olur. Bu kısa zaman bile sıklıkla bir epileptik atağı tetikleyebilir.

Tersine *asidoz nöron aktivitesini baskılar*, pH'nın 7,4'den 7,0'nın altına düşmesi genellikle koma durumuna neden olur. Örneğin şiddetli diyabet veya üremik asidoz olgularında hemen daima koma gelişir.

Hipoksinin Sinaptik İletiye Etkisi. Nöron uyarılabilirliği yeterli oksijen sunumuna da oldukça duyarlıdır. Oksijenin birkaç saniye için kesilmesi bazı nöronların uyarılabilirliklerini tamamen kaybetmesine neden olabilir. Bu durum, beyin kan akımı geçici olarak kesildiği zaman gözlemlenir, çünkü 3-7 saniye içinde kişide bilinç kaybı ortaya çıkar.

İlaçların Sinaptik İletiye Etkisi. Pek çok maddenin nöron uyarılabilirliğini arttırdığı ve diğer bazılarının ise azalttığı bilinmektedir. Örneğin, sırasıyla kahve, çay ve kakaoda bulunan kafein, teofilin ve teobromin, olasılıkla nöronların uyarılma eşiğini azaltarak uyarılabilirliğini arttırırlar.

Striknin, nöronal uyarılabilirliği arttıran bütün ajanların en iyi bilinenlerinden biridir. Ama bu madde nöronların uyarılma eşiğini azaltmaz, bunun yerine *bazı baskılayıcı aracı maddelerin, özellikle spinal kordaki baskılayıcı glisinin etkisini baskılar.* Böylece uyarıcı aracı maddelerin etkisi baskın hale gelir ve nöronlar o kadar uyarılmış hale gelirler ki şiddetli tonik kas kasılmalarına neden olan peşpeşe hızlı boşalımlar gösterirler.

Çoğu anestezikler, uyarılma için nöron zar eşiğini arttırırlar ve bu yolla sinir sisteminin pek çok yerinde sinaptik iletiyi azaltırlar. Anesteziklerin çoğu yağda erir nitelikte olduğundan nöron zarının fiziksel niteliklerini değiştirerek, nöronların uyarıcı maddelere daha az cevap vermesine neden olurlar.

Sinaptik Gecikme. Nöron sinyalinin presinaptik nörondan postsinaptik nörona iletimi sırasında (1) aracı maddenin presinaptik sonlanmadan boşalması, (2) aracı maddenin postsinaptik nöron zarına difüzyonu, (3) aracı maddenin zar reseptörü üzerindeki etkisi, (4) reseptörün zar geçirgenliğini arttırma etkisi ve (5) içe yönelen sodyum akımının uyarıcı postsinaptik potansiyeli bir aksiyon potansiyel oluşturacak seviyeye yükseltmesi için belli bir zaman geçer. Tüm bu olayların gerçekleşmesi için gerekli en az zaman, eksitatör sinapsların büyük bir kısmı eşzamanlı olarak uyarılsa bile, 0,5 milisaniye civarındadır. Buna *sinaptik gecikme* denir. Nörofizyologlar, bir nöron havuzuna giren impulslarla çıkan impulslar arasındaki bu *en düşük* gecikmeyi ölçebilirler. Gecikme süresinin ölçümünden nöron devresindeki sinapsların sayısı tahmin edilebilir.

Kaynaklar

Albright TD, Jessell TM, Kandell ER, Posner MI: Progress in the neural sciences in the century after Cajal (and the mysteries that remain). Ann N Y Acad Sci 929:11, 2001.

Boehning D, Snyder SH: Novel neural modulators. Annu Rev Neurosci 26:105, 2003.

Brasnjo G, Otis TS:Glycine transporters not only take out the garbage,they recycle. Neuron 40:667, 2003.

Cowley MA,Cone RD,Enriori P,et al: Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. Ann N Y Acad Sci 994:175, 2003.

Engelman HS, MacDermott AB: Presynaptic inotropic receptors and control of transmitter release. Nat Rev Neurosci 5:135, 2004.

Girault JA, Greengard P: The neurobiology of dopamine signaling. Arch Neurol 61:641, 2004.

Haines DE: Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Haines DE, Lancon JA: Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 2003.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294:1030, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Magee JC: Dendritic integration of excitatory synaptic input. Nat Rev Neurosci 1:181, 2000.

Migliore M,Shepherd GM: Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances. Nat Rev Neurosci 3:362, 2002.

Muller D, Nikonenko I: Dynamic presynaptic varicosities: arole in activity-dependent synaptogenesis. Trends Neurosci 26:573, 2003.

Nicholls DG, Budd SL: Mitochondria and neuronal survival. Physiol Rev 80:315, 2000.

Nimchinsky EA, Sabatin BL, Svoboda K: Structure and function of dendritic spines. Annu Rev Physiol 64:313, 2002.

Prast H, Philippu A: Nitric oxide as modulator of neuronal function. Prog Neurobiol 64:51, 2001.

Reid CA, Bekkers JM, Clements JD: Presynaptic Ca2+channels: a functional patchwork. Trends Neurosci 26:683, 2003.

Robinson RB, Siegelbaum SA: Hyperpolarization-activatedcation currents: from molecules to physiological function. Annu Rev Physiol 65:453, 2003.

Ruff RL: Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. Ann N Y Acad Sci 998:1, 2003.

Schmolesky MT, Weber JT, De Zeeuw CI, Hansel C: The making of a complex spike: ionic composition and plasticity. Ann N Y Acad Sci 978:359, 2002.

Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, Silver RA: Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone. Trends Neurosci 27:262, 2004.

Stern JE: Nitric oxide and homeostatic control: an intercellular signaling molecule contributing to autonomic and neuroendocrine integration? Prog Biophys Mol Biol 84:197, 2004.

Timofeev I, Steriade M: Neocortical seizures: initiation, development and cessation. Neuroscience 123:299, 2004.

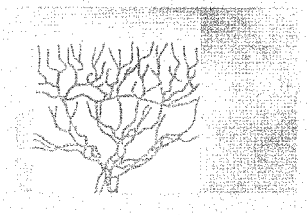
Tsay D, Yuste RL: On the electrical function of dendritic spines. Trends Neurosci 27:77, 2004.

West AR, Floresco SB, Charara A, et al: Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. Ann N Y Acad Sci 1003:53, 2003.

Williams SR, Stuart GJ: Role of dendritic synapse location in the control of action potential output.Trends Neurosci 26:147, 2003.

Zucker RS, Regehr WG: Short-term synaptic plasticity. Annu Rev Physiol 64:355, 2002.

Duysal Reseptörler, Bilginin İşlenmesinde Nöron Devreleri



Sinir sistemine gelen bilgiler, dokunma, ses, ışık, ağrı, soğuk, sıcak gibi duysal uyarıları algılayan duysal reseptörler tarafından sağlanır. Bu bölümün amacı bu reseptörler tarafından duysal uyaranların merkezi sinir sistemine taşınan ve işlenen sinir sinyallerine çevrilmesinde yer alan temel mekanizmaları tartışmaktır.

Duysal Reseptörlerin Tipleri ve Duyarlı Oldukları Duysal Uyaranlar

Tablo 46-1'de vücuttaki duysal reseptörler listelenmiş ve sınıflandırılmıştır. Tabloda görüldüğü gibi duysal reseptörler beş gruba ayrılabilir: (1) *mekanoreseptörler*, reseptöre ya da reseptöre komşu dokulara uygulanan basınç ya da gerilmeyi algılarlar; (2) *termoreseptörler*, sıcaklık değişikliklerini, bazıları sıcağı bazıları da soğuğu olmak üzere, bildirirler; (3) *nosiseptörler* (ağrı reseptörleri) dokularda meydana gelen fiziksel veya kimyasal hasarı bildirirler; (4) *elektromanyetik reseptörler*, gözde retina üzerine düşen ışığı bildirirler ve (5) *kemoreseptörler*, ağızdaki tad, burundaki koku, arteryel kandaki oksijen düzeyini, vücut sıvılarındaki ozmolaliteyi, karbon dioksit konsantrasyonunu ve belki de vücut kimyasında rol oynayan öteki faktörleri bildirirler.

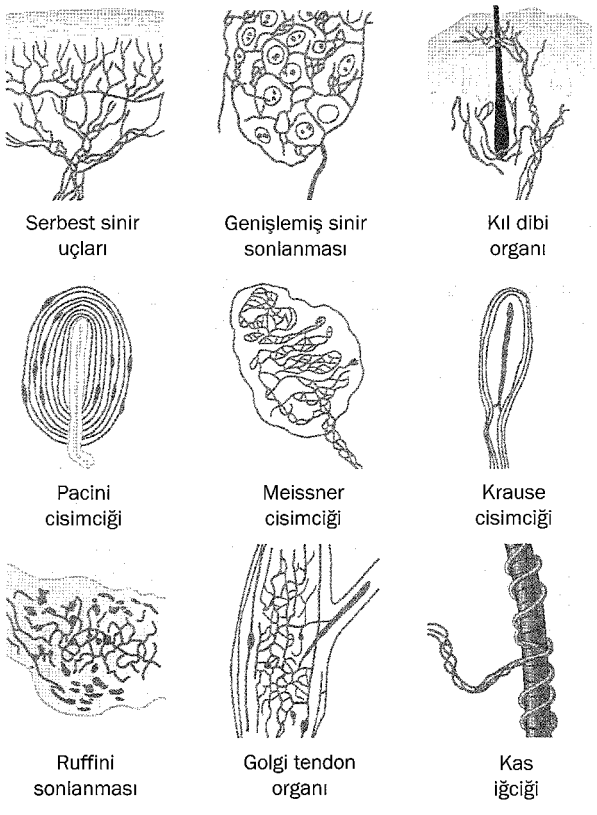
Bu bölümde, başlıca periferik mekanoreseptörler olmak üzere özgül reseptör tiplerinden birkaçının işlevini tartışarak reseptörlerin çalışma mekanizmalarını tanımlayacağız. Diğer duysal sistemlerle ilgili reseptörler, kendi bölümleri içinde tartışılmıştır. Şekil 46-1 deride ya da vücuttaki derin dokularda bulunan mekanoreseptörlerin tiplerini göstermektedir.

Reseptörlerin Farklı Duyarlıkları

Yanıtlanması gereken ilk soru, iki ayrı tipteki duysal reseptörün farklı duysal uyaranları nasıl tanıdıklarıdır. Bunun cevabı "duyarlıklarının farklı" oluşudur. Yani, her reseptör tipi, özel bir uyaran çeşidine büyük duyarlık gösterir, ötekilerine de, eğer normal şiddette iseler hemen hemen hiç cevap vermez. Nitekim koni ve basiller ışığa büyük duyarlık gösterirken, sıcak, soğuk, göz küresine basınç veya kandaki kimyasal değişiklikler normal sınırlarda ise hemen hemen hiç cevap vermezler. Hipotalamustaki supraoptik çekirdekteki ozmoreseptörlerin vücut sıvıları ozmolalitesindeki en küçük değişiklikleri bildirdikleri halde, sese cevap verdikleri asla görülmemiştir. Nihayet derideki ağrı reseptörleri olağan dokunma ve basınç uyarılarıyla hemen hiç uyarılmadıkları halde, dokunma uyaranı dokuyu haraplayacak kadar ağır olursa çok aktif bir duruma geçerler.

Duysal Modalite - "İşaretlenmiş Yol" İlkesi

Algıladığımız duyuların ana tiplerine -ağrı, dokunma, görüntü, ses vb.- duyuların *modalitesi* adı verilir. Duyuların bu farklı modalitelerde algılanmasına karşın



ŞEKİL 46-1

Somatik duysal sinir sonlanmalarının çeşitli tipleri.

TABLO 46-1

Duyu Reseptörlerinin Sınıflandırılması

I. Mekanoreseptörler
- Derinin dokunma duyarlılığı (epidermis ve dermis)
  - Serbest sinir sonlanmaları
  - Geniş sinir sonlanmaları
    - Merkel diskleri
    - Ve bazı diğer tipleri
  - Yaygın sonlanmalar
  - Ruffini sonlanmaları
  - Kapsüllü uçlar
    - Meissner cisimcikleri
    - Krause cisimcikleri
  - Kıl dibi organları
- Derin doku duyarlığı
  - Serbest sinir sonlanmaları
  - Geniş sinir sonlanmaları
  - Yaygın sonlanmalar
    - Ruffini sonlanmaları
  - Kapsüllü sonlanmalar
    - Pacini cisimcikleri
    - Ve bazı diğer tipleri
  - Kas sonlanmaları
    - Kas iğcikleri
    - Golgi tendon reseptörleri
- İşitme
  - Kokleanın ses reseptörleri
- Denge
  - Vestibüler reseptörler
- Arteryel basınç
  - Karotis sinüslerin ve aortun baroreseptörleri

II. Termoreseptörler
- Soğuk
  - Soğuk reseptörleri
- Sıcak
  - Sıcak reseptörleri

III. Nosiseptörler
- Ağrı
  - Serbest sinir uçları

IV. Elektromanyetik reseptörler
- Görme
  - Koniler
  - Basiller

V. Kemoreseptörler
- Tat
  - Tat tomurcuk reseptörleri
- Koku
  - Olfaktör epitelin reseptörleri
- Arteryel oksijen
  - Karotid ve aort cisimlerinin reseptörleri
- Ozmolalite
  - Supraoptik çekirdeklerdeki ya da çevresindeki nöronlar
- Kan CO_2'i
  - Medulla oblongata yüzeyinde ya da içindeki reseptörler ile glomus aortikum ve karotikum reseptörleri
- Kan glikoz, amino asit ve yağ asitleri
  - Hipotalamustaki reseptörler

sinir lifleri yalnız impulsları iletmektedir. Acaba, farklı sinir lifleri bu farklı modalitedeki duyuları nasıl iletmektedir?

Bunun cevabı, her sinir traktusunun merkezi sinir sisteminde özgül bir noktada sonlanması ve lif uyarıldığı zaman algılanan duyunun da sinir sisteminde lifin sonlandığı nokta tarafından belirlenmesidir. Örneğin eğer bir ağrı lifi uyarılırsa, hangi çeşit uyaran uygulanırsa uygulansın kişi ağrıyı algılar. Uyaran, elektrik akımı, lifin kendinin ısıtılması, lifin ezilmesi olabilir veya doku hücrelerinin hasar görmesi ile ağrı sinir uçlarının uyarılması olabilir. Her durumda şahıs ağrı duyar. Aynı şekilde, bir dokunma lifi, dokunma reseptörünün elektriksel ya da başka şekilde uyarılmasıyla stimüle edilirse şahıs dokunma duyusu alır, çünkü dokunma lifleri beyinde özgül dokunma alanlarına ulaşır. Benzer olarak retinadan başlayan lifler beynin görme alanlarında, kulaktan başlayanlar beynin işitme alanlarında ve sıcaklıkla ilgili lifler de sıcaklık alanlarında sonlanır.

Sinir liflerinin tek bir modaliteyi ileten özgüllüğüne *işaretlenmiş yol ilkesi* adı verilir.

Duysal Uyaranların Sinir İmpulslarına Çevrilmesi

Sinir Sonlamalarında Yerel Akımlar-Reseptör Potansiyelleri

Bütün duysal reseptörlerin ortak bir özelliği vardır. Reseptörü hangi tipte uyaran uyarırsa uyarsın, ilk etkisi re-

septörün zar potansiyelini değiştirmektir. Potansiyeldeki bu değişikliğe *reseptör potansiyeli* denir.

Reseptör Potansiyelinin Mekanizması. Farklı reseptörlerin çeşitli yollardan biri ile uyarılması reseptör potansiyeli yaratır: (1) reseptörün mekanik şekil değişikliğinin zarı gererek iyon kanallarını açmasıyla; (2) kimyasal bir maddenin zara uygulanması sonucu iyon kanallarını açmasıyla; (3) zarın sıcaklığının değişmesi sonucu zar geçirgenliğinin değişmesiyle; veya (4) retinadaki görme reseptörüne düşen ışık gibi elektromanyetik radyasyonların etkileriyle, doğrudan ya da dolaylı olarak reseptör zarının özellikleri değişir ve zar kanallarından iyon akışı sağlanır. Reseptörlerin uyarılmasında bu dört farklı yolun bilinen duysal reseptör tipleriyle uygunluk gösterdiği hatırlanacaktır. Bu koşulların hepsinde zar potansiyelini değiştiren temel neden, reseptör zarı geçirgenliğinin değişmesiyle iyonların difüzyonundaki artış veya azalışlarla *zar potansiyelinin değişmesidir.*

Maksimum Reseptör Potansiyeli Amplitüdü. Duysal reseptör potansiyellerinin çoğunun en yüksek amplitüdü 100 milivolt civarındadır. Ancak bu seviye sadece duysal uyaran şiddeti çok yüksek olduğunda oluşur. Zar sodyum iyonlarına en fazla derecede geçirgen hale geldiğinde ortaya çıkan voltaj değişikliği ve aksiyon potansiyellerinde kaydedilen en yüksek voltaj da yaklaşık bu değerdedir.

Reseptör Potansiyeli ile Aksiyon Potansiyelinin İlişkisi. Reseptör potansiyeli, reseptörün bağlı bulunduğu sinir lifinde aksiyon potansiyeli yaratacak *eşiğin* üstüne yükseldiği zaman Şekil 46-2'de gösterildiği gibi aksiyon potansiyelleri oluşur. Reseptör potansiyeli eşik değerin üstünde giderek yükseldikçe *aksiyon potansiyelinin frekansının* arttığına dikkat ediniz.

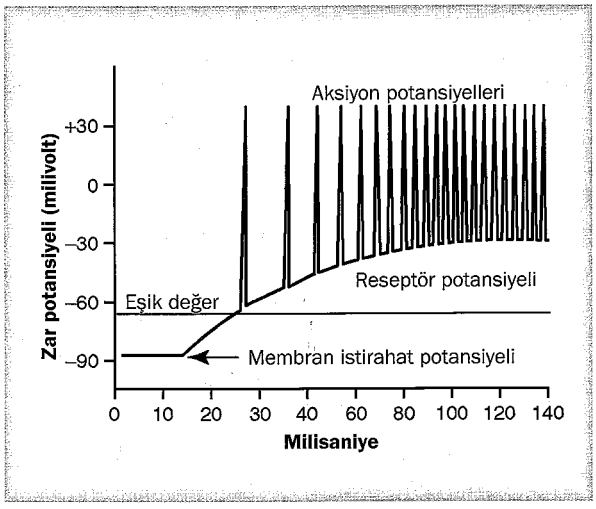
Pacini Cisimciklerinde Reseptör Potansiyeli-Reseptör İşlevinin Bir Örneği

Öğrenciler bu noktada Şekil 46-1'de gösterilen pacini cisimciğinin anatomik yapısını yeniden gözden geçirmelidirler. Cisimciğin ortasındaki çekirdek bölümünde merkezi bir sinir lifinin uzandığına dikkat ediniz. Bunun etrafında birçok içiçe kapsül tabakası yer alır, böylece kapsülün dışında herhangi bir yerdeki basınç merkezi lifi uzatacak, üzerine basacak veya şeklini değiştirecektir.

Şekil 46-3'de bir kapsül tabakası dışında diğer kapsül tabakalarının çıkarıldığı pacini cisimciğinin merkezi lifi gösterilmektedir. Kapsül içerisindeki merkezi lifin en uç kısmı miyelinsizdir, ancak lif bir periferik duyu sinirine ulaşmak üzere cisimcikten ayrılmadan hemen önce miyelinlenir. (şekilde mavi ile gösterilen kılıf).

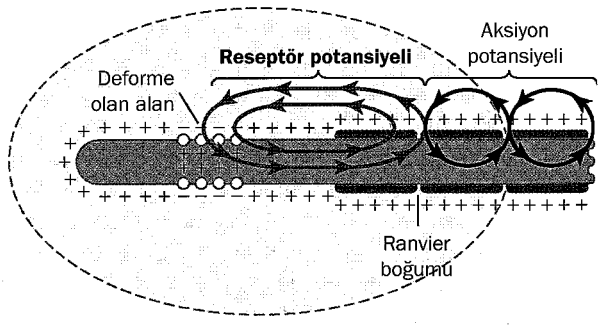
Şekil aynı zamanda pacini cisimciğinde reseptör potansiyelinin oluşma mekanizmasını da göstermektedir. Cisimciğe uygulanan basınç ile deforme olan terminal lif alanının küçüklüğüne ve pozitif yüklü sodyum iyonlarının lifin içine difüzyonuna izin veren zardaki iyon kanallarının açıldığına dikkat ediniz. Bu olay lifin içinde bir pozitiflik meydana getirir, bu bir "reseptör potansiyeli"dir. Bu reseptör potansiyeli daha sonra kırmızı oklarla gösterildiği gibi lif boyunca yayılan, *lokal devre* akımlarını oluşturur. Pacini cisimciğinin kapsülü içinde yeralan birinci Ranvier boğumunda bu lokal akım lifin zarını depolarize eder. Bu olay daha sonra sinir lifinden merkezi sinir sistemine doğru iletilen tipik aksiyon potansiyellerini başlatır.

Uyaran Şiddeti ile Reseptör Potansiyeli Arasındaki İlişki. Şekil 46-4'de bir pacini cisimciğinin merkezine deneysel olarak uygulanan mekanik basıncın gittikçe yükseltilmesiyle ("uyaran şiddetini" arttırarak) oluşan reseptör potansiyelinin amplitüdündeki değişme görülmektedir.



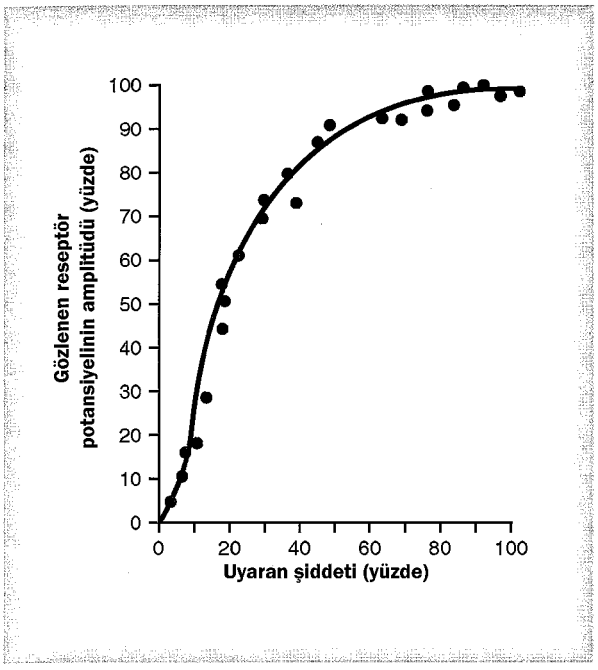
ŞEKİL 46-2

Reseptör potansiyeli eşik değerin üstüne çıktıktan sonra reseptör potansiyeli ile aksiyon potansiyeli arasındaki tipik ilişki.



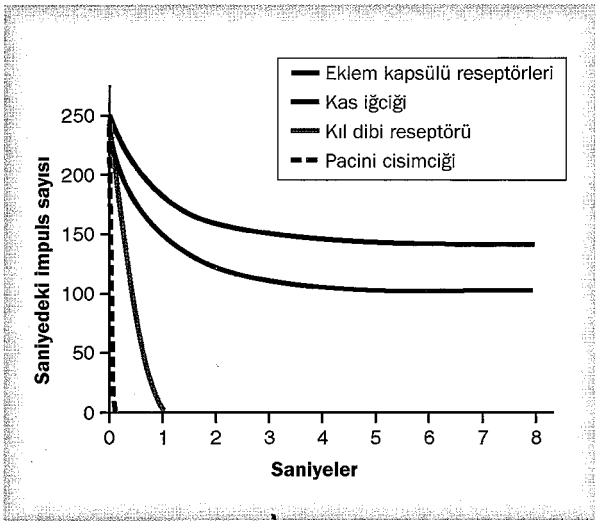
ŞEKİL 46-3

Bir pacini cisimciğinde oluşan reseptör potansiyeli ile duysal sinirin uyarılması. (Loëwenstein'den değiştirilerek: Ann. N. Y. Acad. Sci., 94: 510. 1961).



ŞEKİL 46-4

Reseptör potansiyeli eşik değerin üstüne çıktıktan sonra reseptör potansiyeli ile aksiyon potansiyeli arasındaki tipik ilişki. (Loewenstein'den değiştirilerek: Ann. N. Y. Acad. Sci., 94: 510. 1961).



ŞEKİL 46-5

Çeşitli tiplerdeki reseptörlerin adaptasyonunun bazı reseptörlerde hızlı, bazılarında da yavaş adaptasyon şeklinde olduğu görülmektedir.

Amplitüdün başlangıçta hızla arttığına, fakat yüksek uyaran şiddetinde hızdaki bu artışın gittikçe azaldığına dikkat ediniz.

Bundan sonra, duysal reseptörlerden iletilen *ardışık aksiyon potansiyellerinin frekansı*, reseptör potansiyelindeki artışa bağlı olarak artar. Bu ilkeyi Şekil 46-4'deki verilerle birlikte incelediğimizde, reseptörün yoğun uyarılmasının aksiyon potansiyellerinin sayılarını giderek azalan biçimde artırabildiğini görürüz. Bu hemen hemen tüm duysal reseptörler tarafından kullanılan çok önemli bir ilkedir. Bu ilke reseptörün zayıf duysal deneyime karşı daha duyarlı olmasını fakat yine de duysal deneyim aşırı olana kadar en üst ateşleme hızına ulaşmamasını sağlar. Bu da reseptörde çok zayıftan çok şiddetliye kadar geniş bir yanıt aralığı sağlar.

Reseptörlerin Adaptasyonu

Bütün duysal reseptörlerin bir başka özelliği de uyaranlara bir süre sonra kısmen ya da tamamen *adapte* olmalarıdır. Yani, sürekli bir duysal uyaran uygulandığı zaman, reseptör başlangıçta yüksek impuls hızında cevap verir, daha sonra, aksiyon potansiyeli oluşturma hızı çok aza, hatta sıfıra düşer.

Şekil 46-5, bazı tip reseptörlerdeki tipik adaptasyonu göstermektedir. Pacini cisimciklerinin son derece hızlı, kıl dibi reseptörlerinin bir saniye içinde, buna karşın bazı eklem kapsülü ve kas iğcikleri reseptörlerinin ise yavaş adapte olduklarına dikkat ediniz.

Bazı duysal reseptörler diğerlerinden çok daha fazla uyum göstermektedir. Örneğin, pacini cisimciği bir saniyenin yüzde biri içinde uyaranın "kalkmasına" adapte olmakta, kıl dibi reseptörlerinde ise, bu adaptasyon bir saniye veya daha fazla sürmektedir. Belki, bütün diğer *mekanoreseptörler* de sonunda hemen hemen tamamen adapte olurlar, fakat bu bazılarında saatler ya da günler alır, bundan dolayı "adapte olmayan" reseptörler olarak anılırlar. Bir mekanoreseptörün tamamen adaptasyonu için ölçülen en uzun süre iki gündür, bu birçok aort ve karotis baroreseptörleri için adaptasyon süresidir. Tersine, mekanoreseptör olmayanların bazıları, örneğin, kemoreseptörler ve ağrı reseptörleri büyük bir olasılıkla hiçbir zaman tam adapte olmazlar.

Reseptörlerin Adaptasyon Mekanizması. Reseptörlerde reseptör potansiyelinin doğuşu gibi, reseptör adaptasyon mekanizması, her bir reseptör tipi için farklıdır. Örneğin gözde, basil ve koniler ışığa duyarlı kimyasal maddelerin konsantrasyonlarını değiştirerek adapte olurlar (Bu, Bölüm 50'de tartışılacaktır).

Mekanoreseptörler arasında en detaylı çalışılanı pacini cisimciğidir. Bu reseptörlerde adaptasyon iki yoldan gelişir. Birincisi pacini cisimciği viskoelastik yapıya sahiptir, öyle ki, cisimciğin bir tarafına şeklini değiştirici bir kuvvet aniden uygulandığında bu kuvvet cisimciğin viskoz yapısınca merkezi sinir lifinin aynı tarafına doğrudan iletilir, böylece reseptör potansiyeli or-

taya çıkar. Ancak saniyenin birkaç yüzde biri içinde cisimcikteki sıvı dağılımı yeniden düzenlenir, böylece reseptör potansiyeli söner, yani reseptör potansiyeli basınç ilk uygulandığında ortaya çıkar, fakat, basınç devam ettiği halde saniyenin küçük bir bölümü kadar sürede kaybolur.

Pacini cisimciğinde adaptasyon mekanizmalarından ikincisi, çok daha yavaş işleyen *akomodasyon* mekanizmasıdır ve bizzat sinir lifinin içinde yer alır. Eğer, merkezi çekirdek deforme edilmeye devam edilirse, sinir lifinin ucunda yavaş yavaş akomodasyon gelişir. Bu büyük olasılıkla sinir lifi zarındaki sodyum kanallarının "inaktivasyonu" sonucudur. Bölüm 5'de açıklandığı gibi sodyum kanallarındaki akımın kendisi kanalların gittikçe kapanmasına yol açar.

Olasılıkla, bu iki genel adaptasyon mekanizması öteki bütün mekanoreseptörlere de uygulanabilir. Buna göre adaptasyon kısmen bizzat kendi yapılarının tekrar düzenlenmesinden, kısmen de terminal sinir lifinin akomodasyonundan kaynaklanmaktadır.

Yavaş Adapte Olan Reseptörlerin Sürekli Uyaran Şiddetini Algılaması-"Tonik" Reseptörler. Yavaş adapte olan reseptörler uyaran bulunduğu sürece impulsları beyne göndermeye devam ederler (ya da en az dakikalar veya saatlerce). Böylece beyin vücudun durumu ve çevresiyle ilişkisinden sürekli olarak haberdar olur. Örneğin, kas iğcikleri ve Golgi tendon organları merkezi sinir sistemine her an kasların kasılma durumunu ve tendonlar üzerindeki yükü bildirirler.

Yavaş adapte olan diğer reseptörler arasında (1) vestibüler apareyin makula reseptörleri (2) ağrı reseptörleri, (3) arteryel sistemin baroreseptörleri, (4) karotis ve aorta glomuslarındaki kemoreseptörler sayılabilir.

Yavaş adapte olan reseptörlere, bilgiyi saatlerce iletmeye devam ettiklerinden *tonik* reseptörler denir.

Hızlı Adapte Olan Reseptörlerin Uyaran Şiddetindeki Değişmeleri Algılaması - "Hız Reseptörleri", "Hareket Reseptörleri" veya "Fazik Reseptörler". Hızlı adapte olan reseptörler sadece uyaran şiddeti değiştiğinde uyarıldığı için sürekli sinyal oluşturamayacaktır. Böylece, ancak *gerçekten bir değişiklik varsa güçlü bir cevap verirler.* İletilen impulsların sayısı da değişikliğin *hızı* ile doğru orantılıdır. Bu nedenle böyle reseptörlere *hız* reseptörü, *hareket* reseptörü ya da *fazik* reseptör denir. Örneğin pacini cisimciklerinde, dokuya uygulanan ani bir basınç bu reseptörü birkaç milisaniye uyarır ve basınç devam etse bile daha sonra uyarılma görülmez. Daha sonra basınç kalktığı zaman yeniden bir sinyal gönderir. Bir başka deyişle pacini cisimciği hızlı doku deformasyonlarının sinir sisteminde iletisi yönünden son derece önemlidir, ancak vücuda uygulanan sabit basınçlarda bilginin iletisi bakımından yararlı değildir.

Hız Reseptörlerinin Önemi - Önceden Haber Verici İşlevleri. Eğer vücut durumunda meydana gelen değişikliklerin hızı bilinirse, vücudun birkaç saniye, hatta dakika sonra kazanacağı durumu önceden kestirmek mümkün olur. Örneğin kulaktaki vestibüler apareyin yarım daire kanalları, dairesel bir hareket başladığı zaman, başın dönme hızını bildirir. Bu bilgilenme yardımıyla şahıs sonraki iki saniye içinde ne kadar döneceğini kestirebilir ve vücut hareketini dengeyi koruyacak şekilde önceden ayarlar. Aynı şekilde eklem kapsüllerine yakın olarak bulunan reseptörler vücudun çeşitli bölümlerinin hareket hızlarının saptanmasına yardımcı olurlar. Böylece, koşarken bu reseptörden gelen bilgilerle, önceden, saniyenin belirli bir bölümü içinde ayakların nerede bulunacağı kestirilebilir ve bacak kaslarına gönderilecek motor sinyallerle şahsın, vücut durumu önceden düzeltilerek düşmesi önlenir. Bu önceden haber verme işlevi olmadan şahsın koşması mümkün değildir.

Farklı Tiplerde Sinyalleri İleten Sinir Lifleri ve Sinir Liflerinin Fizyolojik Sınıflandırılması

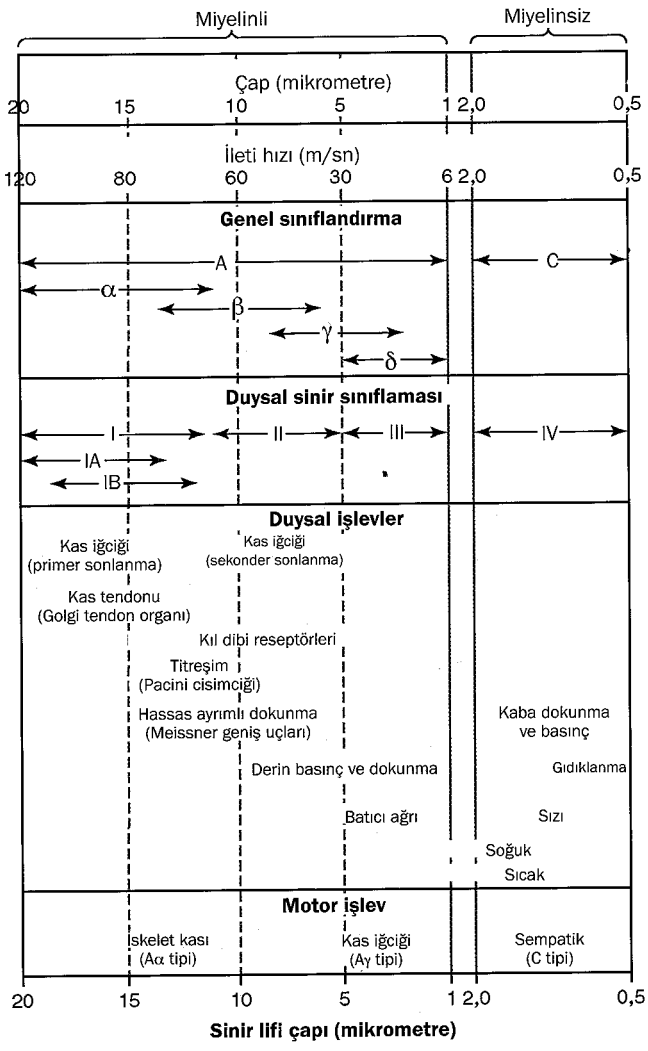
Bazı sinyallerin merkezi sinir sistemine veya merkezi sinir sisteminden perifere çok hızlı iletilmesi gerekir, aksi takdirde, bu bilgiler yararsız olur. Bu duysal sinyallere örnek olarak, koşarken saniyenin bölümleri içinde beyne bacakların anlık pozisyonunu ileten duysal sinyalleri gösterebiliriz. Bunun tam tersi olarak da, sürekli ve künt ağrılar gibi bazı duysal bilginin hızlı iletisi gerekmez, bu yüzden yavaş ileten lifler yeterli olur. Şekil 46-6'da gösterildiği gibi, sinir liflerinin çapları 0,5 ile 20 mikrometre arasında değişir - daha büyük çaptakilerin ileti hızları daha büyüktür. İleti hızı 0,5 ile 120 m/sn arasındadır.

Sinir Liflerinin Genel Sınıflandırması. Şekil 46-6'da gösterildiği gibi, farklı sinir lifleri "genel sınıflandırma" ve "duysal sinir sınıflandırması" şeklinde sınıflanmaktadır. Genel sınıflandırmada lifler A ve C liflerine ayrılır, A lifleri de α, β, γ ve δ olmak üzere alt gruplarına ayrılır.

A tipi lifler spinal sinirlerin tipik geniş ve orta kalınlıkta *miyelinli* lifleridir. C tipi lifler ise ince, *miyelinsiz* liflerdir ve impulsları düşük hızda iletirler. C tipi lifler periferik sinirlerin çoğunun duysal liflerinin yarısından fazlasını, otonom postgangliyonik liflerin de hepsini oluştururlar.

Çeşitli sinir liflerinin çapları, ileti hızları ve işlevleri de şekilde gösterilmiştir. Oldukça kalın liflerin impulsları, 120 m/sn gibi, büyük bir hızla, bir futbol sahasından daha uzun mesafeye 1 sn'de ilettiğine dikkat ediniz. Öte yandan, en ince lifler impulsları 0,5 m/sn gibi düşük bir hızla iletirler. Bu liflerle impulsların ayak baş parmağından medulla spinalise kadar ulaşması için yaklaşık iki saniye geçer.

Duyu Fizyologlarının Kullandığı Başka Bir Sınıflandırma. Bazı kayıt teknikleri ile Aα lifleri iki alt gruba ayrılabilir; ancak bu teknikler kullanılarak Aβ ve Aγ liflerini ayırdet-



ŞEKİL 46-6

Sinir liflerinin fizyolojik sınıflanması ve işlevleri.

mek kolay değildir. Bu nedenle duyu fizyologları tarafından çoğu kez aşağıdaki sınıflandırma kullanılır:

Grup Ia.
Kas iğciklerindeki anülospiral sonlanmaları kapsar (ortalama çapları 17 mikrometre olan bu lifler genel sınıflandırmada α-tipi A liflerden ibarettir).

Grup Ib.
Golgi tendon organından başlayan liflerdir (çapları 16 mikrometre kadar olan bu lifler de α-tipi A liflere uyar).

Grup II.
Birçok deri dokunma reseptöründen ve kas iğciklerindeki çiçek püskülü sonlanmalardan kaynaklanırlar (çapları yaklaşık 8 mikrometre olan bu lifler genel sınıflandırmadaki β- ve γ- tipi A liflerine uyarlar)

Grup III.
Sıcaklık, kaba dokunma ve batıcı ağrıları ileten liflerdir (ortalama 3 mikrometre çapında olan bu lifler genel sınıflandırmada δ-tipi A lifleri grubuna girerler).

Grup IV.
Ağrı, kaşınma, sıcaklık, kaba dokunma duyularını ileten miyelinsiz liflerdir (0,5-2 mikrometre çapında, genel sınıflandırmada C grubu lifler denilen gruba girerler).

Sinir Traktuslarında Farklı Şiddette Sinyallerin İletimi- Uzamsal ve Zamansal Birikme

Her bir sinyalin daima taşınması gerekli niteliklerinden biri şiddetidir, örneğin ağrının şiddeti gibi. Şiddetin bu farklı dereceleri ya ileten paralel liflerin sayısı artırıla-

rak ya da tek bir lif boyunca daha fazla sayıda impulsun iletilmesiyle taşınır. Bu iki mekanizmaya sırasıyla spasiyal (uzamsal) sumasyon ve temporal (zamansal) sumasyon birikme denir.

Uzamsal Birikme. Şekil 46-7 *spasiyal sumasyon (uzamsal birikme)* olayını gösteriyor. Şekilde görüldüğü gibi, sinyalin şiddetinde artış, ileti için kullanılan lif sayısında da artışla sağlanır. Şekilde derinin bir bölümünün çok sayıda paralel ağrı lifiyle inerve edildiği görülmektedir. Bunların her biri ağrı reseptörü görevi yapan yüzlerce küçük *serbest sinir ucuna* dallanmıştır. Böylece bir ağrı lifinden ayrılan lifler çok defa deride 5 cm çapında geniş bir deri alanına dağılır. Bu alana lifin *reseptör alanı* adı verilir. Alanın merkezinde uçların sayısı büyük olduğu halde, çevreye doğru azalır. Şekilde aynı zamanda, sinir lifleri dallarının öteki ağrı liflerinin dallarıyla örtüştüğü de görülüyor. Böylece iğne batışı genellikle birçok ağrı lifini eşzamanlı olarak uyarır. İğne belirli bir ağrı lifinin reseptör alanının ortasına battığı zaman bu lifin uyarılma derecesi, iğne reseptif alanının periferine battığında olduğundan çok daha büyüktür.

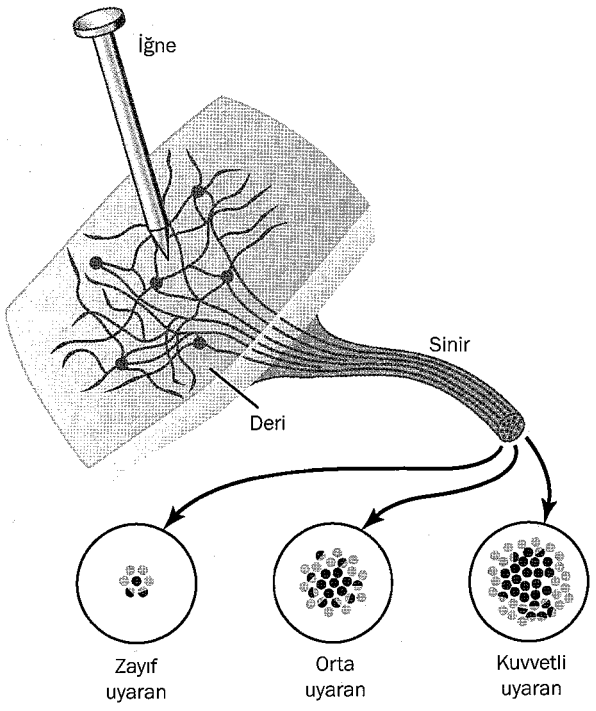
Şekil 46-7'nin alt bölümünde deri alanlarından gelen sinir demetinde enine kesitin üç farklı görüntüsü verilmiştir. Solda zayıf bir uyaranla yalnız ortadaki tek sinir lifinin kuvvetle uyarıldığı (kırmızı renkli liflerle gösterilmiş), komşu liflerin ise zayıf olarak uyarıldığı (yarısı-kırmızı lifler) belirtilmiştir. Öteki iki enine kesitte, sırasıyla orta şiddette ve şiddetli uyaranlarla gittikçe daha çok sayıda lifin uyarıldığı görülmektedir. Böylece sinyaller güçlendikçe giderek daha çok life yayılırlar. Bu *uzamsal birikme* olayıdır.

Zamansal Birikme. Sinyalin gittikçe artan şiddetini iletmek için ikinci yol da, her bir lifteki sinir impulsları *frekansını* yükseltmektir, buna *temporal sumasyon (zamansal birikme)* adı verilir. Şekil 46-8 bunu göstermektedir, şeklin üst bölümünde şiddeti değişen bir sinyal, alt bölümünde de sinir lifiyle iletilen impulslar görülmektedir.

Nöron Havuzlarında Sinyallerin İletilmesi ve İşlenmesi

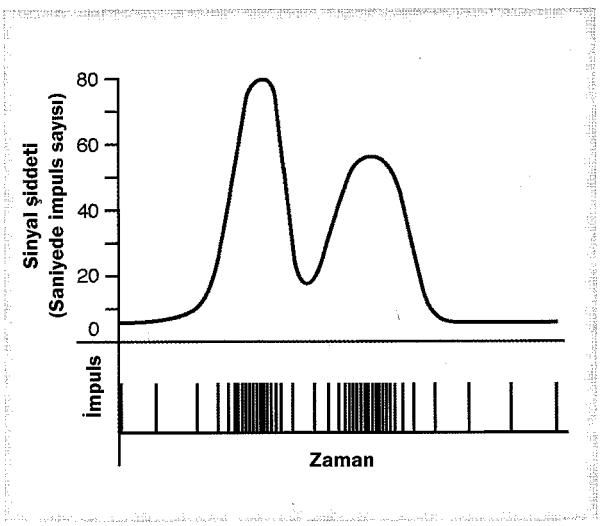
Merkezi sinir sistemi gerçekten binlerce, milyonlarca nöronal havuzu kapsar, bunların bazılarında az sayıda, bazılarında da çok büyük sayılarda nöron bulunur. Örneğin tüm beyin korteksi tek büyük bir nöron havuzu olarak düşünülebilir. Bazal gangliyonlar, talamusun özgün çekirdekleri, serebellum, mezensefalon, pons ve medulla oblongatada da böyle nöron havuzları bulunur. Omuriliğin arka gri maddesinin tümü uzun bir nöron havuzu olarak kabul edilebilir.

Her nöron havuzu kendi özel organizasyonuna sahiptir, bu da, sinyalleri kendine özgü biçimde işlemesi-



ŞEKİL 46-7

İğne batırılan bir deri bölgesinden başlayan sinir gövdesi içindeki ağrı liflerinin uyarılma modelleri. Bu *uzamsal birikmeye* bir örnektir.



ŞEKİL 46-8

Sinyal şiddetinin sinir impulslarında frekans modülasyon serisine dönüşümü. Yukarıda sinyal şiddeti, aşağıda da ayrı sinir impulsları görülmektedir. Bu *zamansal birikmeye* bir örnektir.

ne neden olur. Böylece bu nöron havuzları topluluğu sinir sisteminin farklı işlevlerini yürümesine izin verir. Ancak bu havuzlar farklı fonksiyon gösterdikleri halde, ilerideki sayfalarda tanımlanacağı gibi benzer birçok fonksiyon prensiplerine de sahiptirler.

Sinyallerin Nöron Havuzlarından İletilmesi

Sinyallerin Geçişini Sağlayan Nöron Organizasyonu. Şekil 46-9'da birçok nörondan oluşan nöron havuzunda solda "giriş" lifleri, sağda da "çıkış" lifleri görülmektedir. Her bir giriş lifi, önce yüzlerce, daha sonra da binlerce terminal life bölünerek ortalama bin ya da daha fazla terminal lifle nöron havuzunda geniş bir alandaki nöronların dendritleri ya da hücre gövdeleriyle sinaps yapmak için geniş bir alana yayılırlar. Dendritler genelde havuzda yüzlerce hatta binlerce mikrometreye kadar ulaşan bir alana yayılarak dallanırlar.

Gelen sinir liflerinden her biri ile uyarılan nöron alanına *uyarılma alanı* adı verilir. Şekil 46-9'da girdi liflerinin çok sayıda ucunun kendi "reseptif alanına" yakın nöron üzerinde sonlandığına, daha uzak nöronlarda daha az sayıda sonlanma bulunduğuna dikkat ediniz.

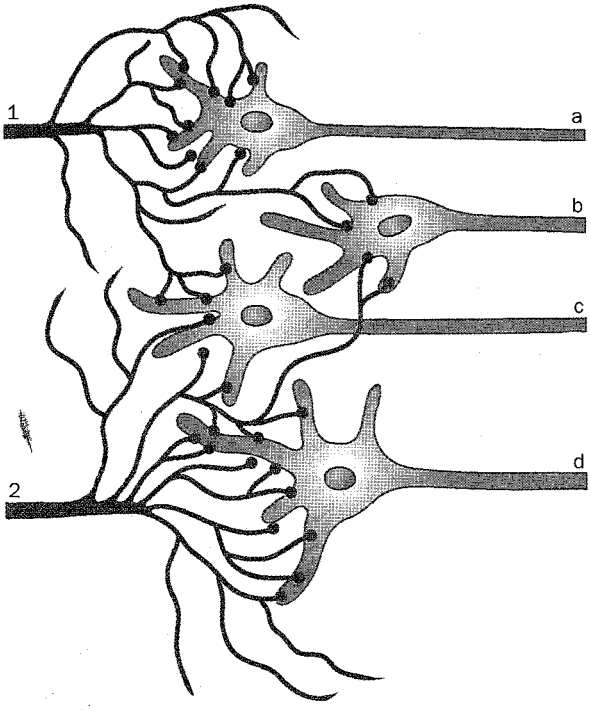
Eşik ve Eşikaltı Uyaranlar-Eksitasyon ve Kolaylaştırma (Fasilitasyon). Bölüm 45'de sinaps işlevleri anlatılırken tek bir eksitatör presinaptik terminal deşarjının hemen hemen hiçbir zaman postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyeline neden olamayacağına işaret edilmişti. Eksitasyon yaratabilmek için ya eşzamanlı olarak birçok giriş terminalinin aynı nöron üzerinde deşarj yapmaları ya da eksitasyonların hızla birbirini izlemesi gerekir. Örnek olarak Şekil 46-9'daki nöronlardan birine altı ayrı terminalin eşzamanlı deşarjını düşünelim. Eğer öğrenciler, her bir giriş lifinin nöronların her biri üzerindeki terminallerini sayarlarsa *giriş lifi 1'in, a nöronunda* deşarj sağlamak için gerekenden daha fazla terminale sahip olduğunu göreceklerdir. Giriş lifi 1'den, bu nörona gelen uyarana *eksitatör uyaran*, ya da eksitasyon eşiğinin üstünde olduğu için *eşiküstü uyaran* adı verilir.

Giriş lifi 1'in, aynı zamanda b ve c nöronları üzerinde terminalleri varsa da bunlar uyarmaya yeterli değildir. Ancak bu terminallerin deşarjları her iki nöronu da öteki giriş liflerinden gelecek sinyallere karşı duyarlı hale getirirler. Bu durumda bu nöronlara gelen uyaranlara *eşikaltı* denir ve nöronlar da *kolaylaştırılmıştır.*

Benzer şekilde *giriş lifi 2*'den, *d nöronuna* eşiküstü, *b ve c nöronlarına* eşikaltı fakat kolaylaştırıcı impulslar gelmektedir.

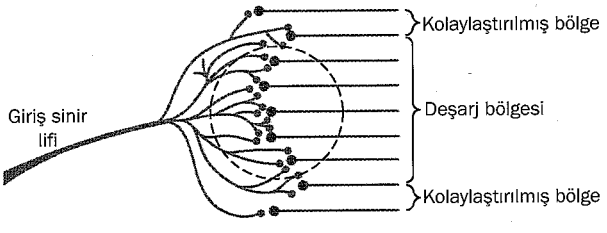
Şekil 46-9 bir nöron havuzunun çok dar bir alanını büyütülmüş olarak vermektedir. Çünkü Şekil 46-10'da görüldüğü gibi her bir giriş sinir lifi, kendi dağılma "alanı"nda yüzlerce ya da binlerce nörona çok sayıda sonlanma dalı verir. Bu şekilde merkezde yuvarlak içine alınmış alandaki tüm nöronlar giriş lifleriyle uyarılırlar. Bu alana giriş lifinin *deşarj bölgesi* ya da *eksitasyon bölgesi* ya da *liminal alan* denir. İki yanda bulunan nöronlar ise eksite olmamış fakat kolaylaşmıştır. Bu bölgelere de *kolaylaştırılmış bölge* ya da *eşikaltı* veya *subliminal bölge* adı verilir.

Nöron Havuzunun Baskılanması. Giriş liflerinin bazılarının nöronları eksite değil inhibe ettiğini hatırlamalıyız. Bu olay kolaylaştırmanın tersidir ve inhibitör dalların dağıldığı bölgeye *inhibitör bölge* denir. İnhibisyonun derecesi bölgenin merkezindeki sonlanmaların çokluğu nedeniyle daha yüksektir; çevreye doğru gittikçe daha azalır.



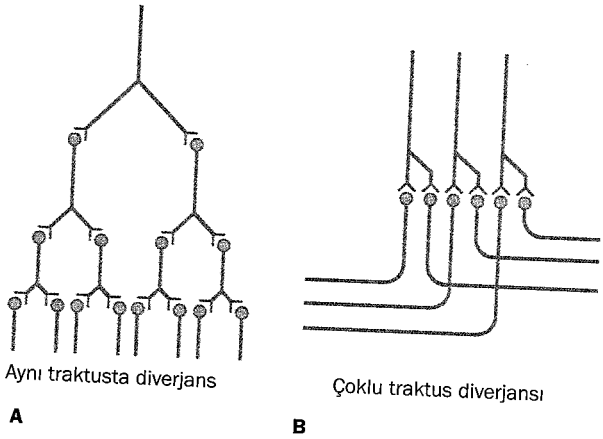
ŞEKİL 46-9

Bir nöron havuzunun temel organizasyonu.



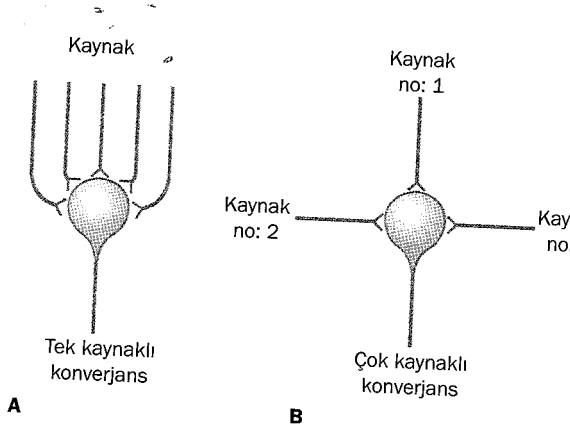
ŞEKİL 46-10

Bir nöron havuzunda "deşarj" bölgesi ve "kolaylaştırılmış" bölgeler.



ŞEKİL 46-11

Nöron yollarındaki "diverjans" (dallanma). A, bir traktusta sinyalin "kuvvetlendirilmesini" sağlayan diverjans. B, sinyalin farklı alanlara dağılmasını sağlayan çoklu traktus diverjansı.



ŞEKİL 46-12

Tek bir nöron üzerinde çok sayıda giriş lifinin "konverjansı" birl
mesi, A. Tek kaynaktan gelen çok sayıda giriş lifleri. B, Çeşitli fa
lı kaynaklardan giriş lifleri.

Sinyallerin Nöron Havuzundan Geçerken Dallanması

Bir nöron havuzuna giren zayıf sinyallerin çoğunlukla havuzdan ayrılırken daha çok sayıda sinir lifini uyardığı görülür. Bu olaya *diverjans (dallanma)* denir. Tamamen farklı amaçları olan başlıca iki çeşit diverjans vardır.

Şekil 46-11 A'da *kuvvetlendirici* tipte bir diverjans görülmektedir. Giriş sinyalleri geçtikleri yollarda birbirini takip eden gittikçe artan sayıda nöronlara yayılırlar. Bu tipteki diverjans iskelet kaslarını kontrol eden kortikospinal yolun özelliğidir. Motor kortekste bir büyük piramidal hücre, fazlasıyla kolaylaştırıldığı koşullarda, sayısı 10.000'e kadar ulaşan kas liflerini eksite eder.

İkinci tip diverjans Şekil 46-11 *B*'de gösterilen *çoklu traktus diverjansıdır*. Bu örnekte sinyaller sinir havuzundan iki ayrı doğrultuda taşınırlar. Örneğin medulla spinalisin arka kordonlarında iletilen bilgi beynin alt bölgelerinde iki ayrı yol izler: (1) Serebelluma ve (2) beynin alt bölgelerinden talamus ve beyin korteksine. Benzer şekilde, talamusta duysal bilginin hemen hepsi hem talamusun daha derin yapılarına hem de aynı zamanda beyin korteksinin farklı kısımlarına iletilir.

Sinyallerin Birleşmesi

"Konverjans" bir tek nöronu eksite etmek için çok sayıda giriş liflerinden sinyallerin toplanmasıdır. Şekil 46-12 A *tek bir kaynaktan konverjansı* gösterir. Yani gelen lif yolundaki çok sayıda terminaller aynı nöron üzerinde sonlanırlar. Bu durum nöronların tek bir giriş terminalinden gelen aksiyon potansiyeliyle hemen hemen hiç bir zaman uyarılmadığını göstermesi bakımından önemlidir. Fakat çok sayıda giriş terminallerinden gelen aksiyon potansiyelleri nöronun deşarjı için gerekli eşik değere ulaşmasını sağlayacak yeterli uzamsal birikmeyi sağlar.

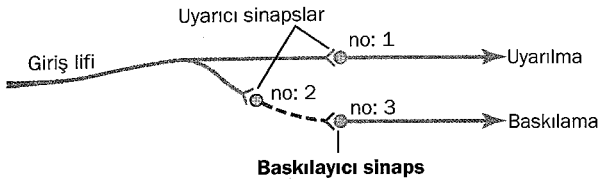
Şekil 46-12 B'de gösterildiği gibi *konverjans, bir çok kaynaktan gelen giriş sinyallerinin* (eksitatör vey inhibitör) *konverjansı da olabilir*. Örneğin, omurilil ara nöronlarında (1) periferik sinirlerden omuriliğe gi ren lifler, (2) omuriliğin bir segmentinden diğerine ge çen propriyospinal lifler, (3) beyin korteksinden geler kortikospinal lifler ve (4) beyinden omuriliğe inen bazı uzun yollar konverjans gösterir. Daha sonra bu ara nöronlardan gönderilen sinyaller de kas işlevini kontrol etmek için ön motor nöronda konverjansa uğrarlar.

Farklı kaynaklardan gelen bilginin konverjansı sonucu hazırlanan cevap bütün bu farklı tipteki bilginin bileşkesidir. Birleşme, merkezi sinir sisteminin, bilginin farklı türlerini tarama, toplama ve eşleştirme için kullandığı önemli bir yoldur.

Uyarıcı ve Baskılayıcı Çıkış Sinyalleri Olan Nöron Devreleri

Bazen bir nöron havuzuna gelen sinyal bir doğrultuda uyarıcı çıkış sinyali yaratırken, öteki doğrultuda da baskılayıcı çıkış sinyali yaratabilir. Örneğin omurilikte bir nöron grubu ayağın ileri bir hareketi için eksitatör sinyal gönderirken, başka bir nöron grubu da eşzamanlı olarak, ayağın ileri hareketine direnci kaldırmak üzere, bacağın arka kaslarını baskılar. Bütün antagonist kas çiftlerinin kontrolünde karakteristik olan bu tip devrelere *zıt inhibisyon devreleri* adı verilir.

Şekil 46-13 baskılamanın hangi yoldan sağlandığını göstermektedir. Giriş lifi eksitatör çıkış yolunu doğrudan uyardığı halde, *inhibitör bir ara nöron* (nöron 2), nöron havuzunun ikinci çıkış yolunu inhibe etmek için farklı tipte bir aracı madde salar. Bu devre tipinin beynin birçok bölgelerindeki aşırı aktivitenin önlenmesi için önemli olduğu düşünülmektedir.



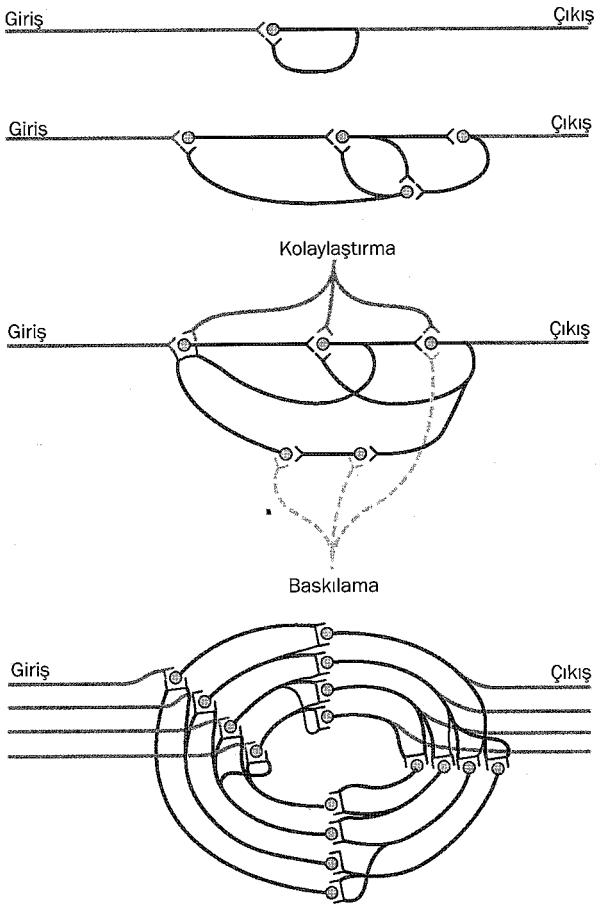
ŞEKİL 46-13

Baskılayıcı devre. Nöron 2 baskılayıcı bir nörondur.

Bir Nöron Havuzunda Sinyalin Süresinin Uzatılması -"Ard-Boşalım"

Şimdiye kadar, yalnızca nöron havuzları boyunca nakledilen sinyallerden söz ettik. Ancak pek çok olayda havuza giren sinyal tamamlandıktan sonra birkaç milisaniyeden dakikaya kadar uzayan *ard-boşalım* denilen uzamış çıkış deşarjlarına neden olur. Bu ard-boşalıma neden olan en önemli mekanizmalar aşağıdaki gibidir.

Sinapsta Ard-Boşalım. Bir nöronun soma ya da dendritlerinin yüzeyindeki eksitatör sinapslardan deşarjlar geldiği zaman nöronda postsinaptik elektriksel potansiyel gelişir, birkaç milisaniye devam eder, ve özellikle uzunetkili sinaptik transmitter maddelerin bir kısmını içerdiğinde birçok milisaniye sürer. Bu potansiyel süresince nöron eksite olmaya devam ederek, Bölüm 45'de açıklandığı gibi, sürekli bir çıkış impuls dizisi oluşur. Böylece tek başına bu sinaptik ard-boşalım mekanizmasıyla, tek bir girdi sinyalinin, milisaniyeler boyunca sürecek bir sinyal çıktısı (bir dizi ardışık deşarj) oluşturması mümkün olabilir.



ŞEKİL 46-14

Gittikçe karmaşıklaşan yansıyan devreler.

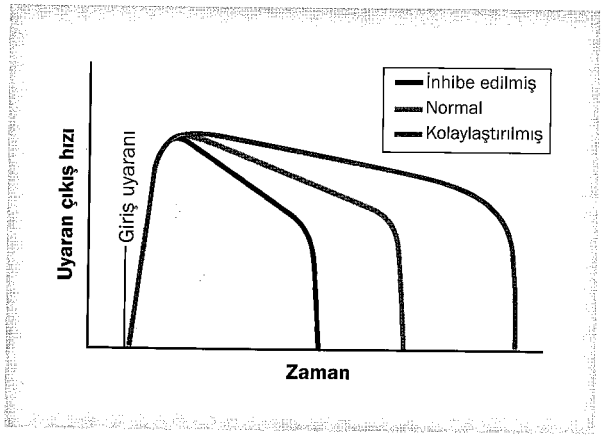
Sinyal Uzamasına Neden Olan Yansıyan (Osilatör) Devreler. Sinir sistemindeki devrelerin en önemlilerinden biri de *yansıyan* ya da *osilatör devrelerdir*. Bu tip devreler nöron devresinin içinde yer alan pozitif geribildirim tarafından oluşturulur. Bu pozitif geribildirim de aynı devrenin girişini yeniden eksite eder. Sonuçta devre bir kere uyarıldığında, uzun süre yineleyen deşarjlar yapar.

Yansıyan devrelerin olası çeşitli modelleri Şekil 46-14'de görülmektedir. Bunlardan, tek bir nöronu ilgilendiren en basiti Şekil 46-14 *A*'da verilmiştir. Burada çıkış nöronu basitçe gönderdiği bir kollateral lifle kendi dendritlerini ya da somasını tekrar uyarabilir. Böylece nöron birkez deşarj yaptığı zaman, geribildirim uyarıları uzun süreli deşarjlar yaratabilir. Bu tür devreler olasılıkla çok önemli değildir arına, kuramsal olarak nöron deşarj yaptıktan sonra geribildirim uyarıları nöron deşarjlarını uzun bir süre sürdürebilir.

Şekil 46-14 *B*'de geribildirim devresine birkaç nöronun daha katılmasıyla, başlangıç deşarjı ile geribildirim sinyali arasındaki sürenin daha da uzadığı görülmektedir. Şekil 46-14 *C;* yansıyan devreye hem inhibitör, hem de eksitatör liflerin katılımıyla oluşan daha kompleks bir sistemi göstermektedir. Kolaylaştırıcı bir sinyal yansımanın şiddet ve sıklığını artırırken, inhibitör bir sinyal yansımayı baskılar veya durdurur.

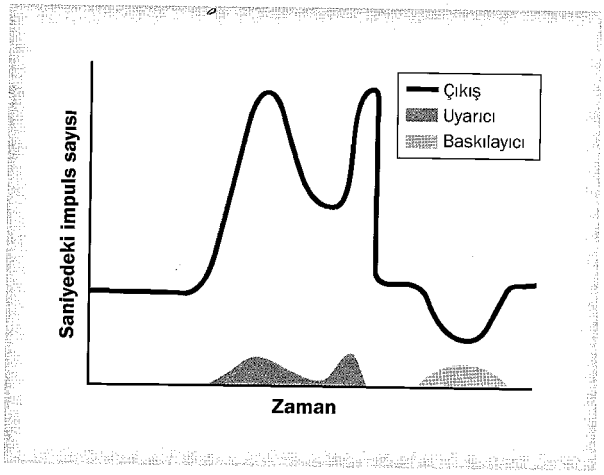
Şekil 46-14 *D* yansıyan devrelerin çoğunda çok sayıda paralel liflerin bulunuşunu ve her hücresel durakta terminal liflerinin dağılımını göstermektedir. Böylece bir sistemde yansıyan sinyal, yansımaya katılan paralel liflerin toplam sayısına göre zayıf ya da kuvvetli olabilir.

Bir Yansıyan Devrede Sinyal Uzamasının Özellikleri. Şekil 46-15 tipik bir yansıyan devreyi göstermektedir. Girişi sinyali 1 milisaniye kadar sürdüğü halde, çıkış birçok milisaniye hatta dakikalarca sürebilmektedir. Şekil, yansıma sırasında çıkış sinyalinin şiddetinin genellikle yüksek bir düzeye kadar arttığını ve sonra kritik bir düzeye doğru azalarak aniden tümüyle kaybolduğunu göstermektedir. Yansımanın bu ani kayboluşunun nedeni, devredeki sinaptik bileşkelerin yorgunluğudur. Kritik bir düzeyin ötesindeki yorgunluk, devredeki bir sonraki nöronun uyarılmasını eşik düzeyin altına düşürür, böylece devredeki geribildirim aniden kopar.



ŞEKİL 46-15

Tek bir giriş uyaranından sonra, bir yansıyan devreden alınan tipik çıkış sinyalleri. Kolaylaştırma ve baskılamanın etkileri görülmektedir.



ŞEKİL 46-16

Tek bir yansıyan devreden veya intrensek deşarj yapan nöron havuzundan sürekli çıkış. Uyarıcı veya baskılayıcı giriş sinyallerinin etkileri görülmektedir.

Tüm sinyalin sona ermesine kadar geçen süre, beynin diğer bölümlerinden gelerek devreyi güçlendiren ya da inhibe eden sinyallerle de kontrol edilebilmektedir. Çıkış sinyallerinin tam bu özellikteki kayıtları, ayağın ağrılı uyaranla uyarılmasını izleyerek herhangi bir fleksör reflekste yer alan kası uyaran motor sinirlerden elde edilmiştir (Şekil 46-18'de gösterildiği gibi).

Nöron Devrelerinden Sürekli Sinyal Çıkışı

Bazı nöron devreleri uyarıcı giriş sinyalleri olmadan sürekli çıkış sinyalleri yaymaktadır. En az iki mekanizma bu etkiye sebep olur: (1) sürekli intrensek nöron deşarjı ve (2) sürekli yansıyan sinyaller.

İntrensek Nöron Eksitabilitesinin Yarattığı Sürekli Deşarjlar. Diğer uyarılabilen dokularda olduğu gibi nöronlar da eksitatör zar potansiyeli belirli bir eşik değerin üzerine yükselirse, yineleyen deşarjlar yapar. Birçok nöronun zar potansiyelleri, hatta normal durumda bile, sürekli impuls yayacak kadar yüksektir. Bu özellikle serebellumun çok sayıdaki nöronunda ve omuriliğin ara nöronlarının çoğunda görülür. Bu hücrelerin yaydığı impulsların frekansı, eksitatör sinyallerle artar, inhibitör sinyallerle azalır; inhibitör sinyaller bazen ateşleme hızını sıfıra indirebilir.

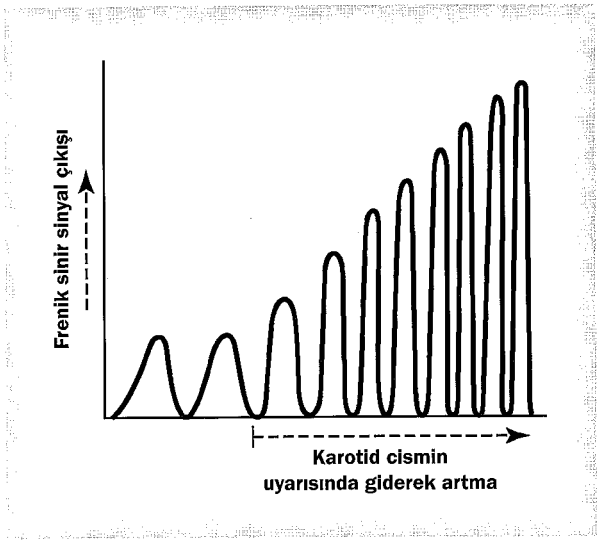
Bilgi İletim Yolu Olarak Yansıyan Devrelerden Yayılan Sürekli Sinyaller. Yansımayı durduracak kadar yorulmayan bir yansıyan devre, sürekli bir uyaran kaynağıdır. Yansıma havuzuna giren baskılayıcı impulslar çıkış sinyalini azaltabilir, hatta söndürebilirken, uyarıcı impulslar çıkış sinyalini yükseltebilirler.

Şekil 46-16'da ya intrensek nöron uyarılabilirliği ya da yansıyan devreler sonucu bir nöron havuzundan sürekli bir sinyal çıkışı görülmektedir. Eksitatör giriş sinyalinin, çıkış sinyalini çok artırdığı, inhibitör giriş sinyalinin ise çıkışı çok azalttığına dikkat ediniz. Radyo dalgaları ile ilgisi olan öğrencilerin kolaylıkla tanıyabilecekleri gibi, bu bir *taşıyıcı dalga* tipinde bilgi taşınımıdır. Yani, eksitatör ve inhibitör kontrol sinyalleri çıkış sinyalinin *nedeni* değildir, fakat onu *kontrol* ederler. Taşıyıcı dalga sisteminin sinyalin şiddetini artırıp azaltabileceğini gördük. Bu tipteki bilgi iletisi negatif bilgi için olmayıp, yalnız pozitif bilgi içindir. Bilginin bu türlü iletisi otonom sinir sisteminde, damar tonusu, barsak tonusu, irisin daralma derecesi ve kalp hızının vb. kontrolü için kullanılır. Yani bu işlevlerin herbirine giden uyarıcı sinyaller, yansıyan nöron yolaklarına gelen yardımcı girdi sinyalleriyle artırılabilir ya da azaltılabilir.

Ritmik Sinyal Çıkışı

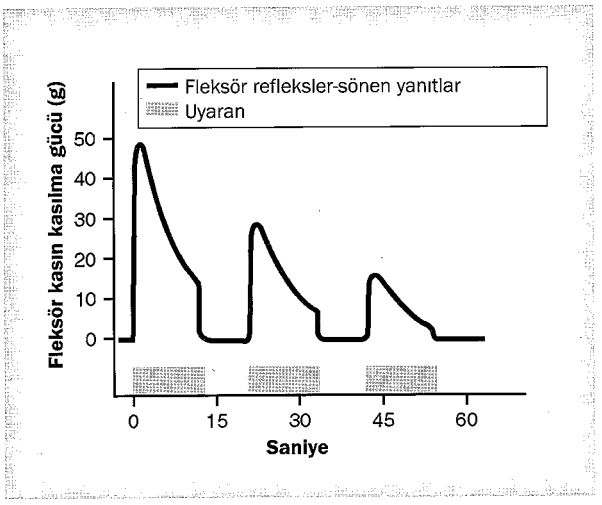
Birçok nöron devreleri ritmik çıkış sinyalleri yayarlar; örneğin, omurilik ve ponstaki solunum merkezinden kaynaklanan ritmik solunum sinyalleri gibi. Bu ritmik solunum sinyalleri yaşam boyunca devam eder. Oysa köpeğin arka bacaklarındaki kaşınma refleksi ya da, herhangi bir hayvanın yürüme hareketleri gibi bazı ritmik sinyallerde ise, ilgili devrede sinyali başlatmak için giriş uyaranı gerekir.

Deneysel olarak çalışılan bütün ritmik sinyallerin tamamı veya çoğunun, bir nöron havuzundan bir sonrakine ulaşan döngüsel yoldaki uyarıcı veya baskılayıcı sinyallerin, birinin diğerini beslediği yansıyan devreler veya yansıyan devreler dizisi sonucu oluştuğu bulunmuştur.



ŞEKİL 46-17

Solunum merkezinden gelen birleşmiş sinir uyarılarının ritmik çıkışı; karotid cismin uyarılmasındaki artışın, solunumu artırmak üzere diyaframa giden frenik sinir uyarı frekansını ve gücünü artırdığı görülmektedir.



ŞEKİL 46-18

Ardışık fleksör reflekslerin refleks yoldaki iletide yorgunluk oluşturması.

Uyarıcı ya da baskılayıcı sinyaller, ritmik çıkış sinyalinin amplitüdünü artırabilir veya azaltabilir. Örneğin Şekil 46-17'de, frenik sinirdeki ritmik solunum sinyalleri gösterilmiştir. Karotid cisim, arteryel oksijen eksikliği yoluyla uyarıldığında, ritmik solunum çıktı sinyallerinin hem frekansı, hem de genliği (amplitüd) giderek artmaktadır.

Nöron Devrelerinin Kararlılık ve Kararsızlığı

Beynin hemen hemen bütün bölümlerinin doğrudan ya da dolaylı olarak birbirine bağlanmış olması ciddi bir problem yaratır. Eğer birinci bölüm ikincisini uyarır, ikinci üçüncüsünü, üçüncü dördüncüsünü uyarırsa ve bu şekilde devam ederse sonunda tekrar birinci uyarılır. Böylece beynin herhangi bir bölümüne giren sinyalin sürekli bir devre yaratarak, bütün bölümleri tekrar tekrar uyaracağı açıktır. Eğer böyle olsaydı, kontrol edilemeyen bir yığın yansıyan sinyallerle beynin bütün devreleri işgal edilecek ve bilgi sinyallerinin hiçbiri iletilemeyecekti. *Epileptik nöbet* sırasında beynin yaygın alanlarında böyle bir etki görülür. Acaba merkezi sinir sistemi bunun oluşmasını nasıl önler? Bunun yanıtı bütün merkezi sinir sisteminde işleyen iki temel mekanizmada yatar: (1) baskılayıcı devreler ve (2) sinapsların yorgunluğu.

Sinir Sistemi İşlevlerinin Değişmezliğini Sağlayan Baskılayıcı Mekanizmalar

Beynin geniş alanlarında iki tipte baskılayıcı devre sinyallerin aşırı yayılmasını engeller: (1) bir sinirsel yolun sonunda aynı yolun eksitatör başlangıç nöronlarına dönen inhibitör geribildirim devreleri, bu devreler hemen hemen bütün duysal sinir yollarında görülür; terminal aşırı uyarılınca duysal yoldaki hem giriş nöronlarını hem de ara nöronları inhibe ederler; ve (2) beynin geniş alanları, bazı nöron havuzlarının kaba baskılayıcı kontrolü altındadır. Örneğin bazı bazal gangliyonlar motor kontrol sistemi boyunca baskılayıcı etki yapar.

Sinir Sisteminde Kararlılık Sağlama Yönünden Sinaps Yorgunluğu

Sinaps yorgunluğu, basitçe eksitasyon süresi uzadıkça ve kuvvetlendikçe sinaptik iletimin giderek zayıflaması anlamına gelir. Şekil 46-18 bir hayvanda ayak tabanında ağrılı uyaranla ardarda yaratılan üç fleksör refleksi göstermektedir. Her kayıtta kasılma gücünün giderek biraz daha azaldığına yani kuvvetin düştüğüne dikkat ediniz: Bu etkinin çoğu flesör refleks yayındaki sinapsların *yorgunluğu* ile oluşur. Ayrıca refleksler arasındaki süre kısaldıkça bir sonraki refleks yanıtın şiddeti de düşmektedir.

Yorulma Mekanizmasıyla, Sinirsel Yolun Duyarlığının Otomatik Olarak Kısa Süreli Düzenlenmesi. Şimdi yorulma olayını beyindeki yollara uygulayalım. Aşırı kullanılanlar genel-

likle yorulurlar ve böylece duyarlıkları azalır. Öte yandan, daha az kullanılanlar, dinlenmiş olduğu için, duyarlıkları artar. Böylece yorgunluk ve yorgunluğun düzelmesi, farklı sinir sistemi devrelerinin duyarlığını kısa sürede değiştirebilen önemli bir yol oluşturur. Bu, devrelerin, etkin işlev yürütebilmesini sağlayan bir duyarlık aralığında tutulmasını sağlar.

Sinaps Duyarlığının Sinaps Reseptörlerinin Sayılarının Artması ve Azalması İle Uzun Süreli Değişmeleri. Sinapsların uzun süreli duyarlılığı aktivite azaldığı zaman sinaptik bölgedeki reseptör proteinlerin sayısını artırarak ve aktivite arttığında da reseptörlerin azaltılması ile değiştirilebilir. Bunun mekanizması aşağıdaki gibidir: Reseptör proteinler "endoplazmik retikulum-Golgi aygıtı sistemi"nde yapılıp, kalıcı olarak reseptör nöronun sinaptik zarına yerleştirilmektedir. Sinapslar aşırı şekilde kullanıldığı zaman transmiter maddenin fazlası reseptör proteinle birleşir, bu reseptörlerin birçoğu inaktive edilir ve sinaptik zardan uzaklaştırılırlar.

Devrelerin kendine özgü işlevini tam olarak yürütebilmesi için sinaptik duyarlığın gereken düzeye ayarlanmasında, diğer kontrol mekanizmaları kadar reseptör sayılarının azalması ya da artmasının da sürekli rol oynaması beklenir. Bir an için, bu devrelerden yalnızca birkaçının duyarlığında anormal yükselişin ne kadar ciddi sonuçlar doğurabileceğini düşünelim. Bu durumda bekleneceği gibi sürekli kas krampları, nöbetler, psişik bozukluklar, halüsinasyonlar, mental gerginlik ve diğer sinirsel bozukluklar gelişecektir. Fakat bu otomatik kontroller, devrelerin duyarlığını, tekrar çok aktif veya çok bastırılmış duruma geçecekleri zamana kadar, kontrol edilebilecek sınırlar içinde tutarlar.

Kaynaklar

Buzsaki G: Large-scale recording of neuronal ensembles. Nat Neurosci 7:446, 2004.

Baev KV: Biological Neural Networks. Boston: Birkhauser, 1998.

Basar E: Brain Function and Oscillations. Berlin: Springer, 1998.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81: 117, 2001.

Gandevia SC: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. Physiol Rev 81:1725, 2001.

Gebhart GF: Descending modulation of pain. Neurosci Biobehav Rev 27:729, 2004.

Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81:685, 2001.

Ivry RB, Robertson LC: The Two Sides of Perception. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Krupa B, Liu G: Does the fusion pore contribute to synaptic plasticity? Trends Neurosci 27:62, 2004.

McLachlan EM: Transmission of signals through sympathetic ganglia-modulation, integration or simply distribution? Acta Physiol Scand 177:227, 2003.

Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 5:263, 2004.

Palmer MJ, von Gersdorff H: Phasic transmitter release from tonic neurons. Neuron 35:600, 2002.

Pearson KG: Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior. Annu Rev Physiol 62:723, 2000.

Renteria RC, Johnson J, Copenhagen DR: Need rods? Get glycine receptors and taurine. Neuron 41:839, 2004.

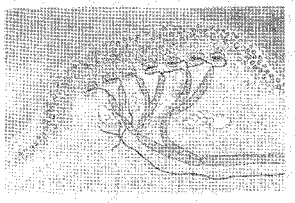
Richerson GB, Wu Y: Dynamic equilibrium of neurotransmitter transporters: not just for reuptake anymore. J Neurophysiol 90:1363, 2003.

Schwartz EA: Transport-mediated synapses in the retina. Physiol Rev 82:875, 2002.

Shen K: Molecular mechanisms of target specificity during synapse formation. Curr Opin Neurobiol 14:83, 2004.

Williams JT, Christie MJ, Manzoni O: Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 81:299, 2001.

Somatik Duyular: I. Genel Organizasyon; Dokunma ve Durum Duyuları



Somatik duyular, tüm vücuttan gelen duysal bilgileri toplayan sinirsel mekanizmalardır. Bu duyular görme, işitme, koklama, tat ve denge ile ifade edilen *özel duyulardan* farklılık gösterir.

SOMATİK DUYULARIN SINIFLANDIRILMASI

Somatik duyular, 3 fizyolojik tipe ayrılır: (1) vücudun bazı dokularının mekanik yer değiştirmesi ile uyarılan, *dokunma* ve *pozisyon* duyularını içeren *mekanoreseptif somatik duyular*; (2) sıcak ve soğuğu algılayan *termoreseptif duyular*; (3) dokularda hasar yapan herhangi bir faktör tarafından aktive edilen *ağrı duyusu.*

Bu bölüm mekanoreseptif dokunma ve pozisyon duyuları ile ilgilidir. Bölüm 48'de ise termoreseptif ve ağrı duyuları tartışılmaktadır. Dokunma duyuları, *dokunma, basınç, vibrasyon* ve *gıdıklanma duyularını*, pozisyon duyuları ise *statik pozisyon* ve *hareketin hızı gibi* duyuları içerir.

Somatik Duyuların Diğer Sınıflandırılmaları. Somatik duyular aşağıda belirtildiği gibi, farklı şekilde de sınıflandırılabilir.

Eksteroreseptif duyular, vücudun dış yüzeyinden gelen duyulardır. *Propriyoseptif duyular*, vücudun pozisyon duyuları, tendon ve kas duyuları, ayak tabanlarından gelen basınç duyuları ve hatta (genelde bir somatik duyudan ziyade "özel" bir duyu olarak kabul edilen) denge duyusu gibi vücudun fiziksel durumu hakkında bilgi veren duyulardır.

Viseral duyular, vücudun iç organlarından gelen duyulardır; bu terim yerine "iç organlardan gelen duyular" da aynı anlamda kullanılabilir.

Derin duyular, fasyalar, kaslar ve kemik gibi derin dokulardan gelen duyulardır. Bunlar başlıca "derin" basınç, ağrı ve vibrasyon duyularıdır.

Dokunma Duyularının Algılanması ve İletimi

Dokunma, Basınç ve Vibrasyon Gibi Duyular Arasındaki İlişkiler. Dokunma, basınç ve vibrasyon genelde ayrı duyular olarak sınıflandırılsa da, hepsi aynı tip reseptörler tarafından algılanır. Bunların arasında üç temel fark vardır: (1) dokunma duyusu genel olarak deri veya hemen deri altındaki dokularda bulunan dokunma reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkar; (2) basınç duyusu genellikle daha derin dokulardaki şekil değişiklikleri ile oluşur; (3) vibrasyon duyusu, hızlı, tekrarlayıcı duysal sinyallerle oluşur, fakat dokunma ve basınç ile ilgili bazı reseptörlerin aynıları kullanılır.

Dokunma Reseptörleri. Birbirinden farklı en az altı tip dokunma reseptörü bilinmektedir, ancak bunlara benzer daha pek çok reseptör vardır. Bu reseptörlerden bazıları bir önceki bölümde, Şekil 46-1'de gösterilmiş ve özgün özellikleri de bu bölümde verilmiştir.

Birincisi, derinin her tarafında ve diğer bazı dokularda bulunan, *serbest sinir uçları*, dokunma ve basıncı algılayabilir. Örneğin, serbest sinir uçlarından başka hiçbir sinir sonlanması içermeyen gözün korneasına hafif bir temas bile, dokunma ve basınç duyusu oluşturabilir.

İkincisi, büyük bir duyarlılığa sahip bir dokunma reseptörü olan ve bir önceki bölüm, Şekil 46-1'de gösterilen, *Meissner cisimciğidir*. Bu reseptör, kalın myelinli bir duyu sinirine (Aβ tipi) ait, uzamış ve bir kapsülle çevrilmiş bir sinir sonlanmasından ibarettir. Kapsülün içinde pek çok dallanmış terminal sinir filamentleri bulunur. Bu cisimcikler derinin (tüysüz deri denilen) kılsız kısımlarında ve kısmen parmak uçlarında, dudaklarda ve dokunma duyularının uzamsal özelliklerini ayırt etme yeteneğinin yüksek derecede gelişmiş olduğu diğer deri bölgelerinde bol miktarda bulunur. Meissner cisimciklerinin uyarıldıktan sonra saniyenin fraksiyonları kadar kısa sürelerde adaptasyon göstermeleri, bunların düşük-frekanslı vibrasyona duyarlı oldukları kadar, özellikle çok hafif cisimlerin deri üstündeki hareketine de duyarlı olduklarını gösterir.

Üçüncü olarak, çok sayıda Meissner cisimciği içeren parmak uçları ile diğer alanlar, aynı zamanda, çok sayıda genişlemiş *uçlu dokunma reseptörü tipinde*, *Merkel* disklerini de içerir (Şekil 47-1). Derinin kıllı kısımlarında da hemen hemen hiç Meissner cisimciği olmasa bile az sayıda genişlemiş uçlu reseptör bulunur. Bu reseptörler başlangıçta kuvvetli sinyal gönderen fakat sonra kısmen adapte olan ve daha sonra devamlı olarak daha zayıf uyarılar doğuran ve yavaş adaptasyon gösteren reseptörler olarak, Meissner cisimciklerinden farklıdır. Böylece bunlar varolan durum ile ilgili uyarılar yollayarak, kişinin derisine sürekli olarak temas eden cisimlerin farkında olmasını sağlar.

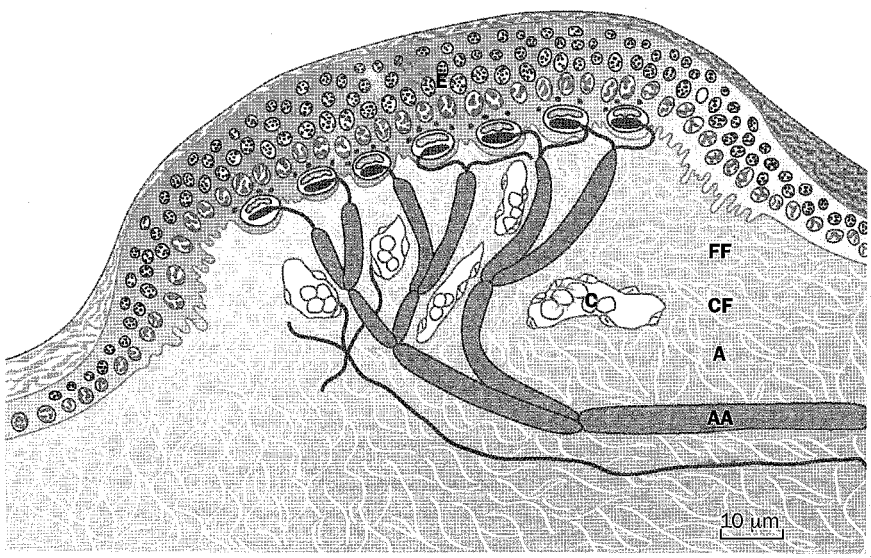
Merkel diskleri Şekil 47-1'de gösterildiği gibi genellikle deri epitelinin alt kısmından yukarıya doğru projeksiyon yapan *Iggo kubbe reseptörü* denilen tek bir reseptör organı olarak gruplaşırlar. Bu, epitelin de o noktada dışarı çıkıntı yaparak bir kubbe meydana getirmesine ve çok hassas bir reseptör oluşturmasına sebep olur. Bu arada Merkel disklerinin tüm grubunun büyük, tek bir miyelinli sinir lifi ile (Aβ) inerve edildiğini de vurgulamak gerekir. Yukarıda tartışılan Meissner cisimciklerinin yanısıra, bu reseptörler, vücutta özgül yüzey alanlarının dokunma duyusunu lokalize etmede ve dokunulan yüzeyin yapısını saptamada çok önemli rol oynarlar.

Dördüncü olarak, vücut üzerindeki ince kılların hareketi, kılların alt kısmını çevreleyen sinir liflerini uyarır. Böylece her kıl ve dibindeki sinir lifi, *kıl son-organı* olarak adlandırılır ve aynı zamanda bir dokunma reseptörüdür. Bu reseptör kolayca adapte olur ve Meissner cisimciği gibi esas olarak a) vücut yüzeyindeki nesnelerin hareketini veya b) vücutla ilk temasını saptar.

Beşincisi, bir önceki bölümde Şekil 46-1'de gösterildiği gibi, derinin derin tabakalarında ve ayrıca pek çok derin dokuda yer alan, kapsülle çevrili, çok sayıda dallanmış *Ruffini son-organlarıdır*. Bu sonlanmalar çok az adaptasyon gösterirler ve bu nedenle ağır ve devamlı dokunma sinyalleri ve basınç sinyalleri gibi deri ve derin dokulardaki deformasyonların sürekliliğini haber vermede önemlidirler. Bunlar aynı zamanda eklem kapsüllerinde de bulunurlar ve eklemin rotasyon derecesini bildirmede yardımcı olurlar.

Altıncısı, derinin hemen altında ve ayrıca vücudun derin fasyal dokularında uzanan ve Bölüm 46'da ayrıntıları ile tartışılan pacini cisimcikleridir. Bunlar sadece dokuların süratli hareketleri ile uyarılırlar çünkü bir saniyenin yüzde birkaçı içerisinde adapte olurlar. Bundan dolayı, özellikle doku vibrasyonunu veya dokuların mekanik durumlarındaki diğer hızlı değişmeleri saptamada önemlidirler.

Periferik Sinir Liflerinde Dokunma Duyusunun İletilmesi. Meissner cisimcikleri, Iggo kubbe reseptörleri, kıl reseptörleri, pacini cisimcikleri ve Ruffini sonlanmaları



ŞEKİL 47-1

Iggo kubbe reseptörü. Epitelin alt yüzeyine sıkıca dizilen ve büyük tek bir miyelinli lifle inerve olan çok sayıdaki Merkel disklerine dikkat ediniz. (Iggo ve Muir'dan; J. Physiol.,200: 763, 1969).

gibi hemen hemen özelleşmiş tüm duysal reseptörler, ileti hızları 30 ile 70 m/sn arasında olan Aβ tipi sinir lifleri ile sinyallerini iletirler. Diğer taraftan serbest sinir sonlanmaları olan dokunma reseptörleri sinyallerini, başlıca, ileti hızları 5 ile 30 m/sn. olan ince tip Aδ miyelinli lifleri ile iletirler.

Dokunmaya ilişkin bazı serbest sinir sonlanmaları, hızları saniyede bir metrenin kesirlerinden 2 m/sn'ye kadar olan C tipi miyelinsiz lifler yoluyla ileti yaparlar; omuriliğe ve alt beyin sapına gönderilen bu sinyaller olasılıkla gıdıklanma duyusunun iletilmesine yardımcı olurlar.

Böylece deri üzerinde lokalizasyonu kesin olarak tayin edilebilen, şiddetindeki küçük değişikliklerin ayırımı yapılabilen veya sinyal şiddetindeki değişikliklerin hızının algılanabildiği, kritik duysal sinyallerin hepsi daha hızlı ileten sinir lifleri ile taşınır. Diğer taraftan kaba basınç, iyi lokalize edilemeyen dokunma ve özellikle gıdıklanma gibi kaba tipte olan sinyaller, daha yavaş olarak ve sinir demeti içerisinde çok daha az yer kaplayan çok ince sinir lifleri yolu ile iletilirler.

Titreşimin Algılanması

Tüm farklı dokunma reseptörleri titreşimi algılamada rol alırlar; bununla birlikte farklı reseptörler titreşimin farklı frekanslarını saptarlar. Pacini cisimcikleri 30'dan 800 devir/sn'ye kadar olan titreşimleri bildirebilirler, çünkü bunlar dokuların küçük ve hızlı deformasyonuna hemen o anda çok hızlı cevap verirler, sinyallerini de saniyede 1000 impulstan fazlasını iletebilen Aβ tipi sinir lifleri ile iletirler. Saniyede 2 ila 80 devirlik düşük frekanslı titreşimler ise, diğer dokunma reseptörlerini; özellikle pacini cisimciğine göre daha yavaş adapte olan Meissner cisimciklerini uyarırlar.

GIDIKLANMA ve KAŞINMA

Nörofizyolojik çalışmalar, sadece gıdıklanma ve kaşınma duyuları hakkında bilgi veren çok hassas, hızlı adapte olan mekanoreseptif serbest sinir sonlanmalarının varlığını kanıtlamıştır. Ayrıca bu sonlanmalar, genellikle sadece gıdıklanma ve kaşınma duyularını bildiren hemen hemen tek doku olan derinin yüzeysel tabakalarında bulunurlar. Bu duyu, yavaş tip ağrıyı taşıyan liflere benzeyen ince C tipi miyelinsiz liflerle iletilir.

Kaşınma duyusunun amacı, olasılıkla deri üzerinde yürüyen bit gibi veya bir sinek ısırması gibi hafif yüzeysel uyaranlara dikkati çekmektir ve bildirilen sinyaller kaşınma refleksini başlatır veya iritanın verdiği rahatsızlıktan kurtulmak için diğer manevraların yapılmasını sağlar. Kaşınma yolu ile eğer iritan uzaklaştırılırsa veya kaşınma ağrı oluşturacak kadar kuvvetli ise, kaşınma duyusu yatıştırılabilir. Bölüm 48'de açıklandığı gibi, ağrı sinyallerinin kaşınma sinyallerini omurilikte lateral inhibisyon ile baskıladığına inanılmaktadır.

Somatik Uyarıları Merkezi Sinir Sistemine İleten Duysal Yollar

Vücudun somatik segmentlerinden gelen hemen hemen tüm duysal bilgiler spinal sinirlerin arka kökleri ile omuriliğe girerler. Bununla birlikte duysal sinyaller, omuriliğe giriş noktasından itibaren beyne doğru alternatif 2 duysal yoldan biri ile taşınırlar. 1) *Dorsal kolon* -medyal lemniskal sistem veya 2) *Anterolateral sistem.* Bu iki sistem talamus düzeyinde tekrar kısmen birleşirler.

Dorsal kolon-medyal lemniskal sistemle sinyaller, beyin medullasına, adının da belirttiği gibi, başlıca omuriliğin *dorsal kolonunda* taşınır. Sinyaller, medullada sinaps yaptıktan ve karşıya geçtikten sonra, *medyal lemniskus* yolu ile beyin sapı boyunca talamusa devam eder.

Diğer taraftan, anterolateral sistemde sinyaller, arka köklerle omuriliğe girer girmez, spinal gri cevherin dorsal boynuzunda sinaps yapar ve sonra karşıya geçerek; omuriliğin ön ve yan kolonlarında yukarı çıkar. Bunlar, alt beyin sapının tüm seviyelerinde ve talamusta sonlanır.

Dorsal kolon-medyal lemniskal sistem, sinyallerini 30 ila 110 m/sn hızda beyne ileten geniş miyelinli sinir liflerinden meydana gelmiştir. Oysa anterolateral sistem, sinyallerini saniyede birkaç metre ile 40 metre arasındaki bir hızla ileten daha ince miyelinli liflerden oluşmuştur.

İki sistem arasındaki diğer fark, kaynaklarına bağlı olarak, dorsal kolon-medyal lemniskal sistemde sinir liflerinin yüksek derecede uzamsal oryantasyona; anterolateral sistemin ise daha az derecede uzamsal oryantasyona sahip olmasıdır. Bu farklılıklar, doğrudan doğruya iki sistem tarafından iletilebilen duysal bilgilerin tiplerini tanımlarlar. Buna göre, temporal ve uzamsal doğruluk ile hızlı iletilmesi gereken duysal bilgiler, başlıca dorsal kolon medyal lemniskal sistem içerisinde taşınır, oysa kesin uzamsal doğrulukla veya hızlı iletilmesine gerek olmayan bilgiler başlıca anterolateral sistem ile taşınır.

Anterolateral sistemin, dorsal sistemde olmayan, ağrı, sıcaklık, soğuk ve kaba dokunma duyuları gibi duysal modalitelerin geniş bir spektrumunu iletmede özel bir yeteneği vardır. Bunların çoğu Bölüm 48'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Dorsal sistem, daha çok farklı tipte mekanoreseptif duyular ile sınırlanmıştır.

Bu farklılığı akılda tutarak, şimdi iki sistemde iletilen duyu tiplerini sıralayabiliriz.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistem

1. Uyarının yüksek derecede lokalizasyonunu gerektiren dokunma duyuları
2. Uyaranın şiddetinin hassas derecelendirilmesini gerektiren dokunma duyuları
3. Titreşim duyuları gibi fazik duyular
4. Deri üzerindeki hareketleri ileten duyular
5. Eklemlerden gelen pozisyon duyuları
6. Basınç şiddetinin hassas derecelerini değerlendirmekle ilgili basınç duyuları

Anterolateral Sistem

1. Ağrı
2. Soğuk ve sıcak duyularının her ikisini de kapsayan ısı duyuları
3. Vücut yüzeyi üzerinde sadece kaba lokalizasyonu mümkün kılan kaba dokunma ve basınç duyuları
4. Gıdıklanma ve kaşınma duyuları
5. Cinsel duyular

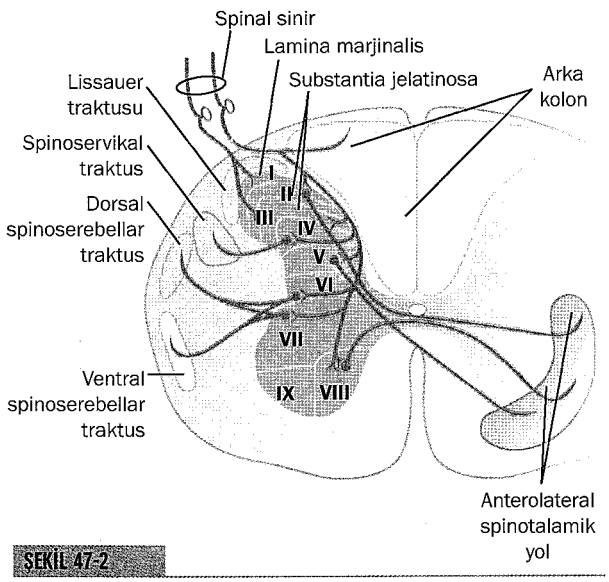
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemde İleti

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemin Anatomisi

Şekil 47-2 de, omurilik arka köklerinden giren sağ taraftaki lifte gösterildiği gibi, spinal sinir içinde seyreden ve özelleşmiş mekanoreseptörlerden gelen geniş myelinli lifler, omuriliğe girişte, hemen *medyal dal* ve *lateral dalı* oluşturmak üzere ikiye ayrılır. Medyal dal önce medyale doğru döner ve sonra tüm seyri boyunca dorsal kolon yolu ile yukarı beyne doğru ilerler.

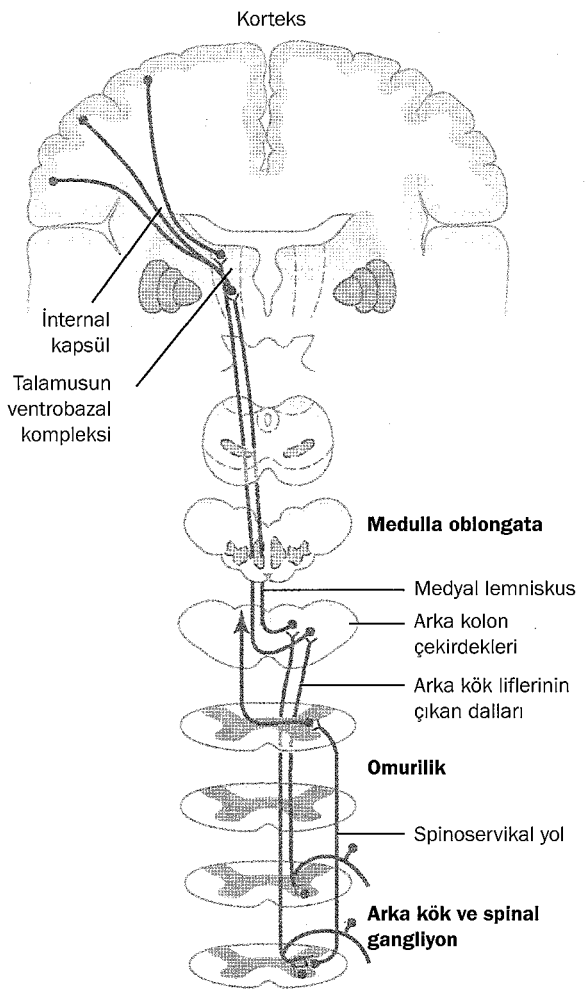
Lateral dal, omuriliğin gri cevherinin arka boynuzuna girer. Pek çok dala ayrılarak; omurilik gri cevherinin orta ve anteriyor bölgelerindeki yerel nöronlarla sinaps yapar. Bu yerel nöronlar 3 işleve hizmet eder: (1) Bunların büyük bir kısmı omurilik dorsal kolonuna giren ve beyine doğru tırmanan dallar verir. (2) Nöronların çoğu, çok kısadır ve Bölüm 54'de tartışılmış olan yerel omurilik reflekslerini oluşturmak üzere omurilik gri cevherinde yerel sonlanmalar yapar. (3) Diğerleri, Bölüm 56'da serebellumun işlevlerine ilişkin olarak tartışıldığı gibi, spinoserebellar yollara katılarak yukarı çıkan dallar verir.

Dorsal Kolon - Medyal Lemniskal Yol. Şekil 47-3'te dorsal kolona giren sinir liflerinin hiç kesintiye uğramadan yukarıya, dorsal medullaya doğru, sinaps yaptıkları *dorsal kolon çekirdeklerine* (*cuneatus* ve *gracilis çekirdekleri*) ilerlediklerine dikkat ediniz. Buradan iti-



ŞEKİL 47-2

Omuriliğin enine kesiti. Omuriliğin gri cevherindeki I'den IX'a sıralanan anatomik laminalar ve beyaz kolonlarda yukarı çıkan duysal yollar gösterilmiştir.



ŞEKİL 47-3

Kritik tipteki dokunma sinyallerini ileten dorsal kolon ve spinoserebeller yollar. (Ranson ve Clark'tan modifiye edilmiştir: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1959).

baren *ikinci-sıra nöronları* hemen beyin sapının karşı tarafına doğru çaprazlaşır ve medyal lemniskus içinde, yukarı talamusa çıkarlar. Beyin sapındaki bu yolda her medyal lemniskus, *trigeminal sinirin duysal çekirdeklerinden* gelen ek liflerle birleşir; bu lifler de dorsal kolon liflerinin vücut için yerine getirdiği fonksiyonlar gibi, başın aynı duysal fonksiyonlarına hizmet ederler.

Talamusta, dorsal kolondan gelen medyal lemniskal lifler, *ventrobazal kompleks* denilen talamik duysal düzenleme alanında sonlanır. Ventrobazal kompleksten çıkan *üçüncü sıra nöronları*, Şekil 47-4'te gösterildiği gibi, *serebral korteksin, somatik duysal alan I* olarak adlandırılan *postsantral girusuna* projeksiyon yaparlar (bu lifler aynı zamanda, Şekil 47-6'da gösterildiği gibi lateral paryetal kortekste, *somatik duysal alan II* denilen daha küçük bir alana da projeksiyon yaparlar).

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemdeki Sinir Liflerinin Uzamsal Yerleşimi

Dorsal kolon-medyal lemniskal sistemin farklı bir özelliği de vücudun çeşitli kısımlarından gelen sinir liflerinin ayrı uzamsal oryantasyonlarının yol boyunca korunmasıdır. Örneğin, dorsal kolon içerisinde vücudun alt kısımlarından gelen lifler merkeze doğru uzanırlar, oysa giderek daha yüksek segment seviyelerinden omuriliğe girenler, lateral olarak birbirini izleyen tabakalar oluştururlar.

Talamusta, farklı uzamsal yerleşim hala korunur. Vücudun alt kısımları (kuyruk), ventrobazal kompleksin en yan kısımda temsil edilirken; baş ve yüz, kompleksin medyal alanlarında temsil edilir. Medyal lemniskusun medulla oblangatadaki çaprazlaşması nedeniyle, vücudun sol tarafı talamusun sağında, vücudun sağ tarafı talamusun solunda temsil edilir.

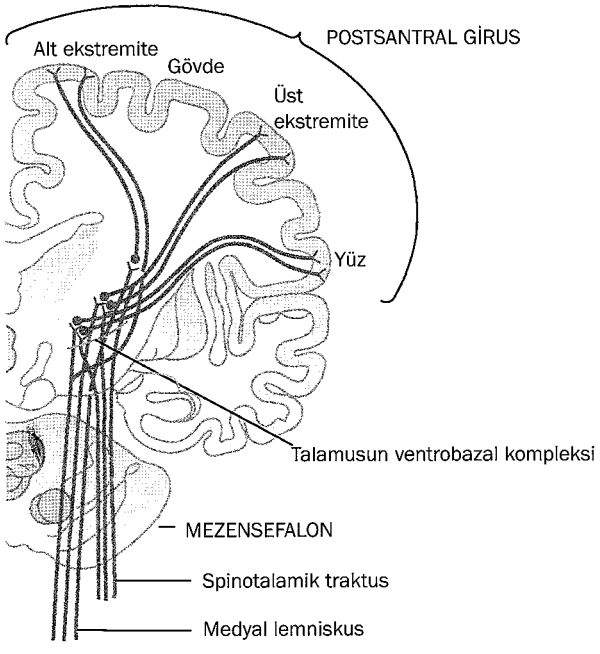
Somatik Duysal Korteks

Serebral korteksin somatik duyudaki rolünü tartışmadan önce, korteksin çeşitli alanlarının yerleşimini vermemiz gerekmektedir. Şekil 47-5, insan serebral korteksinin histolojik yapı farklılıklarına dayanarak *Brodmann* alanları olarak adlandırılan 50 farklı alana ayrıldığını gösteren bir haritadır. Bu harita çok önemlidir, çünkü numaralandırılan alanlar tüm nörofizyologlar ve nöroloğlar tarafından insan korteksinin değişik işlevsel alanlarını belirtmede fiilen kullanılır hale gelmiştir.

Şekilde geniş *santral fissürün* (*santral sulkus* olarak da adlandırılır) beynin içinde horizontal olarak uzandığına dikkat ediniz. Genellikle, duyu modalitelerinin tümünden gelen duysal sinyaller, serebral kortekste santral fissürün arkasında sonlanır. Genel olarak, paryetal lobun ön yarısı hemen hemen tamamen *somatik duysal sinyallerin* algılanması ve yorumlanması ile ve arka yarısı daha da yüksek düzeylerde yorumlama ile ilgilidir.

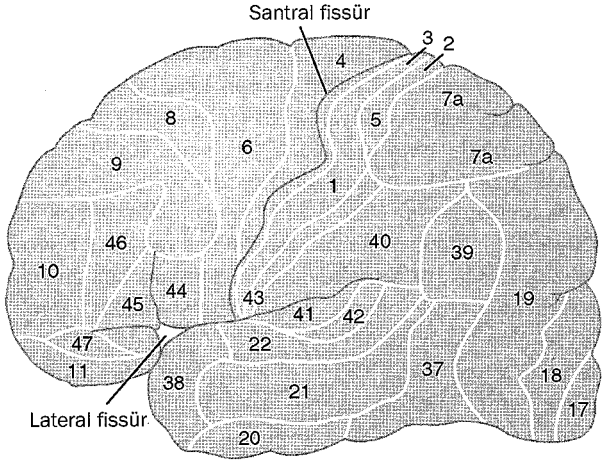
Görme sinyalleri oksipital lobda ve *işitme ile ilgili sinyaller,* temporal lobda sonlanırlar.

Diğer taraftan, serebral korteksin santral fissüre kadar olan ön kısmı, frontal lobun arka yarısını oluşturarak; *motor korteks* adını alır ve bu alan hemen hemen tamamen kasların kontrolü ve vücut hareketlerine aittir.



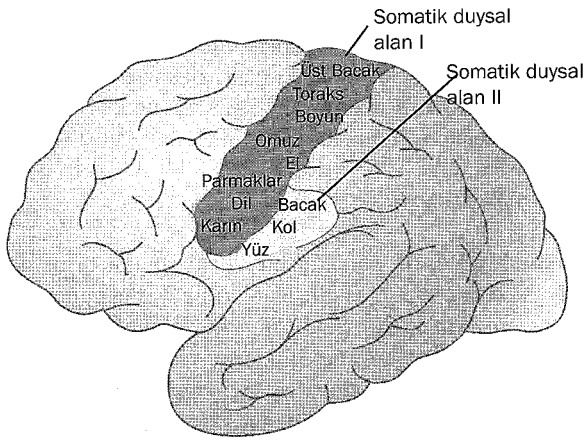
ŞEKİL 47-4

Talamustan, somatik duysal kortekse uzanan dorsal kolon medyal lemniskal sistemin projeksiyonu. (Brodal'dan modifiye edilmiştir: Neurological Anatomiy in relation to Clinical Medicine. New York, Oxford University Press, 1969).



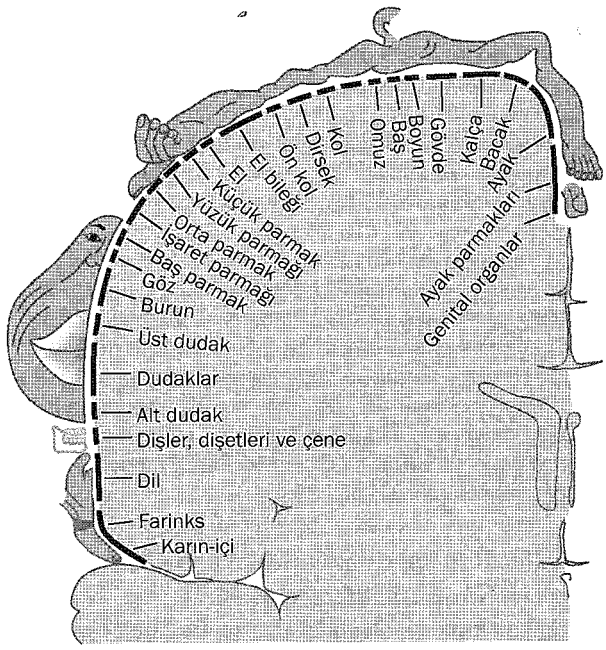
ŞEKİL 47-5

İnsan serebral korteksinin 'Brodmann alanları' şeklinde adlandırılan yapısal olarak farklı bölgeleri. *Primer somatik alanı oluşturan 1, 2. ve 3. alanlara* ve *somatik duysal asosiyasyon alanını oluşturan 5. ve 7. alanlara* dikkat ediniz. (Everett'en; Functional Neuroanatomy, 5 th. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1965. Brodmann'dan değiştirilerek).



ŞEKİL 47-6

İki somatik duysal kortikal alan, somatik duysal alan I ve II.



ŞEKİL 47-7

Farklı vücut bölgelerinin korteksin somatik duysal alan I'de temsili (Penfield ve Rasmussen'den: Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York, Macmillan Company, 1968).

Bu motor kontrolün büyük bir kısmı, korteksin duysal kısımlarından alınan sinyallere cevap olarak ortaya çıkar. Bu şekilde motor korteks, her an farklı vücut parçalarının pozisyon ve hareketinden haberdar olur.

Somatik Duysal Alanlar I ve II. Şekil 47-6, anteriyor paryetal lobda *somatik duysal alan I* ve *somatik duysal alan II* olarak adlandırılan iki ayrı duysal alanı göstermektedir. İki alana bölünmenin sebebi, bu iki alanın herbirinin vücudun farklı bölümlerinin belirgin ve ayrı uzamsal oryantasyonlarını bulundurmasıdır. Bununla beraber, somatik duysal alan I, daha geniş olup; duysal alan II'den çok daha önemlidir. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan "somatik duysal korteks" terimi hemen hemen daima alan I'i ifade eder.

Şekil 47-6'da vücudun bütün bölümlerinin isimleriyle gösterildiği gibi somatik duysal alan I'de vücudun farklı bölümlerinin yüksek dereceli lokalizasyonu vardır. Aksine, somatik duysal alan II'de lokalizasyon zayıftır, bununla birlikte kabaca yüz anteriyorda, kollar ortada ve bacaklar posteriyorda temsil edilir.

Somatik duysal alan II'nin işlevi hakkında çok az şey bilinir. Vücudun her iki tarafından yukarıya doğru iletilen, bazı sinyallerin beyin sapından bu alana girdiği bilinmektedir. Ek olarak, birçok sinyal ikincil olarak duysal alan I'den geldiği gibi; beynin diğer duysal alanlarından, hatta görsel ve işitsel alanlardan bile sinyaller gelmektedir. Somatik duysal alan II'nin işlev yapabilmesi için, somatik duysal alan I den projeksiyonlar gelmesi gereklidir. Aksine, somatik duysal alan II'nin çıkarılması, somatik duysal alan I'deki nöronların yanıtında belirgin bir etki yaratmaz. Dolayısı ile somatik duyular hakkındaki bilgilerimizin çoğu, somatik duysal alan I'in işlevleriyle açıklanmaktadır.

Vücudun Farklı Bölümlerinden Gelen Sinyallerin Somatik Duysal Alan I'de Uzamsal Oryantasyonu. Somatik duysal alan I, insan serebral korteksinde, santral fissürün hemen arkasında, postsantral girusda (Brodmann'ın 3, 1 ve 2 nolu alanları) yer alır.

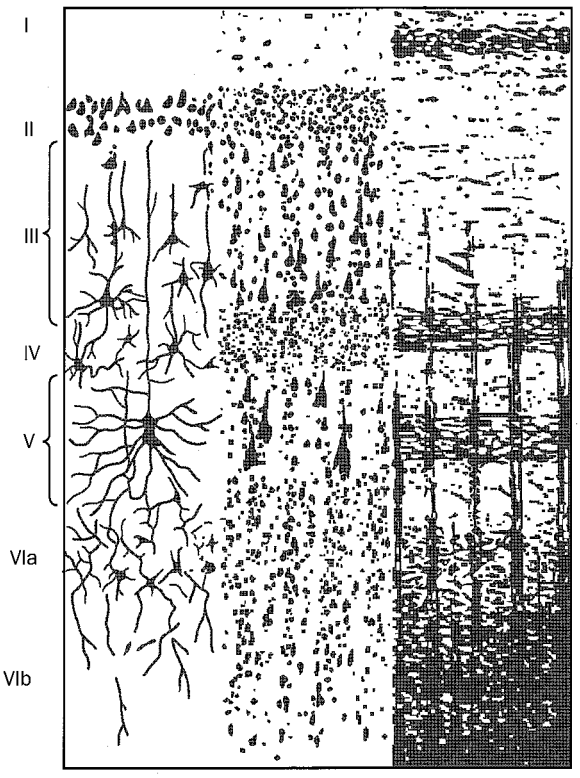
Şekil 47-7, postsantral girus seviyesinde, somatik duysal alan I'in ayrı bölgelerinde vücudun farklı bölgelerinin temsil edildiği, enine kesiti göstermektedir. Korteksin herbir lateral parçasının, vücudun karşı tarafına ait duysal bilgileri aldığına dikkat etmek gerekir.

Vücudun bazı alanları somatik kortekste geniş alanlar ile temsil edilirler -dudaklar hepsinden fazla olmak üzere bunu, yüz ve başparmak izler -oysa gövde ve vücudun daha alt kısımları göreceli olarak küçük alanlarla temsil edilir. Bu alanların büyüklükleri, vücudun her bir periferik alanındaki özelleşmiş duysal reseptörlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Örneğin, dudaklarda ve başparmakta çok fazla sayıda özelleşmiş sinir sonlanmaları bulunurken, gövde derisinde sadece birkaç tane bulunur.

Başın, somatik duysal alan I'in en lateral kısmında temsil edilirken; vücudun daha alt kısmının medyal olarak temsil edildiğine dikkat ediniz.

Somatik Duysal Korteksin Tabakaları ve İşlevleri

Serebral korteks, Şekil 47-8'de gösterildiği gibi, beyin yüzeyinden I. tabaka ile başlayan ve daha derine ilerleyerek, VI. tabakaya kadar uzanan 6 adet nöron tabakası içerir. Beklenildiği gibi, her tabakadaki nöronlar, diğer tabakalardakilerden farklı işlevler yaparlar. Bu işlevlerden bazıları şöyledir:



ŞEKİL 47-9

Beyin korteksinin yapısı, I, moleküler tabaka; II, dış granüler tabaka; III, piramidal hücre tabakası; IV, iç granüler tabaka; V. büyük piramidal hücre tabakası ve VI. polimorfik füziform hücre tabakalarını göstermektedir. (Ranson ve Clark'tan [Brodmann'dan sonra]: Anatomy of Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1959).

1. Gelen duysal sinyaller, ilk olarak IV. nöron tabakasını uyarırlar, sonra sinyal hem korteksin yüzeyine doğru hem de daha derin tabakalara doğru yayılır.
2. I. ve II. tabakalar, alt beyin merkezlerinden gelen ve korteksin özgül bir bölgesinde kolaylaştırıcı rol oynayabilen yaygın ama özgül olmayan giriş sinyalleri alırlar; bu sistem Bölüm 57'de açıklanmıştır. Bu giriş sinyalleri daha çok, ilgili bölgelerin genel uyarılabilirlik düzeyini kontrol eder.
3. II. ve III. tabakalardaki nöronlar, *korpus kallozum* aracılığıyla beynin karşı tarafında, serebral korteksin ilgili diğer kısımlarına aksonlar gönderirler.
4. V. ve VI. tabakalardaki nöronlar sinir sisteminin daha derin bölümlerine aksonlar gönderirler. V. tabakada olanlar genellikle daha kalındır ve bazal gangliyonlar, beyin sapı ve omurilik gibi daha uzak alanlara kontrol sinyallerini sağlarlar.
   VI. tabakadan gelen, çok sayıdaki aksonlar, serebral korteksten talamusa geribildirim sinyalleri sağlamak üzere, talamusa uzanırlar. Bunlar, talamusa giren duysal sinyallerin uyarılma düzeyini kontrol eden serebral korteks sinyallerini taşır.

Duysal Korteks Çok Sayıda Dikey Nöron Kolonları İçerir; Bunların Herbiri Vücut Üzerinde, Özgül Bir Duysal Modaliteyeye Sahip, Farklı Bir Duysal Noktaya Aittir

İşlevsel olarak, somatik duysal korteksin nöronları korteksin 6 tabakası boyunca uzanan vertikal kolonlar halinde düzenlenmişlerdir. Her kolon 0,3'ten 0,5 mm.'ye kadar çapa ve yaklaşık 10.000 nöron hücre gövdesine sahiptir. Bu kolonlardan herbiri tek bir özgül duysal modaliteye hizmet eder. Bazı kolonlar eklem çevresindeki gerilme reseptörlerine, bazıları dokunmayı algılayan tüylerin uyarılmasına, diğerleri deri üzerinde lokalize olmuş farklı basınç noktalarına ve benzerlerine cevap verirler. Sinyallerin kortekse ilk girdiği yer olan IV. tabakadaki nöron kolonları neredeyse tamamen birbirinden ayrı işlev görür. Başka kolon seviyelerinde, duysal sinyallerin anlamlarının analiz edilmesine izin veren etkileşimler oluşur.

Postsantral girusun en öndeki 5 ila 10 milimetrelik kısmında, santral fissürün derininde yerleşen Brodmann'ın 3a alanında, dikey kolonların oldukça geniş bir parçası; kas, tendon veya eklemlere ait gerilme reseptörlerine cevap verir. Bu duysal kolonlardan gelen sinyallerin birçoğu daha sonra öne doğru yayılarak; santral fissürün hemen önünde yerleşmiş motor kortekse gider. Bu sinyaller, birbiri ardı sıra oluşan kas kasılmalarını aktive eden motor uyarıların çıkışının kontrolünde büyük bir rol oynar.

Somatik duysal korteks I içinde, daha arkada, yavaş adapte olan deri reseptörlerinden sorumlu, giderek artan sayıda dikey kolon; bunun da arkasında, derin basınca duyarlı çok sayıda kolon vardır.

Somatik duysal alan I'in en arka kısmında, dikey kolonların yaklaşık %6'sı sadece deri üzerinde bir uyaran belirli bir yönde hareket ediyorsa cevap verir. Yani, bu duysal sinyallerin yorumunun daha da yüksek bir derecesidir. Sinyallerin somatik duysal alan I'den paryetal kortekste daha da arkaya, sonradan tartışacağımız, *somatik asosiyasyon alanı* olarak adlandırılan posteriyor paryetal kortekse yayılması ile olay daha da karmaşık hale gelir.

Somatik Duysal Alan I'in İşlevleri

Somatik duysal alan I'in bilateral olarak genişçe çıkarılması, aşağıdaki duysal değerlendirme şekillerinin kaybı ile sonuçlanır:

1. Kişi vücudun farklı bölümlerindeki farklı duyuları kesin bir şekilde lokalize edemez. Bununla beraber, kişi bu duyuları ele, vücudun bir bölgesine veya bir bacağa ait olarak, kabaca lokalize edebilir. Bu durum, beyin sapı, talamus veya serebral korteksin bazı bölümlerinin somatik duyularla ilgili sayılmamalarına rağmen, belli derecelerde lokalizasyon yapabildiklerini gösterir.
2. Kişi vücuduna uygulanan hassas basınç derecelerini değerlendiremez.
3. Kişi nesnelerin ağırlıklarına karar veremez.
4. Nesnelerin şekilleri ve biçimleri hakkında bir karar veremez. Buna *astereognozi* denir.

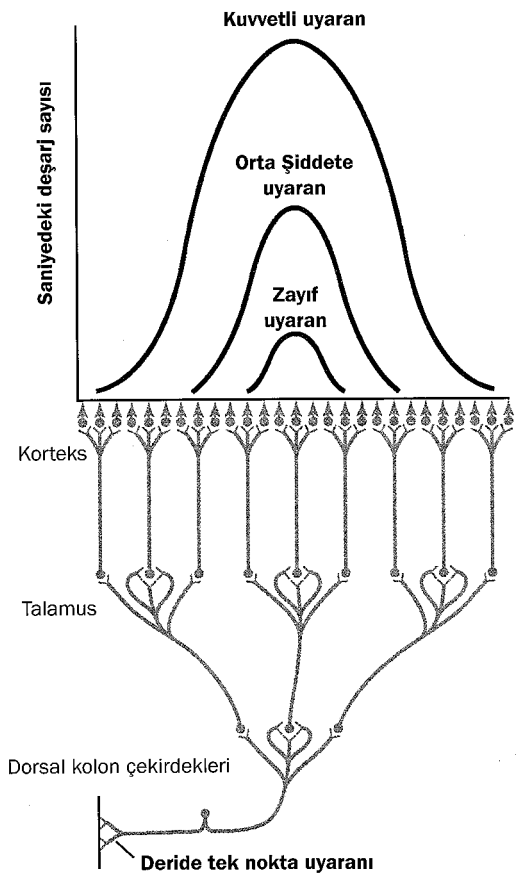
5. Maddelerin yapısı hakkında karar veremez. Çünkü böyle bir değerlendirme, değerlendirilmesi gereken yüzey üzerinde parmakların hareketi ile oluşan oldukça hassas bir duyarlılık gerektirir.

Listede ağrı ve ısı duyularında kayıp ile ilgili hiçbir şey söylenmediğine dikkat ediniz. Sadece somatik duysal alan I'in yokluğunda, bu duyu modalitelerini değerlendirmede nitelik veya şiddet bakımından anlamlı bir değişiklik olmaz. Fakat bu duyuların *lokalizasyonu* zayıflar. Bu da bize ağrı ve ısı lokalizasyonunun büyük ölçüde, vücudun somatik duysal alan I'deki topografik haritasına bağlı olduğunu gösterir.

Somatik Duysal Asosiyasyon Alanları

Somatik duysal alan I'in arkasında, paryetal kortekste yer alan, serebral korteksin 5. ve 7. Brodmann alanları (Şekil 47-5), somatik duysal alanlara giren duysal bilgilerin deşifre edilmesinde önemli rol oynarlar. Bu yüzden bu alanlar *somatik duysal asosiyasyon alanları* olarak adlandırılmaktadır.

Somatik asosiyasyon alanının elektriksel olarak uyarılması, bazen kişinin karmaşık somatik bir duyu deneyimine, hatta bazen bıçak veya top gibi bir nesneyi "hissetmesine" neden olabilir. Bu nedenle somatik duysal asosiyasyon alanının, primer somatik duysal alan içindeki çeşitli noktalardan gelen bilgileri, anlamlarını deşifre etmek için birleştirdiği açıkça görülmektedir. Bu ayrıca somatik duysal asosiyasyon alanına giren nöron yollarının anatomik düzenlemesine de uymaktadır, çünkü bu alan: (1) somatik duysal alan I'den, (2) talamusun ventrobazal çekirdeğinden, (3) talamusun diğer alanlarından, (4) görme korteksinden, (5) işitme korteksinden gelen sinyalleri alır.



ŞEKİL 47-9

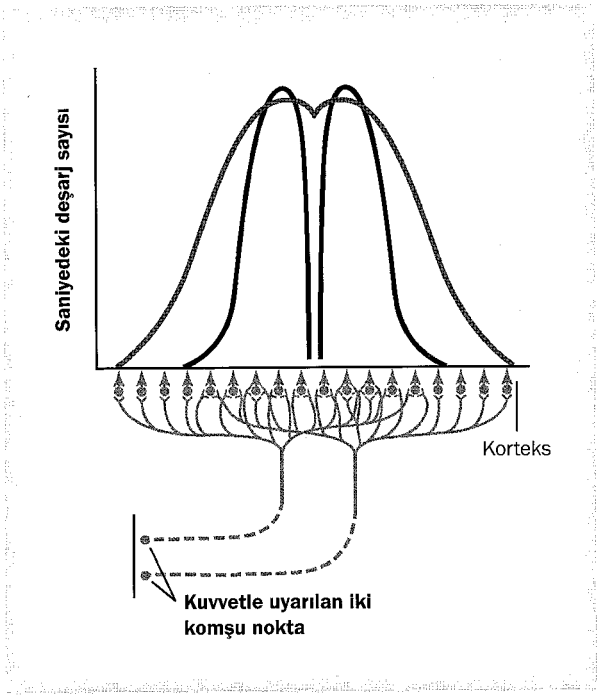
İğne ucu şeklindeki uyaran sinyalinin kortekse iletilmesi.

Somatik Asosiyasyon Alanının Uzaklaştırılmasının Etkisi-Amorfosentez. Somatik asosiyasyon alanının bir tarafı çıkarıldığı zaman, kişi vücudun karşı tarafında karmaşık nesneleri ve karmaşık şekilleri dokunarak tanıma yeteneğini kaybeder. Ayrıca, kişi karşı tarafta vücudunun bir yarısını algılama yeteneğini kaybeder. Yani bu yarıyı unutur. Bu nedenle motor işlevler için bile diğer tarafını kullanmayı, sıklıkla ihmal eder. Aynı şekilde nesneleri hissederken kişi, nesnenin sadece bir tarafını hissetme eğilimi gösterir ve diğer tarafının var olduğunu dahi unutur. Bu karmaşık duyu eksikliği *amorfosentez* olarak adlandırılır.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemdeki Sinyal İletisinin Tüm Özellikleri ve Analizi

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemde Temel Nöron Devresi. Şekil 47-9'un alt kısmı, her sinaptik aşamada dallanmanın meydana geldiği dorsal kolon yolunun nöron devresinin temel organizasyonunu göstermektedir. Şeklin üst kısmındaki eğri, en üst derecede deşarj yapan kortikal nöronların, her reseptöre ait kortikal alanın merkezinde bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle, zayıf bir uyaran sadece en merkezdeki nöronların ateşlenmesine neden olur. Daha güçlü bir uyaran, daha çok nöronun ateşlenmesine neden olur, fakat merkezdekiler, merkezden daha uzakta olanlara göre yine de oldukça yüksek bir hızda deşarj yaparlar.

İki-Nokta Ayrımı. Dokunma ayrımını ölçmek amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntem, kişinin "iki-nokta ayırt etme yeteneği"ni belirlemektir. Bu testte, iki iğne aynı anda deri üzerine hafifçe bastırılır ve kişinin uyaranı iki noktada mı yoksa bir noktada mı hissettiği belirlenir. Parmak uçlarında, toplu iğnelerin birbirine 1 ile 2 mm. kadar yakın olması durumunda bile, kişi iki ayrı noktayı ayırt edebilir. Ancak, kişinin sırtında iki ayrı noktayı ayırt edilebilmesi için, iğneler genellikle 30 ile 70 mm.



ŞEKİL 47-10

İğne ucu şeklindeki iki komşu uyarandan kortekse sinyallerin iletilmesi. Mavi eğri "çevre" inhibisyonu olmadan kortikal uyarılma kalıbını ve kırmızı iki eğri "çevre" inhibisyonu ile oluşan kalıbı temsil etmektedir.

kadar aralıklı olmalıdır. Bu farklılığın sebebi iki alandaki özelleşmiş dokunma reseptörlerinin farklı sayılarda olmasıdır.

Şekil 47-10 dorsal kolon yolunda iki-nokta ayrımı bilgisinin, (diğer tüm duysal yollarda olduğu gibi) iletilme mekanizmasını göstermektedir. Bu şekil, deri üzerinde kuvvetle uyarılan iki komşu noktayı ve uyarılan iki noktadan gelen sinyaller tarafından uyarılan, oldukça genişlemiş, somatik duysal korteks alanını göstermektedir. Siyah eğri, deri üzerinde her iki noktanın eşzamanlı olarak uyarıldığı andaki kortikal uyarımın uzamsal kalıbını göstermektedir. Uyarımın bileşke alanında 2 ayrı tepe olduğuna dikkat ediniz. Bir yarıkla ayrılan bu iki tepe, duysal korteksin tek bir nokta yerine, uyarıcı iki noktanın varlığını belirlemesine izin verir. Sinir sisteminin iki nokta uyarılması arasında ayırım yapma yeteneği, bir sonraki bölümde açıklandığı gibi, *lateral inhibisyon* denilen diğer bir mekanizmadan kuvvetli şekilde etkilenmektedir.

Lateral İnhibisyonun (Çevre İnhibisyonu da Denir) Algılanan Uzamsal Modeldeki Zıtlık Derecesinin Artırılmasına Etkisi. Bölüm 46'da belirtildiği gibi, aslında her duysal yol, uyarıldığında, eşzamanlı olarak lateral *inhibitör* sinyallere neden olur. Bunlar uyarıcı sinyallerin yan taraflarına dağılır ve komşu nöronları baskılarlar. Örneğin, bir dorsal kolon çekirdeğinde uyarılmış bir nöronu ele alalım. Uyarıcı merkezi sinyalden ayrı olarak, kısa kollateral yollar çevredeki nöronlara baskılayıcı sinyaller iletir. Bunlar, temel olarak, inhibitör bir transmiter salgılayan başka aranöronlar boyunca ilerlerler.

Lateral inhibisyonun önemi, uyarıcı sinyallerin lateral dağılımını bloke etmesidir. Böylece, serebral kortekste algılanan duysal kalıbın farklılığı ve derecesi artırılmış olur.

Dorsal kolon sisteminde ise, her sinaptik seviyede örneğin, (1) dorsal kolon çekirdeklerinde, (2) talamusun ventrobazal çekirdeğinde ve (3) korteksin kendinde lateral inhibitör sinyaller oluşur. Lateral inhibisyon, bu düzeylerin herbirinde uyarıcı sinyalin lateral yayılımını engellemeye yardım eder. Sonuç olarak, uyarılmaya ait tepe noktaları iyice belirginleşir ve çevredeki yaygın uyarılmanın büyük bölümü engellenir. Bu etki, Şekil 47-10'da, lateral inhibisyon şiddetinin çok büyük olduğu durumda, tepe noktalarının tamamen ayrıldığını ifade eden iki kırmızı eğri ile gösterilmiştir.

Hızlı Değişen ve Tekrarlayan Duyuların İletilmesi. Dorsal kolon sistemi, hızlı değişen periferik koşullarla ilgili duyuları haber vermede özel bir değere sahiptir. Kaydedilen aksiyon potansiyellerine dayanılarak, bu sistemin saniyenin 1/400'ü kadar kısa sürede değişen uyaranları fark edebildiği söylenebilir.

Titreşim Duyusu. Titreşim sinyalleri hızla tekrarlanır, ve saniyede 700 döngüye kadar olanlar vibrasyon olarak algılanabilir. Yüksek frekanslı titreşim sinyalleri deri ve derin dokulardaki pacini cisimciklerinden kaynaklanır. Fakat daha düşük frekanslı sinyaller (saniyede yaklaşık 200'ün altında) Meissner cisimciklerinden bile kaynaklanabilirler. Bu sinyaller sadece dorsal kolon yolu içinde iletilirler. Bu nedenle, vücudun çeşitli periferik kısımlarına bir diyapazon ile titreşim uygulanması, dorsal kolonun işlevsel bütünlüğünü muayene etmek amacıyla nöroloğlar tarafından kullanılan önemli bir yöntemdir.

Duysal Uyaran Şiddetinin Yorumu

Duysal uyaranların çoğunun temel amacı, vücudun durumu ve çevresindekiler hakkında kişiyi haberdar etmektir. Bu nedenle, *duysal uyaran şiddetinin* sinir sisteminin yüksek seviyelerine iletilmesi ile ilgili olan bazı ilkeleri kısaca tartışmamız önemlidir.

Akla gelen ilk soru, çok değişken şiddetlerdeki duysal deneyimlerin, duysal sistem içinde iletilmesinin nasıl mümkün olduğudur? Örneğin, işitme sistemi, olabilecek en zayıf fısıltıyı algılayabilir, fakat aynı zamanda patlayıcı bir sesin anlamını da kavrayabilir. Bu iki deneyimin ses şiddetleri arasında 10 milyar kattan daha fazla fark vardır. Gözler, hafif bir şiddetten, yarım milyon kata kadar değişen şiddetlerdeki görüntüleri görebilirler, veya deri 10.000 ile 100.000 katlık basınç değişikliklerini algılayabilir.

Bir önceki bölümde Şekil 46-4, pacini cisimciği tarafından oluşturulan reseptör potansiyeli ile, duysal uyaranın şiddeti arasındaki ilişkiyi kısmen göstermektedir.

Düşük uyaran şiddetinde, şiddetteki hafif değişiklikler potansiyeli belirgin şekilde artırır, oysa uyaran şiddetinin yüksek düzeylerinde reseptör potansiyelindeki ilave artışlar daha zayıf olmaktadır. Buna göre, pacini cisimciği düşük şiddet düzeylerinde uyarandaki en küçük *değişiklikleri* hassas olarak ölçme yeteneğine sahiptir. Fakat yüksek şiddet düzeylerinde, reseptör potansiyelinde aynı miktarda değişiklik oluşturması için uyarandaki *değişiklik* çok daha büyük olmalıdır.

Kulağın kokleası tarafından sesin saptanması için geçerli olan ileti mekanizması, uyaran şiddetinin derecelerini ayırmaya yarayan başka bir işlevi sergilemektedir. Ses, baziler membran üzerinde özgül bir noktayı uyardığı zaman, zayıf titreşim, sadece en yüksek ses titreşimi noktasındaki tüy hücrelerini uyarır. Fakat ses şiddeti arttıkça, her yönde, en yüksek titreşim noktasından daha uzakta ve çok daha fazla tüy hücreleri de uyarılırlar. Böylece giderek artan sayılarda sinir lifleriyle iletilen sinyaller, uyaran şiddetinin merkezi sinir sistemine iletildiği bir başka mekanizmayı oluşturur. Bu mekanizma ve ek olarak, herbir sinir lifinde uyaran şiddetinin uyaran hızı üzerine olan doğrudan etkisi ve birçok başka mekanizma, bazı duysal sistemlerin milyonlarca kata kadar değişen uyaran şiddetinde oldukça güvenilir şekilde iş görmelerini mümkün kılmaktadır.

Duysal Algılamadaki Çok Geniş Şiddet Aralığının Önemi. Duysal algılamaların yaşadığımız şiddet aralığı bu kadar geniş olmasaydı, çeşitli duyu sistemlerinin sıklıkla yanlış bir aralıkta çalışması söz konusu olabilirdi. Bu, birçok insanın bir ışık ölçer kullanmadan, fotoğraf makinasına düşen ışığı ayarlama çabası ile örneklendirilebilir. Işık şiddetini sezgileri ile ayarlamaya çalışan biri, hemen her zaman aydınlık günlerde filme fazla ışık düşürür, alaca karanlıkta ise az ışık düşürür. Buna karşılık, insan gözü parlak gün ışığında ve alaca karanlıkta görsel cisimleri bütün detayları ile ayırt edebilmektedir. Kamera ise, çok özel bir ayarlama olmadıkça filme düşürülmesi gereken ışık şiddetinin çok dar bir kritik aralığa sahip olması nedeniyle, bunu yapamaz.

Uyaran Şiddetinin Değerlendirilmesi

Weber-Fechner Kuralı - Uyaran Kuvvetinin "Oranı"nı Algılama. İlk olarak Weber daha sonra da Fechner 1800'lerin ortalarında, şu ilkeyi önermişlerdir: *uyaran kuvvetinin derecelendirilmesi, yaklaşık olarak, uyaran kuvvetinin logaritması ile orantılı olarak ayırt edilmektedir.* Yani, kişi 30 gram taşırken ağırlıktaki 1 gramlık artışı, zor da olsa algılayabilirken; 300 gramı taşıdığında ancak en az 10 gramlık bir artışı algılayabilmektedir. Buna göre bu örnekte, bir farkın algılanması için, uyaran kuvvetindeki değişiklik *oranı* esas olarak sabit kalır. Yukarıdaki örneğe uyarlanan logaritmik ilkeye göre, bu oran: 1'e 30'dur. Bu, matematiksel olarak şöyle ifade edilebilir:

$$\text{Yorumlanan sinyal kuvveti} = \log(\text{uyaran}) + \text{Sabit}$$

Daha yakın zamanda, Weber-Fechner kuralının sadece yüksek şiddetlerdeki görsel, işitsel ve deriye ait duysal algılamalar için sayısal olarak kusursuz olduğu anlaşılmıştır. Diğer birçok duysal algılama şekillerine pek uygun değildir. Weber-Fechner ilkesi yine de hatırlanması gereken iyi bir kuraldır. Çünkü arka plandaki duysal uyaranların yüksek şiddette olması durumunda, uyarandaki ek değişikliğin de daha büyük olması gerektiği vurgulanmaktadır.

Güç Kuralı. Fizyopsikologlar tarafından iyi bir matematiksel ilişki bulmak için yapılan diğer bir girişim, güç kuralı olarak bilinen şu formüldür:

$$\text{Yorumlanan sinyal kuvveti} = K \bullet (\text{Uyaran} - k)^y$$

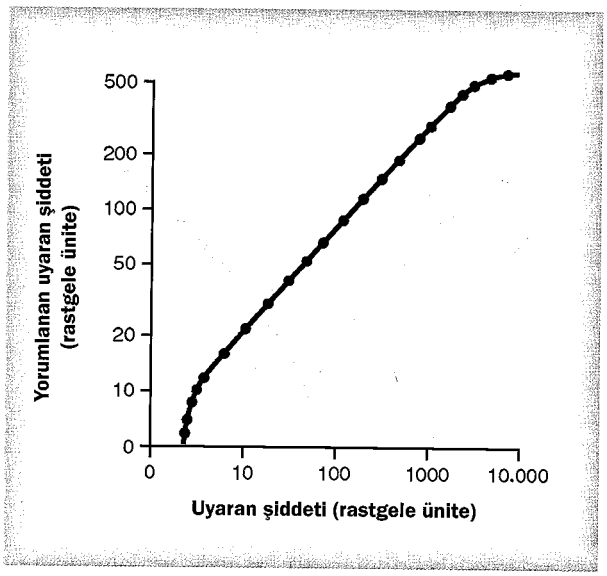
Bu formülde, y üssü ile K ve k sabitleri her duyu tipi için farklıdır.

Şekil 47-11'de gösterildiği gibi, bu güç kuralı ilişkisi çift logaritmik koordinatlar kullanılarak ve y, K ve k sabitleri için uygun sayısal değerler bulunarak bir çizim üzerinde işaretlendiğinde, herhangi bir duysal algılama tipi için yorumlanan uyaran kuvveti ve gerçek uyaran kuvveti arasında geniş bir aralık boyunca doğrusal bir ilişki elde edilir.

Durum Duyuları

Durum (pozisyon) duyuları, sıklıkla *propriyoseptif duyular* olarak da isimlendirilirler. Bunlar iki alt gruba ayrılabilir: (1) *statik durum*, vücudun farklı bölümlerinin bir diğerine göre oryantasyonunun bilinçli algılanması anlamına gelir, (2) *hareket duyusunun hızı*, (*kinestezi* veya *dinamik propriyosepsiyon* olarak da adlandırılır).

Durum Duyusu Reseptörleri. Hem statik hem de dinamik durumun bilinmesi, tüm düzlemlerdeki, tüm eklemlerin açılanma derecelerinden ve bunların değişiklik oranlarından haberdar olunmasına bağlıdır. Bundan dolayı çok sa-



ŞEKİL 47-11

Gerçek uyaran şiddeti ile psişik olarak algılanan şiddet arasındaki "güç yasası"nın çizim ile gösterilmesi. Güç yasasının çok düşük veya çok yüksek uyaran şiddetlerinde geçerli olmadığına dikkat ediniz.

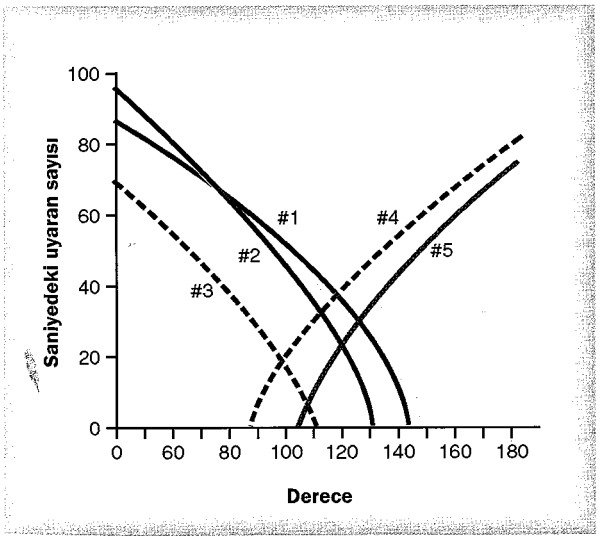
yıda değişik tip reseptör, eklem açısını belirlemede yardımcı olur ve birlikte durum duyusu için kullanılırlar; hem derideki dokunma reseptörleri hem de eklem etrafındaki derin reseptörlerin her ikisi de kullanılır. Deri reseptörlerinin çok bol olduğu parmaklarda, pozisyon algısının yarısının deri reseptörleri yoluyla gerçekleştiğine inanılmaktadır. Diğer taraftan, vücudun daha geniş eklemlerinin çoğu için derin reseptörler daha önemlidir.

Hareketin orta bölümünde eklem açılanmasını tanımlamak için en önemli reseptörlerin *kas iğcikleri* olduğuna inanılmaktadır. Bunlar, Bölüm 54'te göreceğimiz gibi, kas hareketini kontrol etmeye yardımda son derece önemlidir. Bir eklemin açısının değişmesi esnasında, bazı kaslar gevşerken, diğerleri gerilirler ve kas iğciklerinden gelen gerilmeye ilişkin net bilgi, eklem açılarının karşılıklı ilişkilerini deşifre etmek için omuriliğin entegrasyon sistemine ve dorsal kolon sisteminin daha yüksek bölgelerine geçer.

Eklem açısının en geniş noktasında, eklemlerin çevresindeki bağların ve derin dokuların gerilmesi, pozisyonu belirlemede önemli ek bir faktördür. Bunun için kullanılan duysal sonlanma tipleri pacini cisimcikleri, Ruffini sonlanmaları ve kas tendonları içerisinde bulunan Golgi tendon reseptörlerine benzer reseptörlerdir.

Pacini cisimcikleri ve kas iğcikleri özellikle hızlı değişiklikleri belirlemek için uyum sağlamışlardır. Öyle görülüyor ki bu reseptörler, hareketin hızını saptamada en çok sorumlu olan reseptörlerdir.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskus Yolunda Pozisyon Duyusu Bilgisinin İşlenmesi. Şekil 47-12'nin incelenmesiyle, eklem rotasyonuna cevap veren *talamus nöronlarının* 2 çeşit olduğu görülür: (1) eklem tam rotasyonda iken en çok uyarılanlar ve (2) eklem en küçük rotasyonda iken en çok uyarılanlar. Böylece, tek tek eklem reseptörlerinden gelen sinyaller, kişiye her eklemin yaptığı rotasyon ile ilgili bilgi vermede kullanılır.



ŞEKİL 47-12

Diz eklemi kendi hareket aralığında hareket ettirildiğinde talamusta ventrobazal kompleksin diz eklemine ait reseptör alanındaki beş farklı nöronun tipik yanıtları (Eğriler Mountcastle VB, Paggi GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum J. Neurophysiol., 26:807, 1963'deki verilerden çizilmiştir).

Daha Az Önemli Duysal Sinyallerin Anterolateral Yolda İletilmesi

Anterolateral yol, dorsal kolon yolunun tersine, sinyal kaynağının yüksek oranda lokalizasyonunu ve şiddetin hassas derecelendirmelerinin ayırt edilmesini gerektirmeyen duysal sinyalleri, omurilikten, beyne iletir. Bu tip sinyaller; ağrı, sıcak, soğuk, kaba dokunma, gıdıklanma, kaşınma ve cinsel duyuları içermektedir. Bölüm 48'de ağrı ve sıcaklık duyuları özel olarak tartışılacaktır.

Anterolateral Yolun Anatomisi

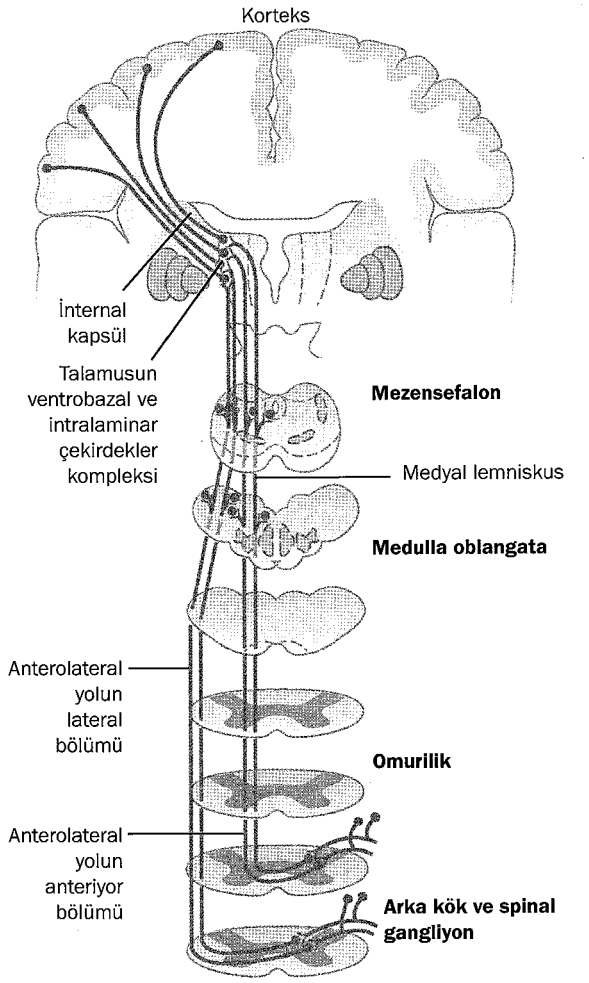
Omurilik anterolateral lifleri başlıca, arka boynuzda bulunan, lamina I, IV, V ve VI'dan (bkz. Şekil 47-2) kaynaklanırlar. Bunlar, birçok arka kök duysal sinir lifinin omuriliğe girdikten sonra sonlandığı arka boynuz laminalarıdır.

Şekil 47-13'te gösterildiği gibi, *anterolateral lifler* hemen omuriliğin anteriyor komissürü içinde çapraz yaparak; karşı tarafın *anteriyor* ve *lateral beyaz kolonlarında* yukarıya doğru *anteriyor spinotalamik* ve *lateral spinotalamik traktus* yoluyla beyne yönelirler.

Spinotalamik yolların üst sonlanması başlıca 2 türlüdür: (1) *beyin sapının retiküler çekirdekleri boyunca* ve (2) talamusun 2 farklı çekirdek kompleksinde: *ventrobazal kompleks* ve *intralaminar çekirdekler* içinde. Genel olarak dokunma sinyalleri başlıca ventrobazal komplekse iletilir ve dorsal kolon dokunma sinyallerinin sonlandığı, aynı talamus çekirdeklerinde sonlanırlar. Buradan itibaren sinyaller, dorsal kolondan gelen sinyallerle birlikte somatik duysal kortekse iletilirler.

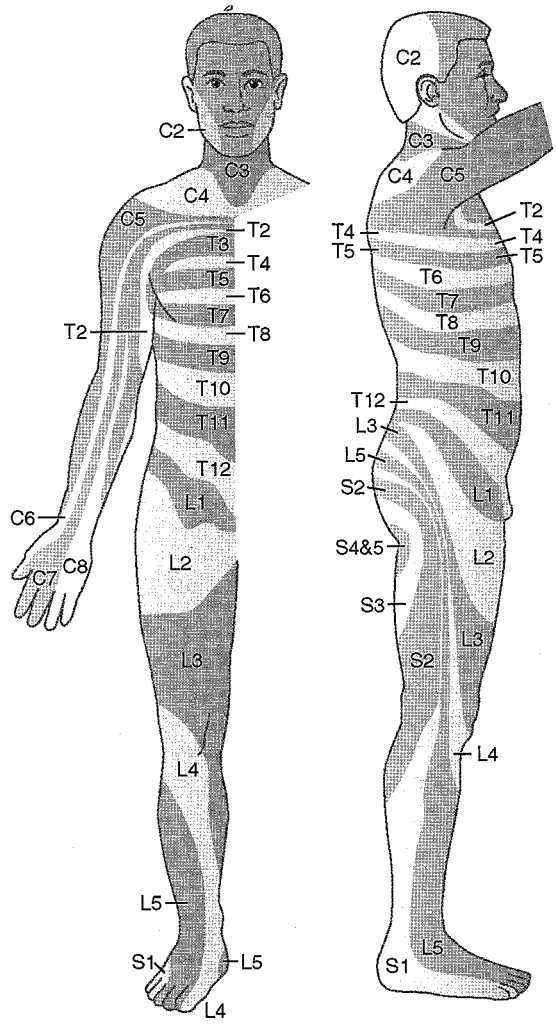
Diğer taraftan, ağrı sinyallerinin sadece küçük bir kısmı talamusun ventrobazal kompleksine projeksiyon yaparlar. Bunun yerine, Bölüm 48'de daha ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi, ağrı sinyallerinin çoğu beyin sapının retiküler çekirdeklerine girerler ve sonra buradan, ağrı sinyallerinin işlendiği bir ileri basamak olan talamusun intralaminar çekirdeklerine yayılırlar.

Anterolateral Yoldaki İletinin Özellikleri. Genel olarak, anterolateral yoldaki iletide de dorsal kolon-medyal lemniskus sistemindeki aynı prensipler geçerlidir. Ancak şu farklılıklar vardır: (1) ileti hızları 8 ve 40 m/sn arasında değişmekte olup; dorsal kolon-medyal lemniskus sistemindekinin sadece üçte biri ile yarısı kadardır. (2) sinyallerin uzamsal lokalizasyon derecesi zayıftır; (3) şiddetlerin derecelendirilmesi de kusursuz değildir, duyuların çoğu 10'dan 20'ye kadar olan kuvvet derecelerinde tanımlanır. Dorsal kolon sistemi için ise 100 kadar



ŞEKİL 47-13

Anterolateral yolun anteriyor ve lateral bölümleri.



ŞEKİL 47-14

Dermatomlar. (Grinker and Sahs: Neurology. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1966'dan değiştirilerek)

derecelendirme vardır; ve (4) hızlı tekrarlayan sinyalleri iletme yeteneği zayıftır.

Böylece, anterolateral sistemin, dorsal kolon medyal lemniskus sisteminden daha kaba tipte bir ileti sistemi olduğu açıktır. Buna rağmen, bazı duyu modaliteleri sadece bu sistemde iletilir ve hiçbir şekilde dorsal kolon-medyal lemniskus sisteminde iletilmez. Bunlar, kaba dokunma ve basınca ek olarak, ağrı, sıcaklık, kaşınma, gıdıklanma ve cinsel duyulardır.

Somatik Duysal Fonksiyonun Bazı Özel Durumları

Somatik Duyuda Talamusun Fonksiyonu

Bir insanın somatik duysal korteksi harap edildiği zaman, kişi hassas dokunma duyarlığının çoğunu kaybeder, fakat kaba dokunma duyarlığının bir kısmı geri döner. Bu nedenle, talamusun temel işlevinin normalde bu tip bilgileri kortekse iletmek olduğu kabul edilmekle birlikte; az da olsa (diğer alt merkezler gibi) dokunma duyularını ayırt etme yeteneğinin de olduğu farz edilir.

Diğer taraftan, somatik duysal korteksin kaybının, kişinin ağrı duyusunu algılaması üzerinde az bir etkisi ve sıcaklığın algılanması üzerinde ise sadece orta düzeyde bir etkisi vardır. Bundan dolayı, bu duyarlıkları ayırt etmede, olasılıkla beyin sapının, talamusun ve beynin ilgili diğer bazal bölgelerinin baskın rol oynadıklarına inanmak için birçok neden vardır. İlginç olarak, hayvanlarda filogenetik gelişmede bu duyarlıklar çok erken ortaya çıkmıştır, buna karşılık hassas dokunma duyarlıkları ve somatik duysal korteks ise geç gelişmiştir.

Duysal Duyarlığın Kortikal Kontrolü - "Kortikofügal" Sinyaller

Periferden beyne iletilen somatik duysal sinyallere ek olarak, "*kortikofügal*" sinyaller serebral korteksten geriye doğru, talamusun, medullanın ve omuriliğin daha aşağı duysal ileti noktalarına iletilir; bunlar duysal giriş sinyallerinin duyarlığını kontrol ederler.

Kortikofügal sinyaller hemen hemen tamamen inhibitördür, öyle ki, giren sinyallerin şiddeti çok fazla olursa, kortikofügal sinyaller otomatik olarak iletici çekirdeklerdeki iletiyi azaltırlar. Bu, iki olaya neden olur: İlk olarak, duysal sinyallerin komşu nöronlara doğru lateral yayılımını azaltır ve böylece, sinyal kalıbındaki zıtlık derecesi artar. İkinci olarak, duysal sistemi duysal kalıpları ayırt edebilmek üzere, belli bir duyarlık aralığında işler bir şekilde tutar. Öyle ki, duyarlık, sinyallerin etkisiz kalabileceği kadar çok düşük olmamalı veya sistemin kapasitesinin ötesinde kaybolacak kadar yüksek olmamalıdır. Kortikofügal duysal kontrolün ilkesi sadece somatik sistem tarafından değil. takibeden bölümlerde de açıklanacağı gibi, tüm farklı duysal sistemler tarafından kullanılır.

Duyuların Segment Alanları - Dermatomlar

Her spinal sinir, derinin dermatom olarak adlandırılanbir "segment alanı"nı inerve eder. Farklı *dermatomlar* Şekil 47-14'de gösterilmiştir. Ancak, şekilde komşu dermatomlar arasında kesin sınırlar var gibi gösterilmişse de, bu gerçekten uzaktır, çünkü segmentler arasında çok fazla binişme vardır.

Şekil, omuriliğin en distal segmentinin dermatomunda (dermatom S-5) uzanan vücudun anal bölgesini göstermektedir. Embriyoda burası kuyruk bölgesidir ve vücudun en distal kısmıdır. Bacaklar, dermatom haritasından görüldüğü gibi, distal sakral segmentlerden değil, lomber ve üst sakral segmentlerden gelişir (L-2'den S-3'e kadar). Periferik duyular hasar ile bozulduğu zaman, omurilik hasarının meydana gelmiş olabileceği omurilik seviyelerini saptamak için Şekil 47-14'te gösterildiği gibi bir dermatom haritası kullanılabilir.

Kaynaklar

Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spino cerebellar perspective. Physiol Rev 81:539,2001.

Chen R, Cohen LG, Hallett M:Nervous system reorganization following injury. Neuroscience 111(4):761,2002.

Cohen YE, Andersen RA: A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. Nat Rev Neurosci 3:553,2002.

Craig AD: Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci 26:1,2003.

Foeller E, Feldman DE: Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. Curr Opin Neurobiol 14:89,2004.

Haines DE: Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone,1997.

Haines DE, Lancon JA: Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone,2003.

Ivry RB, Spencer RM: The neural representation of time. Curr Opin Neurobiol 14:225,2004.

Janig W, Baron R: Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurol 2:687,2003.

Jeannerod M: The mechanism of self-recognition in humans. Behav Brain Res 142:1,2003.

Johnson KO: The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. Curr Opin Neurobiol 11:455,2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed.New York:McGraw-Hill,2000.

Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. News Physiol Sci 19:22,2004.

Maravita A, Spence C, Driver J: Multisensory integration and the body schema:close to hand and within reach. Curr Biol 13:R531,2003.

Pears S, Jackson SR: Cognitive neuroscience: vision and touch are constant companions. Curr Biol 14: R349, 2004.

Petersen CC: The barrel cortex—integrating molecular, cellular and systems physiology. Pflugers Arch 447:126,2003.

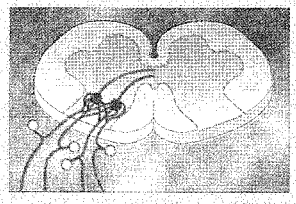
Pouget A, Deneve S, Duhamel JR: A computational perspective on the neural basis of multisensory spatial repre- sentations. Nat Rev Neurosci 3:741,2002.

Sommer MA: The role of the thalamus in motor control. Curr Opin Neurobiol 13:663,2003.

Suga N, Ma X: Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. Nat Rev Neurosci 4:783, 2003.

Thaut MH: Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. Ann N Y Acad Sci 999:364,2003.

Somatik Duyular: II. Ağrı, Başağrısı ve Termal Duyular



Hepsi olmasa bile vücuttaki pek çok rahatsızlık ağrıya neden olur. Bunun da ötesinde çeşitli hastalıkları teşhis etme yeteneği, büyük ölçüde, hekimin farklı niteliklerdeki ağrılar ile ilişkili bilgisine dayanır. Bu nedenlerle bu bölümün ilk kısmı başlıca ağrı ve buna bağlı klinik olguların fizyolojik temellerini açıklamaktadır.

Ağrı Koruyucu Bir Mekanizmadır. Ağrı herhangi bir doku hasarlandığı zaman ortaya çıkar ve kişiyi ağrılı uyaranı ortadan kaldırmak için bir reaksiyon göstermeye zorlar. Kalçanın ischium'ları üzerine uzun bir süre oturmak gibi basit aktiviteler bile, vücudun ağırlığı ile basınç altında kalan derinin kan dolaşımını azaltarak, doku hasarına ve ağrıya neden olabilir. İskemi sonucu deri ağrısı oluştuğunda, kişi bilinçsiz olarak pozisyon değiştirir. Ancak omurilik yaralanmalarından sonra görüldüğü gibi ağrı duyusu kayıplarında, kişi ağrıyı farketmeyerek, hareket etmez. Sonuçta basınç oluşan bölgelerde deride tümüyle bir haraplanma ve ülserasyonlar başlar.

Ağrı Tipleri ve Nitelikleri-Hızlı Ağrı ve Yavaş Ağrı

Ağrı iki büyük grupta sınıflandırılmıştır: *Hızlı ağrı* ve *yavaş ağrı*. Hızlı ağrı, ağrılı bir uyarandan 0,1 saniye sonra hissedilirken, yavaş ağrı ancak 1 saniye veya daha sonra başlar ve saniyeler, hatta dakikalar boyunca artarak devam eder. Bu bölümde bu iki tip ağrının ileti yollarının farklı olduğu ve herbirinin özgül niteliklere sahip olduğu görülecektir.

Hızlı ağrı aynı zamanda, *keskin ağrı, batıcı ağrı, akut ağrı* ve *elektrik ağrısı* gibi pek çok farklı isimle de tanımlanabilir. Bu tip ağrı, deriye bir iğne batırıldığında, deri bir bıçakla kesildiğinde veya akut yanıklarda hissedilir. Derinin bir elektrik şokuna maruz kalması halinde de bu ağrı duyulur. Vücudun pek çok derin dokusunda hızlı, keskin ağrı ortaya çıkmaz.

Yavaş ağrı da *yavaş yanıcı ağrı, sızı, zonklama, bulantılı ağrı* ve *kronik ağrı* gibi pek çok isimle tanımlanır. Bu ağrı genellikle bir doku harabiyeti ile birliktedir. Uzun süreli olabilir ve dayanılmaz bir hale gelebilir. Hem deride hem de birçok derin dokuda ve organda ortaya çıkabilir.

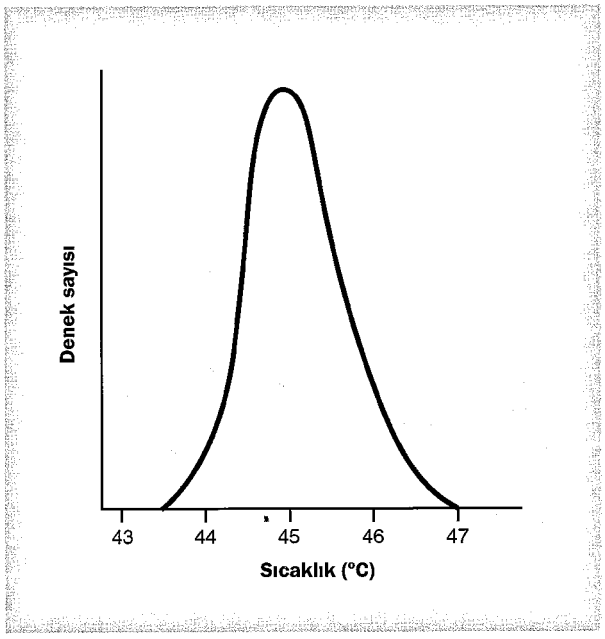
Ağrı Reseptörleri ve Bunların Uyarılması

Bütün Ağrı Reseptörleri Serbest Sinir Uçlarıdır. Deride ve diğer dokulardaki ağrı reseptörlerinin hepsi serbest sinir uçlarıdır. Bunlar derinin *yüzeysel tabakalarında* ve *periosteum, arteryel duvarlar, eklem yüzleri, kafatasının falks* ve *tentoryum*'u gibi bazı iç dokularda yaygın olarak bulunurlar. Diğer derin dokuların çoğunda ağrı sonlanmaları oldukça seyrek durumdadır. Yine de herhangi bir yaygın doku hasarı bu seyrek reseptörlerden doğan duyuların üst üste eklenmesi ile bu bölgelerde, yavaş-kronik-sızı tipinde bir ağrı oluşturabilir.

Üç Tip Uyaran Ağrı Reseptörlerini Uyarır - Mekanik, Termal ve Kimyasal. Ağrı çok çeşitli tipte uyaranlarla ortaya çıkabilir. Bunlar, *mekanik, termal* ve *kimyasal ağrı uyaranları* olarak sınıflandırılır. Genel olarak hızlı ağrı, mekanik ve termal uyaranlarla oluşurken; yavaş ağrı her üç tip uyaranla da ortaya çıkabilir.

Kimyasal tipte ağrı oluşturan kimyasal maddelerin bazıları, *bradikinin, serotonin, histamin, potasyum iyonları, asitler, asetilkolin* ve *proteolitik enzimlerdir.* Ek olarak, *prostaglandinler* ve *P maddesi* ağrı sonlanmalarının hassasiyetini artırır, fakat doğrudan ağrı sinirlerini uyarmazlar. Kimyasal maddeler, bilhassa doku zedelenmelerinden sonra ortaya çıkan yavaş, ızdırap veren ağrının uyarılmasında önemlidir.

Ağrı Reseptörleri Adapte Olmazlar. Vücuttaki pek çok diğer duyu reseptörlerinin tersine, ağrı reseptörleri ya çok az adapte olur veya bazen hiç olmazlar. Buna karşılık bazen, bilhassa yavaş, sızılı ve bulantılı ağrılarda ağrı liflerinin uyarılması, ağrılı uyaran devam ettiği sürece giderek artar. Ağrı reseptörlerindeki bu duyarlılık artışına *hiperaljezi* denir. Ağrı reseptörlerinin adaptasyon zayıflığı, kolaylıkla anlaşılacağı gibi, ağrıya neden olan hasar verici uyarı devam ettiği sürece kişinin bunun farkında olmasını sağlamak açısından önemlidir.



ŞEKİL 48-1

Ağrı oluşturacak en düşük cilt sıcaklığını gösteren ve çok sayıda denekten elde edilmiş dağılım eğrisi (Hardy DJ: Nature of Pain J Clin Epidemiol 4:22, 1956 değiştirilerek)

Ağrı Nedeni Olarak Doku Hasar Derecesi

Şekil 48-1'de gösterildiği gibi normal bir insan, derisinin 45°C'nin üstünde bir sıcaklıkla ısıtılması halinde ağrı duymaya başlar. Bu aynı zamanda dokuların hasar görmeye başladığı sıcaklık derecesidir. Hatta dokular bu sıcaklığın bir süre devam etmesi ile sonunda tahrip olurlar. Bu nedenle, *ortaya çıkan ağrının, sıcağa bağlı olarak dokuda harabiyetin gelişme hızı ile yakından ilgili olduğu* ve meydana gelmiş olan toplam hasar ile ilgili olmadığı anlaşılmaktadır.

Ağrının şiddeti aynı zamanda, sıcağın oluşturduğu hasardan başka, bakteriyel enfeksiyon, doku iskemisi, ezilme ve benzeri faktörlerin oluşturduğu *hasar derecesine de bağlıdır.*

Doku Hasarında Kimyasal Ağrı Uyaranlarının Özel Önemi. Hasarlanmış doku ekstreleri normal bir derinin altına enjekte edildiğinde, şiddetli bir ağrıya neden olur. Kimyasal ağrı reseptörlerini uyaran, daha önceden bahsedilmiş kimyasalların çoğu bu ekstrede mevcuttur. Diğerlerine oranla daha çok ağrı doğuran kimyasal madde, *bradikinindir.* Pek çok araştırmacı bradikininin doku harabiyetine bağlı ağrıdan sorumlu esas ajan olduğunu iddia etmektedir. Ağrı duyumunun şiddeti aynı zamanda potasyum iyon konsantrasyonunun lokal artışı ve proteolitik enzimlerdeki artış ile orantılıdır, çünkü bunlar doğrudan sinir uçlarını etkileyerek ve sinir zarlarının iyonlara karşı geçirgenliğini artırarak ağrıyı uyarmaktadırlar.

Ağrı Nedeni Olarak Doku İskemisi. Bir dokuya giden kan akımı tıkandığında, doku birkaç dakika içinde çok ağrılı bir hal alır. Doku metabolizması arttıkça, ağrı da daha hızlı ortaya çıkar. Örneğin, bir tansiyon aletinin manşonu üst kola sarılır ve arteryel kan akımı kesilinceye kadar şişirilirse, önkol kaslarının egzersizi bazen 15-20 saniye içinde ortaya çıkan şiddetli bir ağrıya yol açar. Kas egzersiz yapmadığı takdirde, kas akım hızı sıfırlansa bile, ağrı 3-4 dakikadan önce oluşmaz.

İskemi sırasında oluşan ağrının ileri sürülen nedenlerinden biri, dokularda anaerobik metabolizma (oksijensiz metabolizma) sonucu biriken büyük miktarlardaki laktik asittir. Aynı zamanda olasılıkla hücre hasarına bağlı olarak dokuda biriken, bradikinin ve proteolitik enzimler gibi diğer kimyasal ajanlar da laktik asite ek olarak ağrı sinir uçlarını uyarırlar.

Ağrı Nedeni Olarak Kas Spazmı. Kas spazmı da ağrının çok sık rastlanan sebeplerinden ve pek çok klinik ağrı sendromunun temellerinden biridir. Büyük olasılıkla bu ağrı, kısmen kas spazmının doğrudan mekanik-duyarlı ağrı reseptörlerini uyarması ile ortaya çıkmaktadır. Ancak aynı zamanda kas spazmının kan damarlarında oluşturduğu basınç ile, dolaylı olarak, iskemiye yol açmasına da bağlı olabilir. Spazm aynı zamanda, kas dokusunda metabolizma hızını artırır; böylece iskemi göreceli olarak artar ve bu da ağrı-doğuran kimyasal maddelerin serbestlenmesi için ideal bir ortam yaratır.

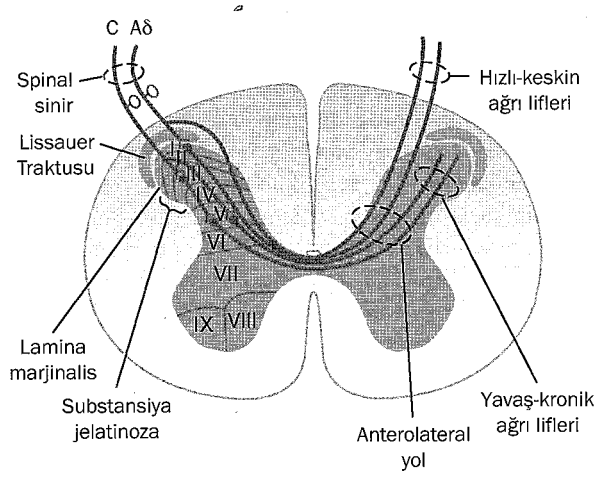
Ağrı Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İkili İletimi

Bütün ağrı reseptörleri çıplak sinir uçlarından ibaret olduğu halde, bu sonlanmalar ağrı sinyallerini, merkezi sinir sistemine iki ayrı yolla iletirler. Bu iki yol temel olarak, ağrının iki tipinin iletimine karşılık gelir: *hızlı-keskin ağrı yolu* ve *yavaş-kronik ağrı yolu*.

Periferik Ağrı Lifleri "Hızlı" ve "Yavaş" Lifler. Hızlı-keskin ağrı sinyalleri ya mekanik ya da termal ağrı uyaranları ile oluşturulur; bunlar periferik sinirler içinde, ince, 6-30 m/sn hızı olan, Aδ (A delta) tipi liflerle medulla spinalise taşınır. Diğer yandan yavaş kronik tip ağrı özellikle kimyasal uyaranlarla oluşturulur; fakat aynı zamanda ısrarlı mekanik ve termal uyaranlar da bu tip ağrıya yol açabilir. Bu yavaş kronik ağrı, omuriliğe C tipi liflerle ve 0,5-2 m/sn'lik bir hızla iletilir.

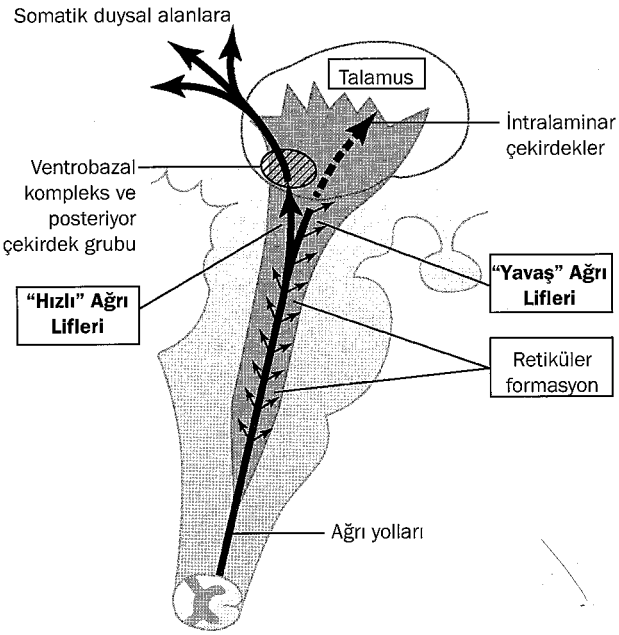
Ağrı inervasyonundaki bu ikili sistem nedeni ile, ani bir ağrı uyaranı genelde "ikili" bir ağrı hissi oluşturur: Aδ lifleri ile beyne iletilen hızlı keskin bir ağrıyı, 1 saniye kadar sonra, C lifleri ile iletilen yavaş bir ağrı izler. Keskin ağrı hızla şahsı uyarır ve onun hasar veren uyarandan uzaklaşmasını sağlar. Diğer taraftan yavaş ağrı zaman geçtikçe artar. Sonunda bu uzun süren ağrı, dayanılmaz bir ızdırap oluşturabilir ve kişinin ağrının nedenini ortadan kaldırmak için çabalamasını sağlar.

Ağrı lifleri arka spinal kökler içinde omuriliğe girerek, arka boynuzlardaki nöronlarda sonlanırlar. Burada da, yine Şekil 48-2 ve 48-3'de görüldüğü gibi, ağrı sinyallerinin beyne iletilmesinde iki sistem vardır.



ŞEKİL 48-2

Akut-keskin ve yavaş-kronik ağrının her ikisinin de beyin sapına iletilirken medulla spinalise girişleri ve medulla spinalisten geçişleri.



ŞEKİL 48-3

Hızlı batıcı ağrı yolu ve *yavaş yanıcı ağrı yolu* aracılığıyla ağrı sinyallerinin arka beyin, talamus ve kortekse iletimi.

Omurilik ve Beyin Sapında İkili Ağrı İletimi- Neospinotalamik Yol ve Paleospinotalamik Yol

Omuriliğe girişte ağrı sinyalleri, (1) *neospinotalamik yol* ve (2) *paleospinotalamik yol* olmak üzere iki yol ile beyne iletilirler.

Hızlı Ağrı için Neospinotalamik Yol. Hızlı tip Aδ ağrı lifleri başlıca mekanik ve akut termal ağrıyı iletirler. Bunlar Şekil 48-2'de görüldüğü gibi esas olarak arka boynuzlarda lamina I (lamina marjinalis)'de sonlanır. Ve burada neospinotalamik yolun ikinci nöronlarını uyarırlar. Bu nöronlar hemen anteriyor komissürden medulla spinalisin karşı tarafına geçerek çapraz yapan uzun lifler verir ve anterolateral kolonlar içinde yukarı, beyne giderler.

Neospinotalamik Yolun Beyin Sapı ve Talamusta Sonlanması. Neospinotalamik yola ait liflerin az bir kısmı beyin sapının retiküler bölgelerinde sonlanır, çoğu ise talamusa kadar gidere Bölüm 47'de anlatıldığı gibi, dokunma duyularını taşıyan dorsal kolon- medyal lemniskal yol ile birlikte *ventrobazal komplekste* sonlanır. Yine bir kısım lif, talamusun posteriyor nükleer

gruplarında sonlanır. Bu talamus bölgelerinden çıkan sinyaller, beynin diğer bazal bölgelerine ve somatik duysal kortekse iletilir.

Sinir Sisteminin Hızlı Ağrıyı Vücutta Lokalize Edebilme Yeteneği. Hızlı-keskin tip ağrı, yavaş kronik ağrıya nazaran vücudun farklı kısımlarında çok daha isabetli olarak lokalize edilebilir. Ancak hızlı ağrıda bile, eğer 10 cm^2'lik bir alanda sadece ağrı reseptörleri uyarılır ve aynı anda beraberinde dokunma reseptörleri uyarılmazsa lokalizasyon zayıf olur. Oysa, dorsal kolon-medyal lemniskus sistemini uyaran dokunma reseptörleri de stimüle edilirse, lokalizasyon hemen hemen tam olur.

Aδ Tipi Hızlı Ağrı Liflerinin Olası Nörotransmiteri, Glutamat. *Glutamatın* omurilikte Aδ tipi sinir sonlanmalarından salgılanan nörotransmiter olduğuna inanılmaktadır. Bu, merkezi sinir sisteminde en çok kullanılan ve etki süresi genellikle sadece birkaç milisaniye süren eksitatör transmiterlerden biridir.

Yavaş - Kronik Ağrı İletimi için Paleospinotalamik Yol. Paleospinotalamik yol daha eski bir sistem olup, ağrıyı bilhassa periferik yavaş-kronik tip C lifleri ile iletir. Bazı sinyaller yine de Aδ lifleri ile taşınabilir. Bu yolda periferik liflerin hemen hemen tamamı arka boynuzlarda lamina II ve III'de sonlanır. Şekil 48-2'de, dorsal kök liflerinin en lateralinde gösterildiği gibi bu iki laminaya *substansiya jelatinoza* denir. Sinyallerin çoğu daha sonra dorsal boynuzlarda lamina V'e girmeden önce bir ya da daha çok ilave kısa lifli nöronlardan geçerler. Burada dizinin son nöronu, önce anteriyor komissür ile omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan ve anterolateral yol içinde yukarı beyne giden, hızlı yolun lifleri ile birleşecek uzun aksonlar verir.

C Tipi Sinir Sonlanmalarının Olası Yavaş-Kronik Nörotransmiteri, P Maddesi. Araştırmacılar, omuriliğe giren C tipi ağrı lifi terminallerinin hem glutamat hem de P maddesi salgıladığını iddia etmektedir. Glutamat transmiteri anında etki eder ve etkisi sadece birkaç milisaniye sürer. Diğer taraftan, P maddesi çok daha yavaş serbestlenir ve saniyeler hatta dakikalarca konsantrasyonunu korur. Hatta bir iğne batmasından sonra hissedilen "ikili" ağrı duyusunun kısmen veya tamamen glutamatın hızlı bir ağrı duyusu oluşturmasına, buna karşılık P maddesinin daha yavaş bir ağrı duyusunu sürdürmesine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıntılar bilinmese de öyle görülüyor ki, hızlı ağrının merkezi sinir sistemine taşınmasından sorumlu olan nörotransmiter glutamat; buna karşılık yavaş-kronik ağrı ile ilgili olan, P maddesidir.

Beyin Sapı ve Talamusa Yavaş-Kronik Ağrı Sinyallerini Taşıyan Paleospinotalamik Yolun Projeksiyonu. Yavaş-kronik paleospinotalamik yol beyin sapında, Şekil 48-3'de gösterilen büyük, gölgeli taranmış, genişçe bir alanda sonlanır. Liflerin yalnızca onda biri ila dörtte biri talamusa gider. Geri kalanlar başlıca üç bölgede sonlanır: (1) Medulla, pons ve mezensefelonun *retiküler çekirdeklerinde*; (2) mezensefalonun inferiyor ve superiyor kolliküllerinin derininde bulunan *tektal alanlarda*, veya (3) Sylvius yarığının çevresinde, *periakuaduktal gri bölgede*. Beynin bu alt bölgeleri ızdırap verici tipteki ağrıların hissedilmesinde önemlidir. Çünkü ağrı sinyallerinin serebruma ulaşmasını bloke etmek için, mezensefalonun üstünden beyni kesilmiş deney hayvanlarında, vücudun herhangi bir bölgesinin travmatize edilmesi halinde, gözden kaçması mümkün olmayan ızdırap belirtileri ortaya çıkmaktadır. Beyin sapı ağrı bölgelerinden kaynaklanan çok sayıda kısa lifli nöronlar ağrı sinyallerini, yukarı, talamusun intralaminar ve santral lateral çekirdeklerine, hipotalamusun bazı bölgelerine ve beynin bazal bölgesine taşır.

Sinir Sisteminin Yavaş-Kronik Yol ile İletilen Ağrının Lokalizasyonunu Tayin Etmedeki Yetersizliği. Paleospinotalamik yol ile iletilen ağrının lokalizasyonu zayıftır. Örneğin, yavaş-kronik tip bir ağrı sadece vücudun büyük bir parçasında, bir kolda veya bir bacakta lokalize edilebilir; kolun veya bacağın belirli bir noktasında lokalize edilemez. Bu durum, yolun multisinaptik, yaygın bağlantıları ile ilgilidir ve hastaların bazı kronik tipteki ağrıların kaynağını lokalize etmedeki güçlüğünü de açıklar.

Ağrının Değerlendirilmesinde Retiküler Formasyon, Talamus ve Serebral Korteksin İşlevi. Serebral kortekste somatik duysal bölgelerin tamamen çıkarılması bir hayvanın ağrıyı algılamasını bozmaz. Buna göre, retiküler formasyon, talamus ve diğer alt beyin merkezlerine giren ağrı uyarıları bilinçli olarak algılanır. Bu, serebral korteksin normal ağrı değerlendirmesinde rolünün olmadığı anlamına gelmez. Aksine, kortikal somatik duysal alanların elektrikle uyarılması, uyarılan noktaların yaklaşık %3'ünde şahsın hafif derecede ağrı duymasına yol açar. Ağrı algılaması prensip olarak alt merkezlerin bir işlevi olsa bile, korteksin ağrının niteliğini tayinde önemli bir rolünün olduğuna inanılmaktadır.

Ağrı Sinyallerinin Tüm Beyin Uyarılabilirliğini Harekete Geçirebilme Yeteneği. *Beyin sapının retiküler bölgelerinde* ve *talamusun intralaminar çekirdeklerinde*, yavaş-ızdıraplı tip ağrının sonlandığı bölgelere uygulanan elektrik uyarısı, bütün beynin sinirsel aktivitelerinde kuvvetli bir uyarıcı etki ortaya çıkarır. Zaten bu iki bölge Bölüm 59'da tartışıldığı gibi, beynin temel uyanıklık sisteminin bir kısmını oluşturur. Bu bilgilerle, şiddetli ağrısı olan kişilerin uykularının niçin bozulduğu ve uyumada güçlük çektikleri açıklanabilmektedir.

Ağrı Yollarının Cerrahi Olarak Kesilmesi. Bazen insanlar öyle şiddetli ve dayanılmaz ağrılar çekerler ki (daha çok hızla ilerleyen kanserlere bağlı olarak) ağrının mutlaka giderilmesi gerekir. Bunun için, ağrı yolu herhangi bir noktasında tahrip edilir. Eğer ağrı vücudun alt bölgelerinde ise, üst torasik bölgelerde yapılan bir *kordotomi* ağrıyı birkaç hafta veya birkaç ay giderebilir. Bunun için, ağrılı bölgenin karşı tarafındaki omuriliğin anterolateral dörtte bir kısmı tamamen çıkarılır, böylece *anterolateral duysal yollar* kesilmiş olur.

Ancak kordotomi iki nedenden dolayı ağrının giderilmesinde her zaman başarılı olamamaktadır. Birincisi, vücudun üst bölgelerinden gelen ağrı liflerinin bir kısmı beyne ulaşıncaya kadar omurilikte çapraz yapmaz, dolayısı ile kordotomi bu lifleri kesmez. İkincisi, ağrı sıklıkla, daha önce çok zayıf etkileri olan bazı diğer ağrı yollarının (örneğin dorsolateral kolondaki seyrek yollar gibi) duyarlılığının artışına ve kordotomiden sonra oluşan fibröz dokunun, kalan bu lifleri uyarmasına bağlı olarak geri döner. Ağrının dindirilmesinde diğer bir deneysel cerrahi yöntem, talamusun intralaminar çekirdeklerine koter ile hasar yapmaktır. Bu yöntem, ızdırabı dindiren, ancak kişinin önemli bir koruyucu mekanizma olan "akut" ağrıyı algılamasını bozmayan bir yöntemdir.

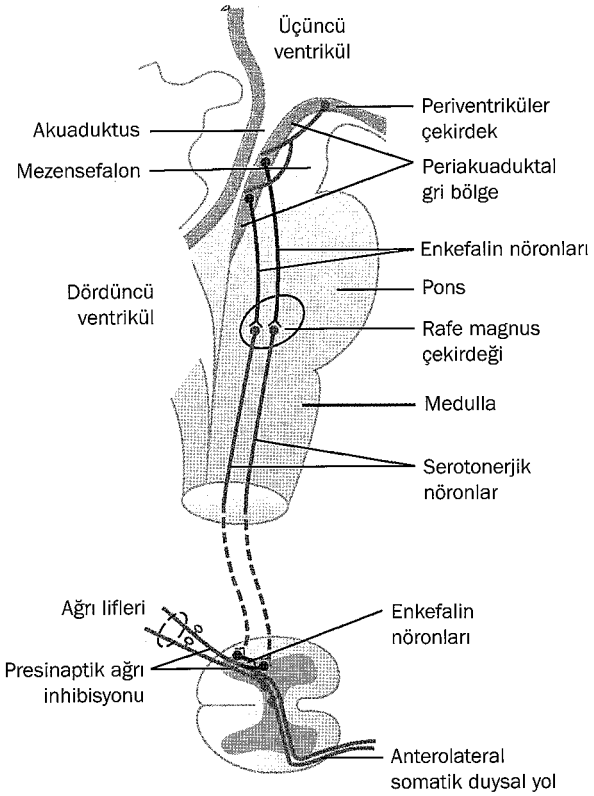
Beyin ve Omurilikte Ağrının Bastırılma ("Analjezi") Sistemi

İnsanların ağrıya karşı gösterdikleri reaksiyon dereceleri çok değişiktir. Bu değişik davranışlar kısmen beynin kendisinin, *analjezi sistemi* denilen bir ağrı kontrol sistemini aktive ederek sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırabilmesine bağlıdır.

Analjezi sistemi Şekil 48-4'de gösterilmiştir. Bu sistem, üç temel bileşenden oluşmuştur: (1) Mezensefalon ve üst ponsta, Sylvius yarığını çevreleyen ve üçüncü ve dördüncü ventriküllere komşu bulunan, *periakuaduktal gri cevher* ve *periventriküler bölgeler*. Bu bölgelerden çıkan nöronlar sinyallerini (2) *Rafe magnus çekirdeği* ve *nükleus retikularis paragigantoselularis*'e gönderirler. Rafe magnus çekirdeği, pons ve üst medullada yer alan ince bir orta hat nükleusu ve nükleus retikülaris paragigantoselularis de medullada lateralde yer almış bir çekirdektir. İkinci nöronları oluşturan bu çekirdeklerden sinyaller aşağıya, omuriliğin dorsolateral kolonuna, (3) *omuriliğin dorsal boynuzlarında bulunan bir ağrı baskılama kompleksine* iner. Bu seviyede analjezi sinyalleri, ağrıyı beyne iletilmeden önce bloke edebilirler.

Periakuaduktal gri bölgeye veya rafe magnus çekirdeğine uygulanan bir elektriksel uyarı, dorsal spinal köklerle giren pek çok kuvvetli ağrı sinyalini bastırabilir. Aynı şekilde periakuaduktal gri bölgeyi uyaran, daha üst beyin bölgelerinin uyarılması da ağrıyı baskılayabilir. Bu bölgelerden bazıları (1) *hipotalamusta*, üçüncü ventriküle yakın *periventriküler çekirdek* (2) ve biraz daha az etkili olmak üzere yine hipotalamusta *medyal önbeyin bandıdır*.

Analjezi sisteminde çeşitli transmiter maddeler rol oynar; özellikle ilgili olanlar, *enkefalinler* ve *serotonindir*. Periventriküler çekirdekler ve periakuaduktal gri



ŞEKİL 48-4

Beyin ve omuriliğin analjezi sistemi. (1) Omurilik düzeyinde gelen ağrı sinyallerinin inhibisyonu ve (2) beyin sapı ve omurilikte ağrı sinyallerini baskılayan *enkefalin-salgılayan* nöronların varlığı gösterilmiştir.

maddeden köken alan pek çok sinir lifi sonlanması enkefalin salgılar. Böylece şekil 48-4'de gösterildiği gibi, rafe magnus çekirdeğinde sonlanan liflerin çoğundan enkefalin serbestlenir.

Bu çekirdekten köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzlarında sonlanan lifler, serotonin salgılarlar. Serotonin ise, lokal omurilik nöronlarının enkefalin salgılamasına yol açar. Enkefalinin, hem C tipi hem de Aδ tipi liflerin dorsal boynuzlarda sinaps yaptıkları yerlerde, *presinaptik* ve *postsinaptik inhibisyona* yol açtığına inanılmaktadır.

Böylece, analjezi sistemi ağrı sinyallerini, omuriliğe ilk giriş noktasında bloke edebilir. Hatta, Bölüm 54'de anlatılan geri çekme refleksi gibi, ağrı sinyaline bağlı ortaya çıkabilecek pek çok lokal omurilik refleksini de engeller.

Beynin Opiat Sistemi-Endorfin ve Enkefalinler

Otuz beş yıldan fazla bir süre önce, küçük miktarlarda morfinin, üçüncü ventrikül etrafındaki periventriküler çekirdeğe veya beyin sapında periakuaduktal gri cevhe-

re enjeksiyonunun büyük ölçüde analjezi sağladığı keşfedildi. Bundan sonraki araştırmalarda morfin benzeri ajanların, bilhassa opiatların, omuriliğin arka boynuzlarında olduğu gibi, analjezik sistemin diğer pek çok noktasında da etkili olduğu keşfedildi. Pek çok ilacın nöron uyarılabilirliğini, sinaptik reseptörleri etkileyerek değiştirdiği bilindiğine göre, analjezik sisteme ait "morfin reseptörlerinin", aslında beyinde doğal olarak salgılanan bazı morfin benzeri nörotransmiterlere ait reseptörler olduğu ileri sürüldü. Böylece beynin doğal opiatları için geniş çaplı araştırmalar başlatıldı. Bugün, sinir sisteminin farklı noktalarında, hepsi *proopiyomelanokortin, proenkefalin* ve *prodinorfin* denilen üç büyük protein molekülünün yıkım ürünleri olan, yaklaşık bir düzine kadar morfin benzeri madde bulundu. Bu opiat benzeri maddeler içinde en önemlileri; *β-endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin* ve *dinorfindir.*

İki enkefalin, daha önce anlatılan analjezik sistemin bir parçası olarak, beyin sapında ve omurilikte bulunur. β-endorfin ise hem hipotalamusta, hem de hipofiz bezinde vardır. Dinorfin, enkefalin ile aynı bölgelerde fakat çok daha az miktarlardadır.

Beynin opiat sistemine ait bütün ayrıntılar tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak gerek periakuaduktal gri bölge ve yakınındaki periventriküler bölgelere gelen sinirsel sinyallerle *analjezik sistemin aktivasyonunun*; gerekse ağrı yollarının morfin benzeri ilaçlarla *inaktivasyonunun,* periferik sinirlerle omuriliğe giren ağrı sinyallerini neredeyse tam olarak baskılayabildiği anlaşılmaktadır.

Ağrı İletiminin Beraberindeki Dokunma Duysal Sinyalleri ile İnhibisyonu

Ağrı kontrolündea rolü olduğu keşfedilen en önemli mekanizmalardan biri de, periferik dokunma reseptörlerinden gelen Aβ tipi kalın duysal liflerin uyarılmasının, aynı vücut bölgesine ait ağrı sinyallerinin iletimini bastırıyor olmasıdır. Bu etki olasılıkla omurilikte bir lokal, lateral inhibisyon sonucu ortaya çıkar ve ağrılı bölge etrafındaki derinin ovalanması gibi basit manevraların ve pomatların ağrıyı hafifletmekteki etkisini de açıklar.

Yukarıda bahsedilen mekanizma ve eşzamanlı olarak merkezi analjezik sistemin psikojenik olarak uyarılması, olasılıkla *akupunktur* ile ağrı tedavisinin de temelini oluşturmaktadır.

Ağrının Elektriksel Uyarı ile Tedavisi

Ağrının elektriksel uyarı ile baskılanması için çeşitli klinik yöntemler geliştirilmiştir. Uyarıcı elektrotlar, derinin seçilmiş bölgelerine yerleştirilir veya bazen omuriliğe implante edilerek, dorsal duysal kolonun uyarılması hedeflenir.

Bazı hastalarda elektrotlar, stereotaksik olarak, talamusun intralaminar çekirdeklerine veya diensefelonun periventriküler ve periakuaduktal bölgelerine yerleştirilir. Hasta uyarma derecesini kendi kontrol edebilir. Bazı vakalarda dramatik iyileşmeler bildirilmiştir. Aynı zamanda, sadece birkaç dakikalık bir uyarmadan sonra bile, ağrıdaki azalma sıklıkla 24 saate kadar uzayabilir.

Yansıyan Ağrı

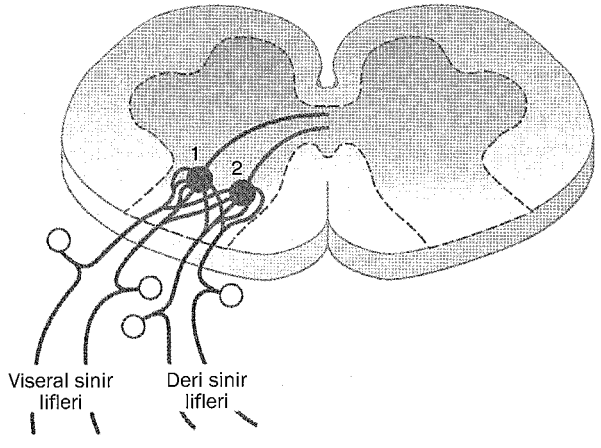
Bazen insanlar esas ağrıya sebep olan dokudan uzak bir vücut kısmında ağrı hissederler. Bu ağrıya *yansıyan ağrı* denir. Örneğin iç organlardan birinde başlayan bir ağrı, genellikle vücut yüzeyindeki bir bölgeye yansır. İç organların pek çok hastalığında tek klinik belirti yansıyan ağrı olduğu için, farklı tiplerde yansıyan ağrılar hakkında bilgi sahibi olmak, klinik tanı açısından önemlidir.

Yansıyan Ağrının Mekanizması. Şekil 48-5 pek çok ağrının olası yansıma mekanizmasını göstermektedir. Şekilde, viseral ağrı liflerinin dallarının omurilikte, deriden gelen ağrı liflerinin ulaştığı aynı ikinci-nöronlar ile (1 ve 2) sinaps yaptığı gösterilmiştir. Viseral ağrı lifleri uyarıldığı zaman, iç organlardan gelen ağrı sinyalleri, deriden gelen ağrı sinyallerini ileten nöronların en azından bazıları tarafından iletilir. Böylece şahıs bu duyuların deriden kaynaklandığı hissine kapılır.

Viseral Ağrı

Klinik tanıda karın içi ve göğüs kafesindeki farklı organlardan gelen ağrı, iç organların inflamasyonu, enfeksiyonu ve diğer hastalıklarının tanısında kullanılan birkaç ölçütten biridir. Genel olarak, iç organlarda ağrı dışında başka modaliteleri içeren duysal reseptörler bulunmaz. Ayrıca viseral ağrı, birkaç önemli açıdan yüzeysel ağrıdan farklıdır.

Viseral ağrı ile yüzeysel ağrı arasındaki en önemli farklardan biri, iç organlarda oluşmuş çok lokalize bir hasarın çok ender olarak şiddetli bir ağrı doğurmasıdır. Örneğin, bir cerrah, hasta uyanık iken, büyük bir ağrıya yol açmadan, barsağı iki parçaya ayıracak kadar kesebilir. Diğer taraftan, bir iç organ boyunca *ağrı sinirlerinin uçlarında yaygın bir uyarılma* oluşturacak herhangi bir uyaran, şid-



ŞEKİL 48-5

Yansıyan ağrı ve yansıyan hiperaljezinin mekanizması.

detli bir ağrı meydana getirebilir. Örneğin, barsağın geniş bir parçasına ait kan akımının tıkanması ile oluşan iskemi, aynı anda pek çok yaygın sinir lifini uyararak şiddetli ağrıya yol açabilir.

Gerçek Viseral Ağrının Nedenleri

İç organların yaygın alanlarında ağrı sinir uçlarının uyarılması, viseral ağrıya yol açar. İç organa ait dokunun iskemisi, organ yüzeyinin kimyasal hasarı, içi boş organlardaki düz kasların spazmı, içi boş organların çeperlerinde bağ dokunun gerilmesi bu tür ağrı uyaranlarıdır. Aslında, göğüs ve karın boşluklarından kaynaklanan bütün gerçek viseral ağrılar, ince C tipi liflerle iletilir. Bu nedenle bu lifler, sadece kronik-sızı-ızdırap tarzı ağrıyı iletirler.

İskemi. İskemi, diğer dokulardakine benzer şekilde viseral ağrıya yol açar. Ağrı sonlanmalarını uyaran diğer maddeler gibi, asit nitelikteki metabolik son ürünler veya bradikinin, proteolitik enzimler gibi doku dejenerasyon ürünleri bu ağrıyı oluşturur.

Kimyasal Uyaranlar. Bazen gastrointestinal kanaldan hasar yapıcı maddeler periton boşluğuna sızar. Örneğin, bir mide veya duodenum ülserinin delinmesi ile buradan proteolitik, asit mide sıvısı sızar. Bu sıvı viseral peritonun büyük ölçüde sindirilmesine ve dolayısı ile oldukça geniş alanlarda ağrı liflerinin uyarılmasına yol açar. Bu ağrı genellikle ızdırap verecek kadar yüksek şiddetlidir.

İçi Boş Bir Organın Spazmı. Barsağın, idrar kesesinin, safra kanalının, üreterin veya diğer herhangi bir iç organın spazmı, olasılıkla ağrı sinir uçlarının mekanik uyarımına bağlı olarak, ağrıya sebep olur. Veya bu organlara giden kan akımını azaltan spazm ile kasların besin maddelerine olan metabolik gereksinmelerinin artması, şiddetli ağrılara yol açar.

Sıklıkla spastik bir organda ağrı, birkaç dakikada bir şiddeti artan ve azalan *kramplar* şeklinde ortaya çıkar. Bu işlem, her birkaç dakikada bir aralıklı olarak devam eder. Aralıklı döngü, düz kasın dönemsel kasılmaları sonucu oluşur. Örneğin aşırı uyarılmış spastik barsakta, peristaltik dalganın her bir yayılımında, bir kramp ortaya çıkar. Kramp tipindeki ağrılar sıklıkla apandisitte, doğumda, gastroenteritte, kabızlıkta, menstruasyonda, idrar kesesi hastalıklarında veya üreter tıkanmalarında görülür.

İçi Boş Bir Organın Aşırı Gerilmesi. İçi boş bir organın aşırı dolması yine olasılıkla dokunun aşırı gerilmesine bağlı olarak ağrı meydana getirir. Aşırı gerilme aynı zamanda organı çevreleyen veya içine giren damarlar üzerine de baskı yapacağından, iskemik ağrıyı da arttırır.

Duyarsız Organlar. Birkaç iç organ bölgesi ağrıya karşı hemen hemen duyarsızdır. Bunlar, karaciğer parankimi ve akciğer alveolleridir. Ancak karaciğer *kapsülü* hem doğrudan travmaya hem de gerilmeye ve *safra kanalları* da ağrıya karşı çok hassastır. Akciğerlerde alveoller duyarsız olsa da, *bronşlar* ve *paryetal plevra* ağrıya karşı çok duyarlıdır.

İç Organ Hasarının Neden Olduğu Paryetal Ağrı

Bir iç organ hastalandığı zaman, hastalık paryetal periton, plevra veya perikarda da yayılır. Bu paryetal yüzeylerde ağrı inervasyonu, deride olduğu gibi, periferik spinal sinirler tarafından sağlanır. Bu nedenle, iç organın üstünü kaplayan paryetal duvardan kaynaklanan ağrı oldukça keskindir. Bu tip ağrı ile, gerçek viseral ağrı arasındaki fark şöyle vurgulanabilir: *paryetal* peritondan yapılan bir kesi çok ağrılıdır; buna karşılık, viseral peritonu veya barsak duvarını kesen benzeri bir kesi pek ağrılı değildir, hatta hiç ağrısız bile olabilir.

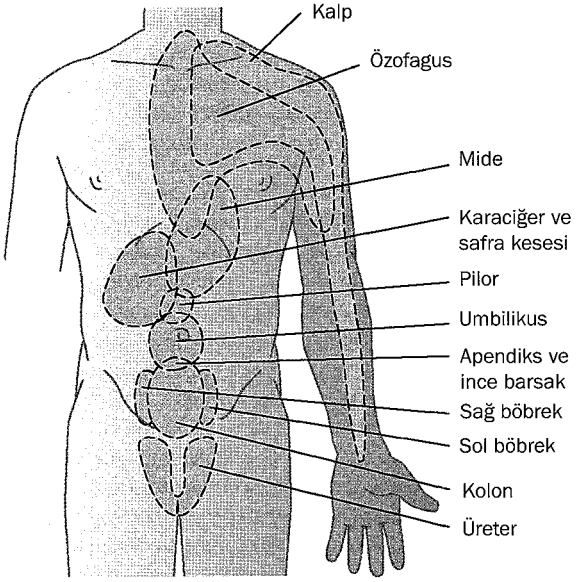
Viseral Ağrının Lokalizasyonu- "Viseral" ve "Paryetal" İleti Yolları

Farklı organlardan kaynaklanan ağrının lokalize edilmesi, birkaç nedenle zordur. Birincisi, beyin başlangıçta farklı iç organların varlığından habersizdir. Bu yüzden iç organlardan gelen herhangi bir ağrı sadece genel olarak lokalize edilebilir. İkincisi, karın ve göğüsten gelen duyular merkezi sinir sistemine; *gerçek viseral yol* ve *paryetal yol* olmak üzere iki yolla iletilir. Gerçek viseral ağrı otonom sinirler içindeki (hem sempatik hem de parasempatik) duysal lifler ile iletilir ve duyular genellikle ağrılı organdan uzakta bir vücut yüzeyine *yansıtılır*. Diğer taraftan, paryetal periton, plevra ve perikarddan gelen paryetal duyular *doğrudan* lokal spinal sinirler içinde iletilir ve bu duyular yine *doğrudan ağrılı bölgede lokalize edilebilirler*.

Viseral Yollarla İletilen Yansıyan Ağrının Lokalizasyonu. Viseral ağrı vücut yüzeyine yansıdığı zaman şahıs mutlaka bunu o viseral organın bulunduğu bölgede değil; genellikle organın, embriyodan köken aldığı dermatom segmentinde hisseder. Örneğin kalp, boyun ve üst torakstan köken almıştır. Buna göre kalbe ait viseral ağrı lifleri sempatik sinirler içinde C-3 ve T-5 segmentleri arasında omuriliğe girer. Böylece, kalpten gelen ağrı Şekil 48-6'da görüldüğü gibi, boynun yan tarafına, omuzlara, pektoral kaslara, kolun alt kısmına ve göğüste sternum altındaki bölgeye yansır. Buraları kendi duysal sinir liflerini C-3 ile T-5 arasındaki omurilik segmentlerine gönderen vücut yüzeyi bölgeleridir. Çok sıklıkla ağrı sağdan ziyade sol tarafta hissedilir. Çünkü kalbin sol tarafı, sağdan daha fazla koroner hastalıklara maruz kalmaktadır.

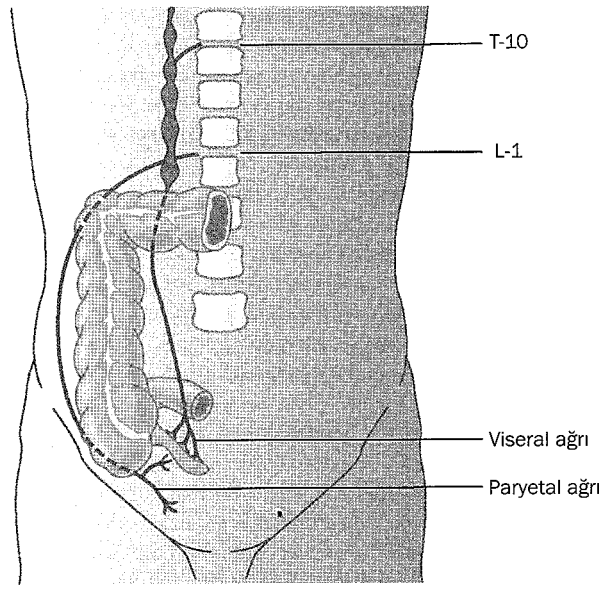
Mide, embriyoda, yaklaşık yedinci ile dokuzuncu torasik segmentler arasından gelişir. Bu yüzden mide ağrısı, umbilikusun üzerinde, anteriyor epigastriyuma yansır. Burası yedinci ila dokuzuncu torasik segmentlerle inerve edilen yüzey alanlarıdır. Şekil 48-6, viseral ağrının yansıdığı diğer organlara ait farklı yüzey alanlarını, genellikle o organın embriyoda köken aldığı bölgeleri temsil ederek, göstermektedir.

Abdominal ve Torasik Ağrı İletiminde Paryetal Yol. Viseral organlardan gelen ağrı sıklıkla, yansıyan viseral yol ve doğrudan paryetal yol olmak üzere ağrının ikili iletimi nedeni ile, ay-



ŞEKİL 48-6

Farklı iç organlardan yansıyan ağrının yüzey alanları.



ŞEKİL 48-7

Apendiksten viseral ve paryetal ağrının iletimi.

nı anda, vücudun iki yüzeysel alanında lokalize edilir. Buna göre, Şekil 48-7, iltihaplı bir apandisitten başlayan ikili iletimi göstermektedir. Apandisitten kaynaklanan ağrı impulsları, sempatik sinir içindeki viseral ağrı lifleri ile T-10 ve T-11 seviyelerinde omuriliğe girer; bu ağrı umbilikusun etrafına yansır ve sızı ve kramplar tarzındadır. Diğer taraftan, iltihaplı apandisitin değdiği ya da abdominal duvara yapıştığı bölgelerdeki paryetal peritondan da ağrı impulsları kaynaklanabilir. Bu keskin ağrı, abdomenin sağ alt kadranında, doğrudan irite olmuş peritonun üzerinde ortaya çıkar.

Ağrı ve Diğer Somatik Duyularla İlgili Bazı Klinik Anormallikler

Hiperaljezi

Bir ağrı yolu bazen ileri derecede uyarılmış olabilir; ağrıya karşı böyle bir aşırı duyarlılık gelişmesine, *hiperaljezi* denir. Hiperaljezinin başlıca nedenleri (1) *primer hiperaljezi* denilen, ağrı reseptörlerinin bizzat kendilerinin aşırı duyarlığı ve (2) *sekonder hiperaljezi* denilen, duysal iletinin fasilitasyonudur.

Güneş yanığı olan bir derinin aşırı duyarlığı primer hiperaljeziye örnek olarak verilebilir. Ağrı sinirlerinde oluşturulan bu aşırı hassasiyete, histamin, prostaglandinler veya benzeri lokal doku ürünlerinin sebep olduğuna inanılmaktadır. Sekonder hiperaljezi sıklıkla omurilik veya talamus lezyonlarında ortaya çıkar. Bu lezyonlardan bir kısmı ileriki bölümlerde tartışılacaktır.

Herpes Zoster (Zona)

Bazen bir *herpes virüsü* bir arka kök gangliyonunu enfekte edebilir. Bu durum gangliyonun normalde inerve ettiği dermatomal segmentte şiddetli bir ağrıya yol açar. Böylece vücudun bir yarısını çevreleyen segmenter tip bir ağrı ortaya çıkar. Bu hastalığa sıklıkla oluşan kabartılardan dolayı *herpes zoster* veya "*zona*" denir.

Ağrının sebebi olasılıkla arka kök gangliyonundaki ağrı nöronlarının bir virüs tarafından oluşturulan enfeksiyonudur. Ağrıya yol açmasının yanında virüs, nöronda sitoplazmik akım ile periferik aksonlar boyunca dışarı, nöronların deri terminallerine taşınır. Burada virüs birkaç gün içinde veziküller oluşturan kızarıklıklara yol açar ve birkaç gün sonra da bunlar kabuklanır. Bütün bu olaylar, enfekte dorsal kökün bağlı olduğu dermatom alanında meydana gelir.

Tik Dolore (Ağrılı Tik)

Bazı insanlarda, yüzün bir tarafında, beşinci veya dokuzuncu sinirin duysal dağılım alanında (veya bir kısmında) hançer gibi saplanan keskin bir ağrı ortaya çıkar. Bu olaya *tik dolore* (*veya trigeminal nevralji veya glossofaringeal nevralji*) denir. Ağrı ani bir elektrik şokuna benzer ve bir defasında birkaç saniye sürebildiği gibi, neredeyse devamlı da olabilir. Sıklıkla yüzün yüzeyinde ağızda veya boğazda aşırı duyarlı tetik noktaları tarafından uyarılır. Bu noktalar hemen her zaman ağrılı bir uyaran yerine, mekanik etkili bir uyaran ile uyarılır. Örneğin, hasta bir lokmayı yutarken, lokma tonsillere değdiğinde, beşinci sinirin mandibuler parçasında batar tarzda şiddetli keskin bir ağrı ortaya çıkabilir.

Tik dolore ağrısı genellikle aşırı duyarlı bölgeden gelen periferik sinirin kesilmesi ile bloke edilebilir. Beşinci sinirin duysal parçası genellikle kranyum içinde, motor ve

duysal köklerin birbirinden ayrıldığı bölgeden kesilir. Böylece duysal elementler harap olurken, pek çok çiğneme hareketi için gerekli olan motor parça sağlam bırakılır. Bu operasyon yüzün o tarafında sıkıntı veren bir anestezi oluşturur. Hatta bazen de ağrıya yol açan lezyonun periferik sinirlerde değil de, beyin sapındaki duysal çekirdekte olması sebebi ile operasyon başarısız olur.

Brown-Séquard Sendromu

Eğer omurilik tam kesilirse, kesi bölgesinin altındaki segmentlerde bütün duyular ve motor işlevler bloke olur. Fakat eğer omuriliğin bir yarısı kesilirse, Brown-Séquard sendromu meydana gelir. Böyle bir keside ortaya çıkacak etkiler, Şekil 48-8'de görülen omurilik yollarının bilinmesi ile tahmin edilebilir. Kesi seviyesinin altında, aynı tarafta, bütün segmentlerde motor işlevler bloke olur. Ancak kesi tarafında duysal modalitelerden sadece bazılarında kayıplar olur; diğerleri ise karşı tarafta kaybolmuştur. Ağrı, sıcak ve soğuk duyuları gibi spinotalamik yollar ile taşınan duyular, vücudun karşı tarafında, kesi seviyesinin iki ila altı segment altında, bütün dermatomlarda kaybolur. Tersine, sadece dorsal ve dorsolateral kolonlarda taşınan kinestetik ve durum duyuları, titreşim duyusu, hassas lokalizasyon ve iki nokta ayrımı gibi duyular, aynı tarafta, kesi seviyesinin altındaki bütün dermatomlarda kaybolur. Hassas, hafif dokunma, kesinin olduğu tarafta bozulur çünkü bu duyuya ait esas yol olan dorsal kolonlar kesilmiştir. Bu kolondaki lifler, beyinde bulbusa kadar çaprazlaşmayan liflerdir. İyi lokalize edilemeyen "kaba dokunma" ise, kısmen karşı spinotalamik yol ile iletildiği için sağlam kalır.

Başağrısı

Başağrıları derin bölgelerden gelip, başın yüzeyinde hissedilen, yansıyan ağrılardır. Pek çok baş ağrısı, kranyumun içinden doğan ağrı uyarısı sonucu oluşabildiği gibi; bir kısmı da nazal sinüsler gibi, kranyumun dış tarafından da gelebilir.

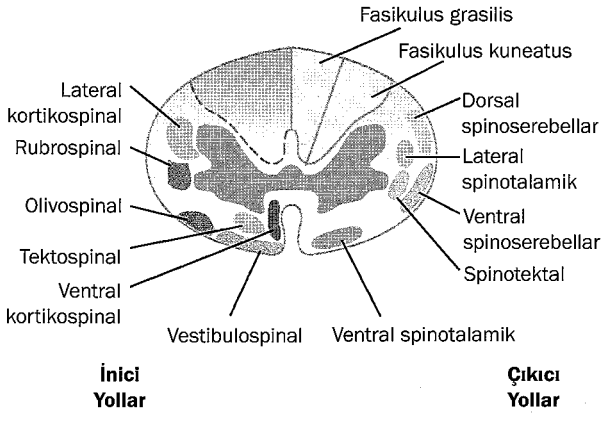
İntrakranyal Kaynaklı Başağrısı

Kafatasında Ağrıya-Duyarlı Bölgeler. Beynin kendisi hemen hemen tamamen ağrıya duyarsızdır. Korteksin duysal bölgelerinin kesilmesi veya elektriksel uyarılması bile nadiren ağrıya yol açar. Bunun yerine uyarılan duysal korteksin temsil ettiği vücut parçalarında, iğne batar tarzda paresteziler ortaya çıkar. Buna göre baş ağrısı diye tanımlanan ağrıların çoğu beynin kendinde oluşan bir hasara bağlı değildir.

Diğer taraftan, *beyin çevresindeki venöz sinüslerin gerilmesi, tentoryumun hasarlanması veya beynin bazalindeki duranın gerilmesi*, başağrısı olarak algılanan şiddetli ağrılara yol açarlar. Aynı zamanda *meninks damarlarını* travmatize eden, ezen veya geren herhangi bir uyaran başağrısı yaratabilir. Orta meningeal arter, ağrıya çok duyarlı bir yapıdır. Beyin cerrahları, lokal anestezi altında beyin operasyonları yaparken, bu arterin anestezisine özellikle dikkat ederler.

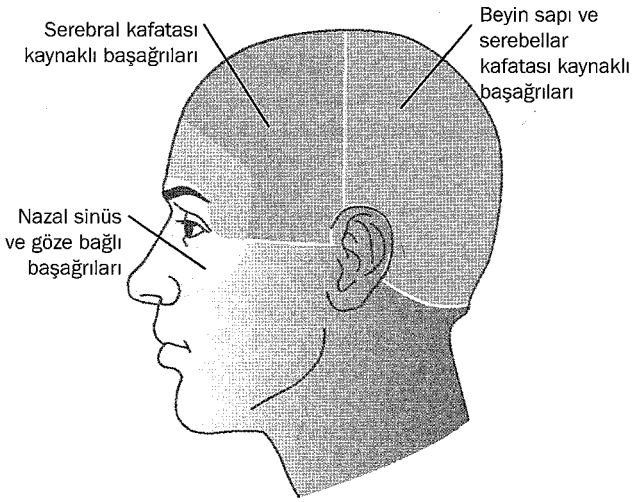
İntrakranyal Baş Ağrısının Yansıdığı Baş Bölgeleri. Tentoryumun kendi üst yüzeyi de dahil olmak üzere kafatasının tentoryumun üstünde kalan bölgelerindeki ağrı reseptörlerinin uyarılması, beşinci kranyal sinirin serebral parçasında ağrı impulsları doğurur. Böylece başın ön yarısında, beşinci kranyal sinirin somatik duysal dalının inerve ettiği yüz alanlarında, Şekil 48-9'da görüldüğü gibi, yansıyan başağrısı meydana gelir.

Diğer taraftan, tentoryumun altından gelen ağrı impulsları merkezi sinir sistemine başlıca glossofaringeal, vagal ve ikinci servikal sinirlerle girer. Bu sinirler aynı zamanda kafatasının üst kısmını, kulakların arkasını ve alt kısmını da inerve eder. Subtentoryal ağrı uyaranları başın arka kısmına yansıyan "oksipital başağrısı"na yol açarlar.



ŞEKİL 48-8

Sağda başlıca çıkan yolları ve solda başlıca inen yolları gösteren omuriliğin enine kesiti.



ŞEKİL 48-9

Farklı nedenlerden kaynaklanan başağrılarının bölgeleri.

İntrakranyal Başağrısı Tipleri

Menenjit Başağrısı. Bunlar içinde en şiddetli baş ağrılarından biri, duranın hassas alanları ve venöz sinüsler etrafındaki hassas bölgeler de dahil olmak üzere bütün meninkslerin iltihaplandığı menenjit hastalığında ortaya çıkar. Böyle şiddetli bir hasar, bütün başa yansıyan, aşırı bir ağrıya yol açar.

Düşük Serebrospinal Sıvı Basıncına Bağlı Başağrısı. Spinal kanaldan 20 mililitre kadar az bir sıvının çekilmesi, bilhassa hasta ayakta iken şiddetli intrakranyal başağrısına sebep olur. Bu miktardaki bir sıvının alınması, normalde beynin serebrospinal sıvıda yüzmesini kısmen ortadan kaldırır. Böylece beynin ağırlığı çeşitli dural yüzeyleri gerer ve büker, bu da başağrılarına yol açar.

Migren Başağrısı. Migren başağrısı, özel tip bir başağrısıdır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anormal vasküler bir olaya bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Migren başağrısı, bulantı, görme alanının kısmi kaybı, görsel aura ve diğer tip duysal halüsinasyonlar gibi çeşitli prodromal duyularla başlar. Genellikle prodromal semptomlar, ağrının başlamasından 30 dakika ile 1 saat önce başlar. Buna göre migren türü başağrısını açıklayabilecek herhangi bir teorinin, bu prodromal semptomları da açıklayabilmesi gerekir.

Migren başağrısına yol açan nedenleri açıklayan teorilerden biri, uzun süren heyecan ve gerginliklerden sonra, beyni besleyen arterler dahil, başa ait bazı arterlerin refleks vazospazmıdır. Teorik olarak, vazospazm bazı beyin bölgelerinde iskemi yaratır ve prodromal semptomlardan bu sorumludur. Daha sonra şiddetli iskeminin sonucunda vasküler duvarda bazı değişiklikler olur; olasılıkla damar düz kaslarında tükenmeye bağlı olarak tonus kaybolur ve kaslar 24 ila 48 saat boyunca tonusu koruma yeteneğini yitirmiş ve gevşemiş halde kalır. Damarların içindeki kan basıncı bunları genişletir ve şiddetli pulsasyonlar doğurur. Temporal arter gibi bazı ekstrakranyal arterler de dahil, arter duvarlarının aşırı gerilmesinin, migren ağrısının gerçek nedenini oluşturduğu öne sürülmektedir. Migren başağrısına yol açan faktörler ile ilgili diğer teoriler arasında; yayılan kortikal depresyon, psikolojik anomaliler ve serebral hücredışı sıvıda lokal olarak aşırı potasyum birikmesine bağlı vazospazmlar sayılabilir.

Migren başağrısı için genetik bir eğilimden de bahsedilmektedir. Çünkü vakaların yüzde 65 ila 90'ında pozitif bir aile öyküsü rapor edilmiştir. Migren ağrısı aynı zamanda erkeklere oranla kadınlarda iki kat daha sık görülmektedir.

Alkolik Başağrısı. Pek çok insan aşırı içki alımından sonra baş ağrısı tecrübesini yaşamıştır. Dokular üzerinde toksik etkili olan alkolün, meninksleri doğrudan irite ederek; intrakranyal bir ağrıya yol açtığı düşünülmektedir.

Kabızlığa Bağlı Başağrısı. Kabızlık pek çok insanda başağrısına neden olur. Omurilik kesisi olan hastalarda kabızlık başağrısının ortaya çıkabilmesi, bu ağrının kolondan gelen sinirsel uyaranlarla meydana gelmediğini gösterir. Bu nedenle bu başağrısı olasılıkla, absorbe edilen toksik ürünlerden veya barsağa doğru olan sıvı azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan dolaşım sistemi değişikliklerinden kaynaklanmaktadır.

Ekstrakranyal Tip Başağrısı

Kas Spazmına Bağlı Başağrısı. Ruhsal gerginlikler, özellikle kafatası üzerindeki kaslar ve oksipital bölgeye bağlanan boyun kasları gibi başa ait pek çok kasta, spazmlar oluşturur. Bu spazmların, belli başlı baş ağrısı sebeplerinden biri olduğu söylenmektedir. Başa ait spastik kasların ağrıları, başın üst bölgelerine yansıyarak; intrakranyal lezyonlarla aynı tipte ağrılara neden olmaktadır.

Nazal ve Yardımcı Nazal Yapıların İritasyonunun Neden Olduğu Başağrısı. Burnun ve nazal sinüslerin muköz zarları ağrıya hafifçe duyarlıdır. Ancak, enfeksiyonlar veya nazal yapıların diğer iritasyonları genellikle üstüste eklenerek; Şekil 48-9'da gösterildiği gibi, gözlerin arkasına, veya frontal sinüs enfeksiyonlarında olduğu gibi, başın ve kafatasının frontal yüzeylerine yansıyan başağrıları ortaya çıkarır. Ayrıca, maksiller sinüsler gibi daha aşağıdaki sinüslerden kaynaklanan ağrılar da yüzde hissedilebilir.

Göz Bozukluklarına Bağlı Başağrısı. Gözün uyum yapmasındaki zorluklar, net görebilmek için kişinin silyer kaslarının aşırı kasılmasına yol açar. Bu kaslar çok küçük oldukları halde, tonik kasılmalarının retroorbital başağrılarına neden olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, gözde uyum sağlamak için oluşan çabalar çeşitli yüz kasları ve ekstraoküler kaslarda refleks spazma yol açarak, başağrısının olası bir nedeni olabilir.

Gözlerden kaynaklanan ikinci bir tip başağrısı, gözlerin ışık ışınları ile aşırı iradyasyonuna, özellikle ultraviyole ışığa maruz kalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Güneşe veya kaynak makinasının ışığına birkaç saniye için bakmak bile, 24 ila 48 saat süren başağrılarına neden olabilir. Başağrısı bazen konjunktivaların "aktinik" iritasyonu sonucunda ortaya çıkabilir ve ağrı, başın yüzeyine veya retroorbital bölgelere yansıtılır. Hatta kaynak makinasından veya güneşten gelen şiddetli ışığın retinaya odaklanması, retinayı yakabilir ve bu da başağrısına yol açabilir.

Termal Duyular

Termal Reseptörler ve Bunların Uyarılması

İnsanlar, *dondurucu soğuktan soğuğa, serinden fark edilmeyen serinliğe, ılıktan sıcağa ve yakıcı sıcağa kadar değişebilen, sıcak* ve soğuğun farklı derecelendirmelerini algılayabilirler.

Termal derecelenme en az üç tip duysal reseptör ile ayırt edilir: soğuk reseptörleri, sıcak reseptörleri ve ağrı reseptörleri. Ağrı reseptörleri sadece aşırı derecede sıcak ve soğuk ile uyarılır. Bu nedenle, bu reseptörler, soğuk ve sıcak reseptörleri ile birlikte "dondurucu soğuk" ve "yakıcı sıcak" duyularından sorumludurlar.

Soğuk ve sıcak reseptörleri hemen derinin altında, birbirinden farklı noktalar halinde bulunur. Vücudun

pek çok bölgesinde soğuk reseptörleri, sıcak reseptörlerine göre 3 ila 10 kat daha fazladır. Farklı bölgelerdeki sayıları; dudaklarda santimetre karede 15 ila 25 soğuk noktası, parmak uçlarında santimetre karede 3-5 soğuk noktası ve gövdenin bazı geniş alanlarında santimetre karede 1 soğuk noktası olmak üzere, değişiklik gösterir.

Sıcak reseptörlerine ait ayrı sinir sonlanmalarının olduğunun psikolojik testlere dayanarak iyi bilinmesine rağmen, bunlar histolojik olarak tanımlanmamıştır. Bu reseptörlerin serbest sinir uçları olduğu tahmin edilmektedir, çünkü sıcak sinyalleri temel olarak, ancak 0,4 ila 2 m/sn'lik ileti hızına sahip C tipi sinir lifleri ile iletilirler.

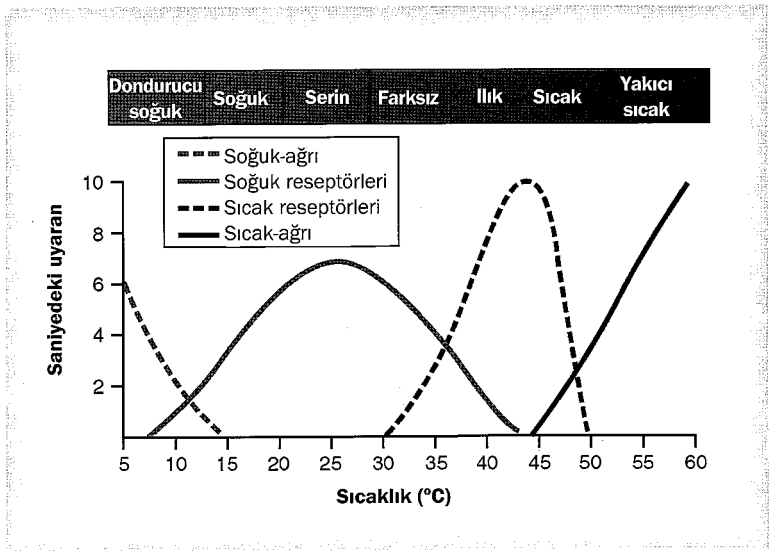
Diğer taraftan ayrı bir soğuk reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Bu özel küçük bir tip, Aδ miyelinli sinir sonlanmasıdır ve çok sayıda dallara ayrılır. Bu dalların uçları, bazal epidermal hücrelerin alt yüzeylerine doğru uzanır. Bu reseptörlerden sinyaller Aδ sinir lifleri ile, yaklaşık 20 m/sn hızla iletilir. Bir kısım soğuk duyusunun C tipi liflerle de iletiliyor olması, bazı serbest sinir uçlarının aynı zamanda soğuk reseptörü olarak da işlev gördüğünü düşündürmektedir.

Termal Reseptörlerin Uyarılması-Soğuk, Serin, Farksız, Ilık ve Sıcak Duyuları. Şekil 48-10 farklı ısıların dört sinir lifinin yanıtlarına olan etkilerini göstermektedir: (1) soğuk ile uyarılan bir ağrı lifi, (2) bir soğuk lifi, (3) bir sıcak lifi ve (4) sıcakla uyarılan bir ağrı lifi. Bu liflerin farklı düzeydeki sıcaklıklara farklı cevaplar verdiklerine özellikle dikkat edilmelidir. Örneğin, *çok* soğuk bölgede (deri, neredeyse donma noktasına kadar soğutulsa veya hatta dondurulsa bile, diğer lifler uyarılamaz) sadece soğuk-ağrı lifleri uyarılır. Sıcaklık +10°C ila 15°C'ye yükseldiğinde soğuk-ağrı impulsları kesilir, fakat soğuk reseptörleri, 24°C'de en üst düzeye ulaşacak ve 40°C'de zayıflayacak şekilde, uyarılmaya başlar. 30°C'nin üstünde sıcak reseptörleri uyarılmaya başlar, fakat bunlar da 49°C'de söner. Son olarak, 45°C'de sıcak-ağrı reseptörleri, sıcak ile uyarılmaya başlar. Bu arada, aşırı sıcağın soğuk reseptörlerinde oluşturduğu harabiyetten dolayı, buna zıt olarak bazı soğuk lifleri de yeniden uyarılmaya başlar.

Şekil 48-10'dan anlaşılabileceği gibi, kişi farklı termal duyuların derecelerini, farklı tip sinir sonlanmalarının göreceli uyarılmaları ile tayin edebilir. Yine bu şekilden, niçin aşırı soğuk ve sıcağın her ikisinin de ağrılı olduğu ve niçin bu iki duyunun şiddetli olması halinde, dondurucu soğuk ve yakıcı sıcağın hemen hemen aynı hissi oluşturduğu yani ağrılı olduğu kolayca anlaşılabilir.

Yükselen ve Düşen Isının Uyarıcı Etkileri-Termal Reseptörlerin Adaptasyonu. Bir soğuk reseptörü aniden çok hızlı bir sıcaklık düşüşüne maruz kalırsa, önce kuvvetle uyarılır, fakat bu uyarı ilk birkaç saniye içinde hızla, daha sonraki 30 dakika veya daha uzun bir süre içinde ise daha yavaş olarak zayıflar. Diğer bir deyişle, reseptör büyük ölçüde "adapte" olur, fakat %100 adaptasyon meydana gelmez.

Bu nedenle, termal duyuların, o sıcaklığın sabit durumuna karşı cevap oluşturabilmelerine ek olarak, *sıcaklık değişikliklerine* karşı da duyarlı oldukları açıktır. Bunun anlamı şudur: deri sıcaklığı aktif olarak düşürüldüğünde kişi, aynı soğuk seviyesinin stabil olarak kaldığı durumdan daha fazla üşür. Tersine, sıcaklığın aktif olarak yükseltilmesi halinde kişi, aynı sıcaklığın sabit kalması halindeki algılamasına oranla daha fazla sıcaklık duyar. Sıcaklık değişikliklerine karşı verilen yanıtlar, kişinin sıcak su dolu küvete ilk girişinde hissettiği aşırı sıcak veya ısıtılmış bir odadan dışarıya ilk çıkışta hissettiği aşırı soğuk hissini de açıklamaktadır.



ŞEKİL 48-10

Bir soğuk-ağrı lifinin, bir soğuk lifinin, bir sıcak lifinin ve bir sıcak-ağrı lifinin farklı deri sıcaklıklarındaki ateşleme sıklıkları görülmektedir.

Termal Reseptörlerin Uyarılma Mekanizmaları

Soğuk ve sıcak reseptörlerinin, kendi metabolik hızlarındaki değişikliklere bağlı olarak uyarıldıkları düşünülmektedir. Bu değişiklikler, sıcaklığın hücreiçi kimyasal reaksiyonların hızını, her 10°C'lik fark için 2 kattan daha fazla olmak üzere değiştirdiği gerçeğine bağlıdır. Diğer bir deyişle, termal algılama büyük olasılıkla, sıcak ve soğuğun sinir uçları üzerine doğrudan fiziksel etkilerinden dolayı değil, sinir uçlarının sıcaklıkla değiştirilen kimyasal uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar.

Termal Duyuların Uzamsal Sumasyonu. Vücudun herhangi bir bölgesinin yüzeysel alanında soğuk veya sıcak sonlanmaların sayısının az olması nedeniyle, küçük bir bölge uyarıldığında sıcaklık derecesini tayin etmek zordur. Ancak, vücut yüzeyinde geniş bir alanın uyarılması halinde, bütün bölgeye ait termal sinyaller üstüste eklenir. Örneğin, 0,01°C gibi çok küçük bir sıcaklık değişikliği bile, eğer bu değişiklik vücudun bütün yüzeyini aynı anda etkiliyor ise, fark edilir. Diğer taraftan, bunun 100 kat fazlası bir sıcaklık değişikliği yalnız 1 santimetre karelik bir deri yüzeyini etkilediğinde algılanmayabilir.

Termal Sinyallerin Sinir Sisteminde İletimi

Genel olarak termal sinyaller, ağrı sinyalleri ile paralel yollarla taşınır. Omuriliğe girişte, sinyaller *Lissauer traktusunda*, birkaç segment yukarı veya aşağı ilerler ve sonra dorsal boynuzlarda, lamina I, II ve III'de ağrı lifleri ile aynı bölgede sonlanır. Bir veya daha fazla omurilik nöronları ile küçük bağlantılar kurduktan sonra, sinyaller, uzun termal liflere katılır, çapraz yaparak, karşı tarafın anterolateral duysal yoluna geçer ve üst seviyelere çıkan lifler: (1) beyin sapının retiküler alanlarında, (2) talamusun ventrobazal kompleksinde sonlanır.

Bir kısım termal sinyal de ayrıca ventrobazal kompleksten, somatik duysal kortekse iletilir. Mikroelektrot çalışmalarıyla, somatik duysal alan I'de bazen bir nöronun derinin özgül bölgelerindeki soğuk veya sıcak duyumlarına doğrudan duyarlı olduğu bulunmuştur. Buna rağmen insanlarda postsantral girusun çıkarılmasının, sıcaklık derecelerini ayırt etme yeteneğini azalttığı, ancak tamamen ortadan kaldırmadığı bilinmektedir.

Kaynaklar

Almeida TF,Roizenblatt S,Tufik S:Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. Brain Res 1000:40,2004.

Ballantyne JC, Mao J: Opioid therapy for chronic pain. N Engl J Med 349:1943,2003.

Borsook D, Becerra L: Pain imaging: future applications to integrative clinical and basic neurobiology. Adv Drug Deliv Rev 55:967,2003.

Bromm B: Brain images of pain. News Physiol Sci 16:244, 2001.

Bruera E,Kim HN:Cancer pain. JAMA 290:2476,2003.

Cervero F, Laird JM: Role of ion channels in mechanisms controlling gastrointestinal pain pathways. Curr Opin Pharmacol 3:608,2003.

Costigan M, Woolf CJ: No DREAM, no pain: closing the spinal gate. Cell 108:297,2002.

Gebhart GF: Descending modulation of pain. Neurosci Biobehav Rev 27:729,2004.

Haines DE: Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone,1997.

Haines DE,Lancon JA:Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone,2003.

Jordt SE,McKemy DD,Julius D:Lessons from peppers and peppermint:the molecular logic of thermosensation. Curr Opin Neurobiol 13:487,2003.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science,4th ed.New York: McGraw-Hill,2000.

Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J, et al: Recent findings in headache genetics. Curr Opin Neurol 17:283,2004.

Mendell JR, Sahenk Z: Clinical practice: painful sensory neuropathy. N Engl J Med 348:1243,2003.

Montell C:Thermosensation:hot findings make TRPNs very cool. Curr Biol 13:R476,2003.

Sanchez-del-Rio M,Reuter U: Migraine aura: new information on underlying mechanisms. Curr Opin Neurol 17:289, 2004.

Schaible HG,Ebersberger A,Von Banchet GS:Mechanisms of pain in arthritis.Ann N Y Acad Sci 966:343,2002.

Silberstein SD: Migraine. Lancet 363:381,2004.

Vogt BA:Knocking out the DREAM to study pain. N Engl J Med 347:362,2002.

Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. Physiol Rev 82:981,2002.

Zubrzycka M, Janecka A: Substance P: transmitter of nociception (minireview). Endocr Regul 34:195,2000.

Sinir Sistemi: B. Özel Duyular

49. Göz: I. Görme Optiği

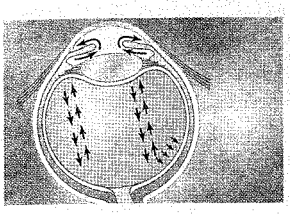
50. Göz: II. Retinanın Reseptör ve Sinirsel İşlevi

51. Göz: III. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi

52. İşitme Duyusu

53. Kimyasal Duyular - Tat ve Koku

Göz: I. Görme Optiği



Optiğin Fiziksel İlkeleri

Gözün optik sistemini anlayabilmek için öğrencinin öncelikle ışık kırılması, odaklama ve odak derinliği gibi optiğin temel kavramları bilmesi gereklidir. Bu bölümde öncelikle bu fiziksel ilkeler genel olarak özetlenecek, daha sonra göz optiği tartışılacaktır.

Işığın Kırılması

Saydam Bir Cismin Kırma İndeksi. Işık ışınları havada yaklaşık 300.000 km/sn hızla ilerlerken, katı ve sıvı saydam maddeler içinde çok daha düşük hızla ilerlerler. Saydam bir cismin kırma indeksi, ışığın havadaki hızının cisim içindeki hızına *oranıdır.* Havanın kendi kırma indeksi 1'dir. Dolayısıyla, eğer ışık belirli tipteki bir cam içinde 200.000 km/sn hızla ilerliyorsa, bu camın kırma indeksi 300.000 bölü 200.000 yani 1,5 olarak hesaplanır.

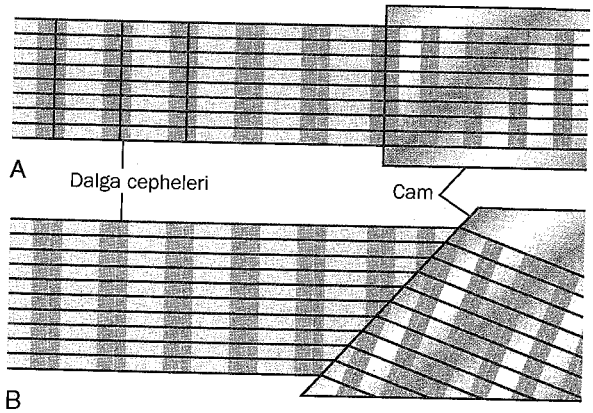
Birbirinden Farklı Kırma İndekslerine Sahip İki Ortam Arasındaki Geçiş Yüzeyinde Işık Işınlarının Kırılması. Işık ışınları bir demet şeklinde ilerlerken (Şekil 49-1*A*'da gösterildiği gibi) bu demet ile *dik* açı oluşturan bir yüzeye çarparlarsa, ışınlar yönlerinde herhangi bir sapma olmaksızın ikinci ortama girerler. Oluşan tek etki, ışığın hızında azalma ve şekilde dalga cepheleri arasındaki uzaklıkların kısalması ile gösterilmiş olan dalga boyundaki kısalmadır.

Şekil 49-1*B*'de gösterildiği gibi, eğer ışık ışınları açılı bir geçiş yüzeyinden geçerse, iki ortamın kırma indeksleri birbirinden farklı ise ışınlar bükülürler. Şekilde çizilmiş olan ışık ışınları, kırma indeksi 1,00 olan havadan kırma indeksi 1,50 olan bir cam bloğa girmektedir. Işık demeti açılı geçiş yüzeyine ilk çarptığında demetin alt kenarı, üst kenardan önce cama girer. Demetin cama giren alt kısmında bulunan dalga cepheleri 200.000 km/sn hızda ilerlerken, üst kısmında bulunan dalga cepheleri 300.000 km/sn hızla ilerlemeye devam eder. Bu durum, dalga cephesinin üst kısmının alt kısım üzerine doğru hareket etmesine neden olur ve dalga cephesi dikey durumunu kaybederek sağa doğru açılanır. *Hareket eden ışığın yönü daima dalga cephesine dik olacağından*, ışık demeti de aşağı doğru bükülmüş olur.

Işık ışınlarının açılı bir geçiş yüzeyindeki bu bükülmesi *kırılma* (refraksiyon) olarak adlandırılır. Kırılmanın derecesinin (1) iki saydam ortamın kırma indekslerinin oranına (2) geçiş yüzeyi ile dalga cephesinin arasındaki eğimin açısına bağlı olarak arttığına dikkat ediniz.

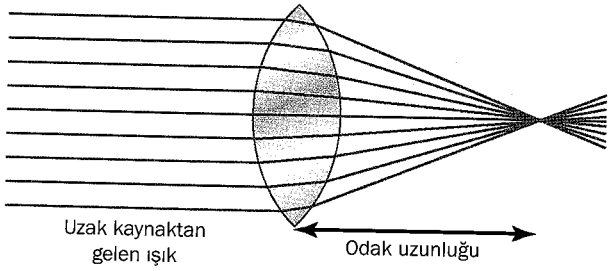
Kırma İlkelerinin Merceklere Uygulanması

Dış Bükey (Konveks) Mercekler Işık Işınlarını Odaklar. Şekil 49-2 paralel ışık ışınlarının dış bükey bir merceğe girişini göstermektedir. Merceğin merkezinden geçen ışınlar mercek yüzeyine tam olarak dik açı ile çarptıklarından dolayı kırılmaya uğramadan mercekten geçerler. Buna karşın, merceğin her iki ucuna doğru ilerledikçe ışık ışınları giderek artan açılı bir geçiş yüzeyine çarparlar. Dış taraftaki ışınların merkeze doğru büküldüğü bu duruma *yakınsama* (konverjans) adı verilir. Bükülmenin yarısı ışın merceğe girerken, yarısı da merceği diğer yüzeyinden terk ederken gerçekleşir. (Bu aşamada konuya ara verilerek ışınların merceği terk ederken neden merkeze doğru büküldüğü analiz edilmelidir.) Son olarak, mercek tam olarak uygun eğime sahip ise paralel ışınlar merceğin her bir parçasından geçerek ye-



ŞEKİL 49-1

Işık ışınlarının (A) ışınlara dik durumdaki ve (B) açı oluşturan cam yüzeylerine girmesi. Bu şekil, ışık dalgalarının aralarındaki uzaklığın cama girdikten sonra havadakinin üçte ikisine kadar azaldığını göstermektedir. Aynı zamanda açılı bir cam yüzeye giren ışık ışınlarının büküldüğü görülmektedir.



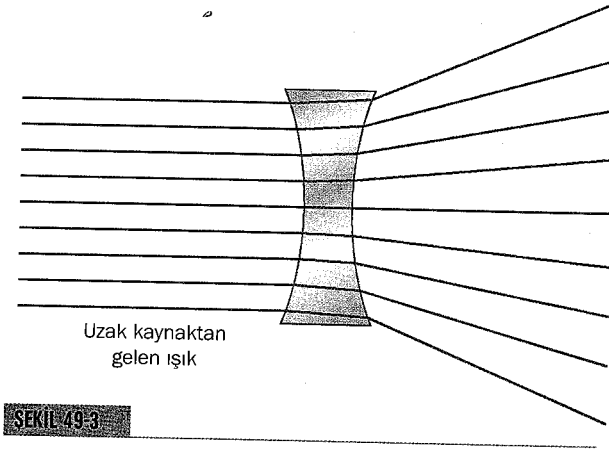
ŞEKİL 49-2

Işık ışınlarının dışbükey (konveks) bir küresel merceğin her iki yüzeyinde bükülmesi. Şekil, paralel ışık ışınlarının bir *odak noktasında* odaklandığını göstermektedir.

terli bir şekilde kırılacak ve odak noktası olarak adlandırılan tek bir noktadan geçecektir.

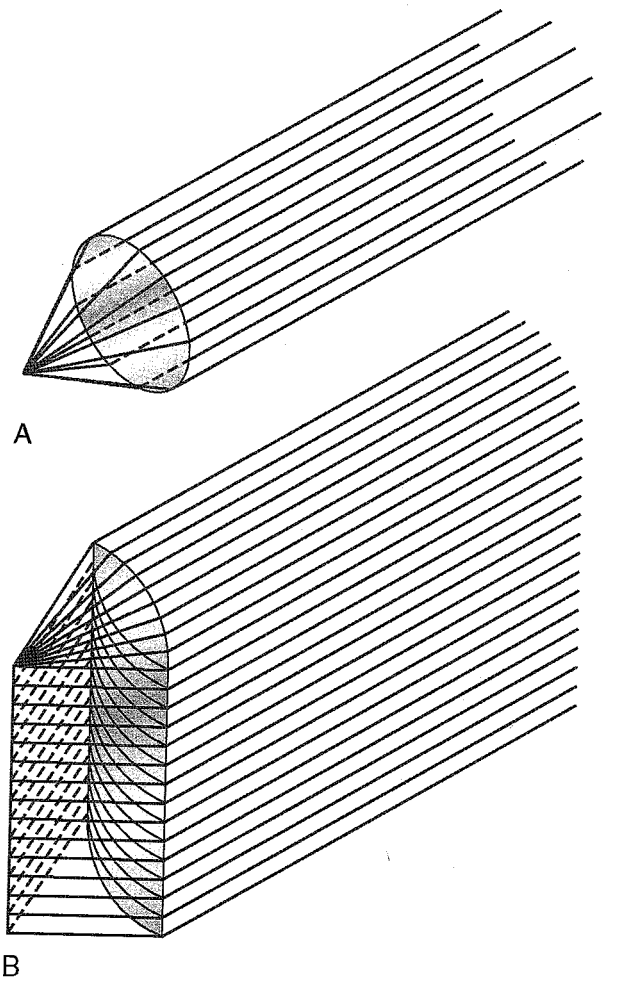
İç Bükey (Konkav) Mercekler Işık Işınlarını Iraksarlar (Diverjans). Şekil 49-3 iç bükey bir merceğin paralel ışık ışınları üzerine etkisini göstermektedir. Merceğin merkezi ışık demeti ile dik açı oluşturduğundan buradan giren ışınlar kırılmaya uğramazlar. Merceğin kenarındaki ışınlar, merkeze gelen ışınlardan önce merceğe girer. Bu durum dış bükey mercekte meydana gelen etkinin tersidir ve çevredeki ışık ışınlarının merkezdeki ışınlardan *ıraksanmasına* neden olur. Dolayısıyla, dış bükey mercek ışık ışınlarını *yakınsarken* iç bükey mercek ışık ışınlarını ıraksar.

Silindirsel Mercekler Işık Işınlarını Sadece Bir Düzlemde Bükerler–Küresel Merceklerle Karşılaştırma. Şekil 49-4 hem dış bükey bir *küresel* merceği, hem de dış bükey bir *silindirsel* merceği göstermektedir. Silindirsel merceklerin ışık ışınlarını merceğin iki yanından bükülmeye uğrattığına, buna karşın üst ve alt uçlarından bükülmeye uğratmadığına dikkat ediniz. Bu durumda bükülme bir düzlemde meydana gelirken diğerinde olmaz. Böylece paralel ışık ışınları bir odak çizgisine doğru bükülürler. Bunun tersine, küresel mercek-



ŞEKİL 49-3

Işık ışınlarının içbükey (konkav) bir küresel merceğin her iki yüzeyinde bükülmesi. Şekil, paralel ışık ışınlarının ıraksandığını (diverjans) göstermektedir.



ŞEKİL 49-4

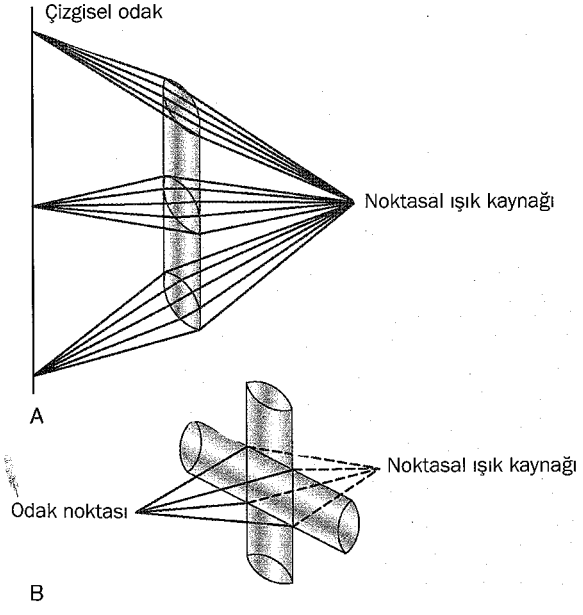
A, Paralel ışık ışınlarının dışbükey (konveks) küresel bir mercek tarafından bir noktada odaklanması.
B, Paralel ışık ışınlarının dışbükey (konveks) silindirsel bir mercek tarafından bir çizgi üzerinde odaklanması.

lerden geçen ışınlar merceğin (her iki düzlemde) tüm kenarlarından kırılmaya uğradıklarından merkezdeki ışına doğru toplanarak bir *odak noktasına* gelirler.

Silindirsel merceğin işlevi su dolu bir deney tüpü ile gösterilebilir. Test tüpü güneş ışığı demeti altında tutulur ve diğer tarafından bir kağıt parçası tüpe doğru yaklaştırılacak olursa, belli bir uzaklıkta ışık ışınlarının bir *odak çizgisine* geldiği görülecektir. Küresel merceğin işlevi ise sıradan bir büyüteç ile gösterilebilir. Böyle bir mercek güneş ışığı demeti altında tutulur ve diğer tarafından bir kağıt parçası merceğe doğru yaklaştırılacak olursa, ışık ışınları ortak bir odak noktasına yönlenecektir.

İç bükey silindirsel mercekler ışık ışınlarını sadece bir düzlemde *ıraksarken*, benzer biçimde *dış bükey* silindirsel mercekler de ışık ışınlarını sadece bir düzlemde *yakınsar*.

İki Silindirsel Merceğin Birbirine Dik Şekilde Birlikte Kullanılması Bir Küresel Merceğe Eşdeğerdir. Şekil 49-5*B* birbiri ile dik açılarda yerleştirilmiş iki silindirsel merceği göstermektedir. Dikey durumdaki silindirsel mercek, merceğin iki yanından geçen ışık ışınlarını yakınsarken, yatay durumdaki silindirsel mercek üst ve alt kısımdaki ışınları yakınsar. Böylece tüm ışınlar tek bir odak noktasına toplanır. Başka bir deyişle, *dik açı ile birbirine çapraz durumda yerleştirilmiş iki silindirsel mercek, aynı kırma gücüne sahip bir küresel mercek ile aynı işlevi yapar.*



ŞEKİL 49-5

A, Noktasal bir kaynaktan gelen ışığın silindirsel bir mercek tarafından çizgi üzerinde odaklanması. B, İki silindirsel mercek birbirine dik açılarda yerleştirildiğinde, merceklerden birinin ışık ışınlarını bir düzlemde, diğerinin ise buna dik olan düzlemde yakınsayacağı görülmektedir. Bu iki mercek birleştirildiğinde, tek bir küresel merceğin odak noktası ile aynı olan bir odak noktasına sahip olurlar.

Bir Merceğin Odak Uzunluğu

Dış bükey bir merceğin *paralel* ışınları topladığı ortak noktanın merceğe olan uzaklığı *odak uzunluğu* olarak adlandırılır. Şekil 49-6'nın üst kısmındaki çizim paralel ışık ışınlarının odaklanmasını göstermektedir.

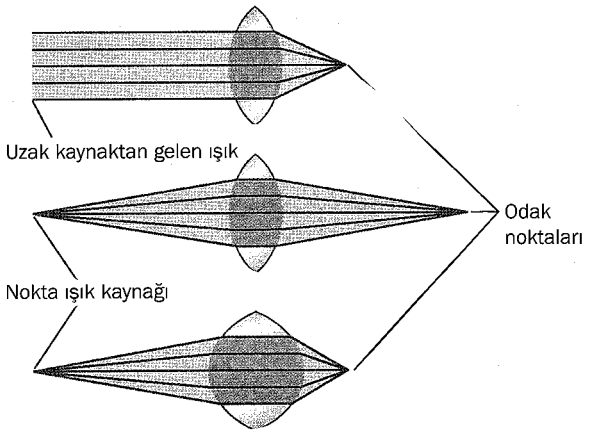
Ortadaki çizimde ışık kaynağı mercekten çok uzakta olmadığı için, dış bükey merceğe giren ışınlar paralel olarak değil, *ıraksayarak* merceğe ulaşmaktadır. Bu ışınlar kaynak noktasından uzaklaşarak ilerlediği için, çizimde de görülebileceği gibi paralel ışınlarla aynı uzaklığa odaklanmazlar. Başka bir deyişle, dış bükey bir merceğe ıraksayarak giren ışık ışınlarının merceğin diğer tarafında odaklanacağı uzaklık, merceğin paralel ışınlar için odak uzunluğundan daha uzun olacaktır.

Şekil 49-6'nın en alt çiziminde ise ıraksayan ışık ışınlarının şekildeki diğer iki mercekten çok daha büyük eğime sahip bir merceğe girdiği görülmektedir. Bu çizimdeki ışık ışınlarının odaklandığı nokta, en üstteki çizimde daha az eğimli merceğe paralel olarak giren ışınların odaklandığı nokta ile tam olarak aynı uzaklıktadır. Bu da göstermektedir ki hem paralel hem de ıraksayan ışınlar, merceğin eğimini değiştirmesi sayesinde aynı uzaklıkta odaklanabilirler.

Merceğin odak uzunluğunun, noktasal ışık kaynağının uzaklığı ve odak mesafesi ile ilişkisi aşağıdaki formül ile ifade edilir:

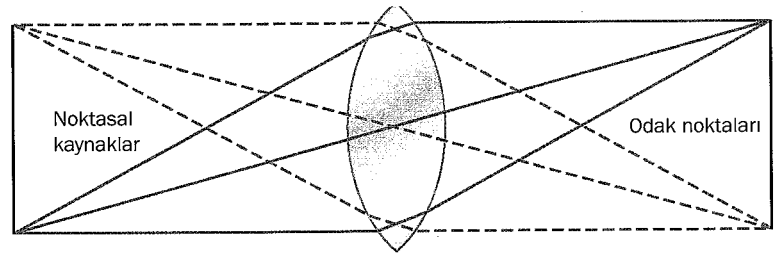
$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

Formüldeki f; merceğin paralel ışınlar için odak uzunluğunu, a; noktasal ışık kaynağının merceğe uzaklığını, b; merceğin diğer tarafındaki odak uzunluğunu ifade eder.

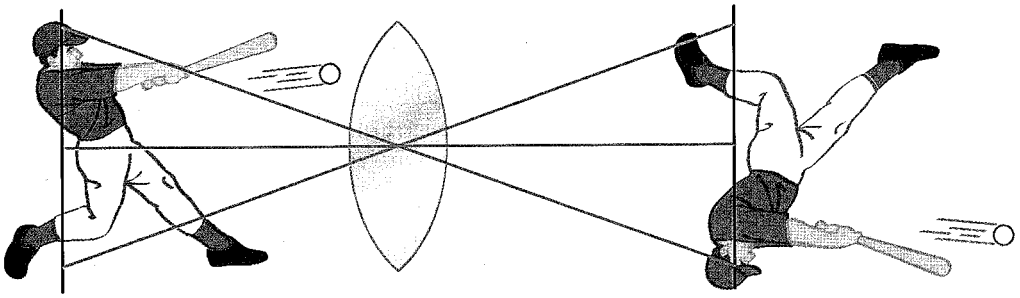


ŞEKİL 49-6

Bu şeklin üst kısmında yer alan iki merceğin odak uzunlukları aynıdır ancak, üstteki merceğe giren ışınlar paralel, ortadaki merceğe giren ışınlar ise ıraksayan özelliktedir. Paralel ışınlarla ıraksayan ışınların odak uzunluğunu nasıl değiştirdiği görülmektedir. En alttaki mercek ise diğer ikisinden çok daha fazla kırma gücüne (çok daha kısa odak uzunluğuna) sahiptir. Bu da göstermektedir ki, merceğin gücü arttıkça odak uzunluğu kısalır.



A



B

ŞEKİL 49-7

A, İki nokta ışık kaynağı merceğin diğer tarafında iki ayrı noktada odaklanırlar. B, Dışbükey silindirsel bir mercek tarafından görüntünün oluşturulması.

Dış Bükey (Konveks) Bir Mercek ile Görüntü Oluşumu

Şekil 49-7*A*'nın sol kısmında iki noktasal ışık kaynağı ile dış bükey bir mercek gösterilmektedir. Dış bükey merceğin merkezinden geçen ışınlar kırılmaya uğramadığından, ışık kaynağının her bir noktasından çıkan ışınlar merceğin diğer tarafında *merceğin merkezinden geçen* ve *noktasal kaynağa paralel* olan noktasal bir odak noktasında toplanırlar.

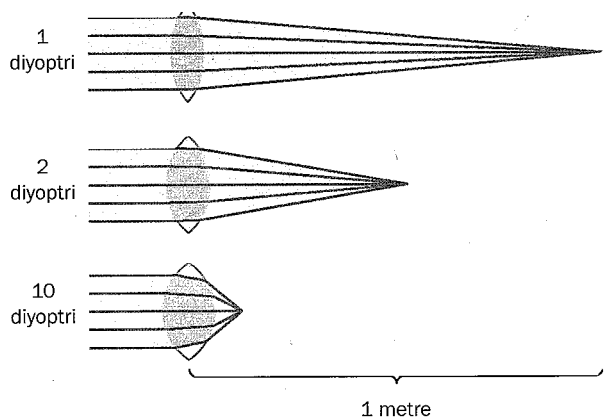
Merceğin önündeki herhangi bir nesne, gerçekte ışığın noktasal kaynaklarının bir karışımıdır. Bu noktalardan bazıları çok parlak bazıları çok zayıf ve renkleri de birbirinden farklıdır. Nesne üzerindeki ışığın her bir noktasal kaynağı merceğin diğer tarafında mercek merkezi ile aynı hat üzerindeki farklı noktalar üzerinde odaklanır. Eğer merceğin odak uzunluğuna beyaz bir kağıt yerleştirilecek olursa, nesnenin görüntüsü Şekil 49-7*B*'de gösterildiği gibi görülebilir. Bununla birlikte, bu görüntü gerçek nesneye göre baş aşağı ve sağ ve sol yanları yer değiştirmiş durumda olacaktır. Bu yöntem, fotoğraf makinelerinde görüntüyü film üzerine odaklamak için kullanılan yöntemdir.

Merceğin Kırma Gücünün Ölçülmesi – "Diyoptri"

Bir mercek ışık ışınlarını ne kadar çok bükülmeye uğratıyorsa "kırma gücü" o kadar fazladır. Bu kırma gücü *diyoptri* terimi ile ifade edilir. Bir dış bükey merceğin diyoptri cinsinden kırma gücü, 1 metrenin merceğin odak uzunluğuna bölünmesi ile bulunur. Böylece Şekil 49-8'de gösterildiği gibi, paralel ışık ışınlarını merceğin 1 metre ilerisindeki bir odak noktasına yakınsayan bir küresel merceğin kırma gücü +1 diyoptridir. Eğer bir mercek paralel ışık ışınlarını +1 diyoptrilik bir merceğin büktüğünün iki katı kadar bükebiliyorsa, bu merceğin kırma gücü +2 diyoptridir ve ışık ışınları merceğin 0,5 metre ilerisindeki bir odak noktasında toplanırlar. Paralel ışık ışınlarını mercekten sadece 10 santimetre (0,10 metre) uzaklıktaki bir odak noktasında yakınsayabilen bir merceğin kırma gücü +10 diyoptridir.

İç bükey mercekler ışık ışınlarını bir noktaya toplamak yerine ıraksadıkları için, kırma güçleri merceğin ötesindeki bir odak noktasına göre tanımlanamaz. Bununla birlikte eğer iç bükey bir mercek, 1-diyoptrilik dış bükey bir merceğin yakınsadığı ışık ışınlarını aynı oranda ıraksıyor ise -1 diyoptri kırma gücüne sahip kabul edilir. Benzer şekilde, ışınları +10 diyoptrilik bir merceğin yakınsadığı kadar ıraksayabilen bir iç bükey mercek -10 diyoptri gücünde kabul edilir.

İç bükey mercekler, dış bükey merceklerin kırma gücünü "nötralize" eder, yani ortadan kaldırırlar. Böylece, 1 diyoptrilik dış bükey merceğin hemen önünde 1 diyoptrilik iç bükey bir mercek yerleştirilmesi sıfır kırma gücüne sahip bir mercek sisteminin oluşmasına neden olur.



ŞEKİL 49-8

Mercek gücünün odak uzunluğuna etkisi.

Silindirsel merceklerin gücü, küresel merceklerin gücünün hesaplandığı yöntemle hesaplanır ancak, silindirsel merceğin gücüne ilave olarak merceğin *ekseni* belirtilmelidir.

Silindirsel bir mercek paralel ışık ışınlarını mercekten 1 metre uzaklıktaki bir çizgiye odaklıyorsa +1 diyoptrilik bir güce sahiptir. Buna karşın iç bükey tipte bir silindirsel mercek ışık ışınlarını +1 diyoptrilik bir silindirsel merceğin yakınsadığı ölçüde ıraksıyor ise, -1 diyoptri güçtedir. Odak çizgisi yatay ise eksen 0 derece, dikey ise 90 derecedir.

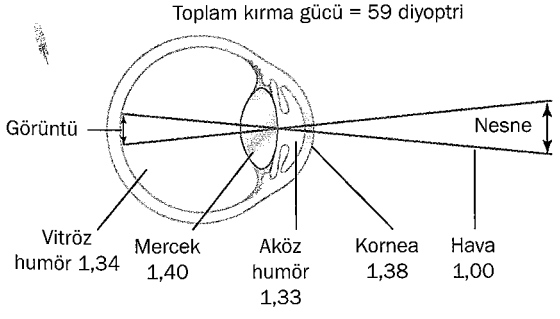
Gözün Optiği

Bir Fotoğraf Makinesi Olarak Göz

Şekil 49-9'da gösterildiği gibi, göz optik olarak sıradan bir fotoğraf makinesi ile eşdeğerdir. Bir mercek sistemi, değişebilen bir açıklığı (pupilla) ve filme karşılık gelen bir retinası vardır. Gözün mercek sistemi dört kırıcı ara yüzeyden oluşmaktadır: (1) Hava ile korneanın ön yüzeyi arasındaki geçiş yüzeyi, (2) korneanın arka yüzeyi ile aköz humör arasındaki geçiş yüzeyi, (3) aköz humör ile göz merceğinin ön yüzü arasındaki geçiş yüzeyi ve (4) merceğin arka yüzü ile vitröz humör arasındaki geçiş yüzeyi. Bu ortamların her birinin kendi kırma indeksleri şöyledir: Hava 1; kornea 1,38; aköz humör 1,33; kristalize mercek (ortalama) 1,40; vitröz humör 1,34.

İndirgenmiş Göz. Gözün tüm kırıcı yüzeyleri cebirsel olarak toplanır ve tek bir mercek gibi kabul edilirse, normal bir gözün optiği basitleştirilerek şematik olarak "indirgenmiş göz" olarak gösterilebilir. Bu yöntem basit hesaplamalar için yararlıdır. Merceği uzak görüş için uyum sağlamış bir indirgenmiş gözde, retinanın 17 milimetre önünde 59 diyoptri kırma gücüne sahip tek bir kırıcı yüzey olduğu kabul edilir.

Gözün 59 diyoptrilik kırma gücünün yaklaşık üçte ikisi korneanın ön yüzeyi tarafından sağlanır (göz merceği *değil*). Bunun temel nedeni, korneanın kırma indeksinin havanınkinden belirgin biçimde farklı olması, buna karşın göz merceğinin kırma indeksinin aköz humör ve vitröz humörden belirgin biçimde farklı olmamasıdır.



ŞEKİL 49-9

Bir fotoğraf makinesi olarak göz. Rakamlar kırıcılık indekslerini ifade etmektedir.

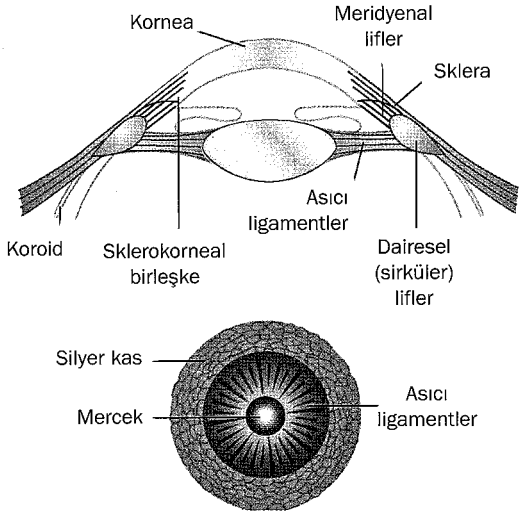
Gözün içinde bulunan ve her iki tarafında sıvılarla çevrelenmiş olan merceğin toplam kırma gücü sadece 20 diyoptri civarındadır ki bu da gözün toplam kırma gücünün yaklaşık üçte birini oluşturur. Ancak, göz merceğinin asıl önemi, beyinden gelen sinir sinyallerine yanıt olarak "akomodasyon" (uyum) sağlamak üzere belirgin biçimde eğimini arttırabilmesidir. Bu konu bölüm içinde daha ileride tartışılacaktır.

Retinada Görüntü Oluşumu. Cam bir merceğin kağıt üzerine bir görüntüyü odaklayabilmesi gibi, gözün mercek sistemi de görüntüyü retina üzerine odaklayabilir. Bu görüntü nesneye göre baş aşağı ve sağı ile solu yer değiştirmiş durumdadır. Bununla birlikte, beynimiz baş aşağı bir görüntüyü normal olarak değerlendirmek için eğitildiğinden, retinadaki başa aşağı pozisyona rağmen biz bu nesneleri düz olarak algılarız.

"Akomodasyon" (Uyum) Mekanizması

Çocuklarda göz merceğinin kırma gücü kendiliğinden 20 diyoptriden 34 diyoptriye çıkabilir ki, bu da 14 diyoptrilik bir akomodasyona karşılık gelir. Bunu sağlamak için göz merceği hafifçe dış bükey (konveks) olan şeklini çok daha fazla dış bükey duruma getirir (kalınlaşır). Bunun mekanizması aşağıda anlatılmaktadır.

Genç bir kişide göz merceği visköz ve proteinöz yapıda saydam bir sıvı ile dolu olan güçlü elastik bir kapsülden oluşur. Mercek üzerinde hiç bir gerim uygulanmadan gevşek bir konumdayken, mercek kapsülünün elastik çekme gücüne bağlı olarak küresel bir biçim alma eğilimindedir. Ancak Şekil 49-10'da da görüldüğü gibi, merceğin çevresinde ışınsal (radyal) biçimde yerleşmiş olan yaklaşık 70 adet *asıcı bağ* (*ligament*) merceğin kenarlarını göz küresinin dış halkasına doğru çe-



ŞEKİL 49-10

Akomodasyon mekanizması (odaklama).

ker. Bu ligamentler koroid tabaka ve retinanın ön sınırı ile bağlantılı olduğundan sürekli bir gerime sahiptir. Ligamentler üzerindeki gerim normal koşullarda merceğin göreceli olarak yassı konumda kalmasına neden olur.

Bununla birlikte, mercek ligamentlerinin göz küresi ile yan bağlantılarını oluşturan *silyer kas*, *meridyen şeklindeki kaslar ve dairesel (sirküler) kaslar* olmak üzere iki tür kastan oluşur. Meridyen şeklindeki kas lifleri asıcı ligamentlerin periferik kısımlarından korneasklera birleşkesine doğru uzanır. Bu kas lifleri kasıldığı zaman mercek ligamentlerinin *periferik kısımlarını* medyal yönde (içe doğru) korneanın kenarlarına doğru çeker ve bu şekilde ligamentlerin mercek üzerinde yaptığı gerimi azaltır. Sirküler kas lifleri ligamentlerin her tarafını saracak şekilde düzenlenmiştir ve kasıldıkları zaman sfinkter benzeri bir etki ile ligamentlerin tutunduğu dairenin çapını küçültür ve bu durum da ligamentlerin mercek kapsülünü daha az çekmesine neden olur.

Böylelikle silyer kasın içindeki her iki düz kas grubunun da kasılması, mercek kapsülünü tutan ligamentlerin gevşemesine ve mercek kapsülünün doğal elastik yapısından dolayı bir balon gibi daha küresel bir biçim almasına neden olur.

Akomodasyon Parasempatik Sinirler Tarafından Kontrol Edilir. Silyer kas hemen tümüyle parasempatik sinir sinyalleri tarafından kontrol edilir. Bu sinyaller Bölüm 51'de anlatıldığı gibi beyin tabanındaki üçüncü sinir çekirdeğinden, üçüncü kraniyal sinir (kafa çifti) aracılığıyla göze ulaştırılır. Parasempatik sinirlerin uyarılması silyer kasın her iki grubundaki liflerin kasılmasına ve mercek ligamentlerinin gevşemesine, böylece merceğin daha kalın bir biçime gelerek kırma gücünü arttırmasına neden olur. Bu artmış kırma gücü sayesinde göz daha yakındaki nesnelere de odaklayabilir. Uzaktaki bir nesne göze doğru yaklaştıkça, bu nesneyi sürekli olarak odaklayabilmek için silyer kasa etki eden parasempatik uyarıların miktarı da giderek artmalıdır. (Sempatik uyarı silyer kasın gevşemesinde ilave bir etkiye sahiptir ancak bu etki o kadar zayıftır ki, normal akomodasyon mekanizmasında hemen hiç rolü yoktur. Bu etkinin nörolojik temeli Bölüm 51'de tartışılmıştır.)

Presbiyopi. Bir kişi yaşlandıkça, kısmen mercekteki proteinlerin denatürasyonundan dolayı, göz merceği genişler ve kalınlaşırken esnekliği de azalır. Merceğin şekil değiştirme yeteneği yaş ile azalır. Çocuklukta 14 diyoptri olan merceğin akomodasyon gücü kişi 45 ila 50 yaşlarına geldiğinde 2 diyoptriye, 70 yaşlarında ise 0 diyoptriye kadar düşer. Bundan sonra, mercek hemen tamamen akomodasyon yapamaz bir durumda kalır ve bu durum "presbiyopi" olarak adlandırılır.

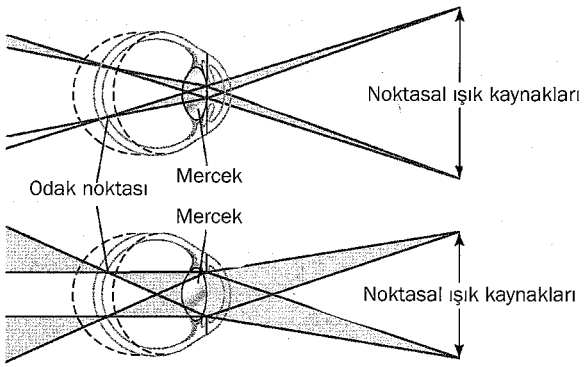
Bir kişi presbiyopi konumuna ulaştıktan sonra, her bir gözü neredeyse sabit bir uzaklığa kalıcı olarak odaklanır ve bu uzaklık her kişinin gözünün fiziksel özelliklerine göre değişir. Bu göz bir daha yakın ve uzak görüş için akomodasyon yapamaz. Hem yakın hem de uzak mesafeleri net olarak görebilmek için daha yaşlı kişilerin üst kısmı uzak görüş, alt kısmı ise yakın görüş (örneğin, okuma) için odaklamaya uygun bifokal mercekler kullanması gerekir.

Pupilla Çapı

İrisin en önemli işlevi karanlıkta göze giren ışık miktarını arttırmak, gün ışığında ise göze giren ışık miktarını azaltmaktır. Bu mekanizmayı kontrol eden refleksler Bölüm 51'de gözün nörolojisi konusunda tartışılmıştır.

Göze pupilla aracılığıyla giren ışığın miktarı pupillanın *alanı* veya *çapının* karesi ile orantılıdır. İnsan gözünün pupilla çapı 1,5 milimetre kadar küçük veya 8 milimetre kadar büyük olabilir. Pupilla açıklığındaki bu değişimin sonucu olarak göze giren ışık miktarı da 30 kat değişebilir.

Pupilla Çapının Azalması İle Mercek Sisteminin "Odak Derinliği" Artar. Şekil 49-11 pupilla açıklıklarının değişikliği dışında, tamamen aynı olan iki gözü göstermektedir. Üstteki gözde pupilla açıklığı daha küçük, alttaki gözde ise daha büyüktür. Bu iki gözün her birinin önünde pupilla açıklığından geçerek retinada odaklanan iki küçük noktasal ışık kaynağı bulunmaktadır. Sonuç olarak, normal şartlarda her iki gözde de retina iki ışık noktasını tam netlikte görmektedir. Bununla birlikte çizimlerde de görüleceği gibi, retina öne veya arkaya odak dışı bir konuma hareket etmiş ise, üstteki gözde her bir noktanın boyutları fazla değişmezken alttaki gözde her bir noktanın boyutları önemli ölçüde büyüyerek birer bulanık daire haline gelecektir. Bu durumun bir başka ifadesi, üstteki mercek sisteminin alttakine göre daha büyük bir odak derinliğine sahip olmasıdır. Bir mercek sistemi büyük *odak derinliğine* sahipse, retina önemli ölçüde yer değiştirse veya merceğin gücü normalden önemli ölçüde sapsa bile görüntü netliği neredeyse hiç bozulmazken, mercek sistemi "sığ" bir derinliğe sahip ise re-



ŞEKİL 49-11

Küçük (üstte) ve büyük (altta) pupilla açıklıklarının "odak derinliğine" etkisi.

tinanın odak düzleminden hafifçe kayması bile belirgin biçimde bulanık görüşe neden olur.

Olası en büyük odak derinliği, pupillanın en küçük olduğu durumdur. Bunun nedeni, çok küçük bir pupilla açıklığında bütün ışınların merceğin merkezinden geçmesi ve en merkezdeki ışınların daha önce açıklandığı gibi daima odaklanmasıdır.

Kırma Kusurları

Emetropi (Normal Görüş). Şekil 49-12'de gösterildiği gibi, *uzak bir nesneden* gelen paralel ışık ışınları silyer kas tamamen gevşek durumdayken retina üzerinde odaklanabiliyorsa göz normal veya "emetrop" olarak kabul edilir. Bunun anlamı, emetropik gözün *silyer kas gevşek durumdayken* tüm uzak nesneleri net olarak görmesidir. Buna karşın, daha yakın bir alandaki nesneyi odaklamak için gözün silyer kası kasılarak uygun derecelerde akomodasyon sağlamalıdır.

Hipermetropi (Hiperopi/Uzak Görüşlülük). "Uzak görüşlülük" olarak da adlandırılan hipermetropi genellikle göz küresinin kısa olmasına veya nadiren de mercek sisteminin çok zayıf olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Şekil 49-12'de orta kısımda görüldüğü gibi, bu durumda paralel ışık ışınları retinaya ulaştıkları zaman gevşek durumdaki mercek sistemi tarafından yeterli ölçüde bükülmemişlerdir. Bu anormal durumu düzeltmek için silyer kas kasılarak merceğin gücünü arttırmak zorundadır. Akomodasyon mekanizmasını kullanarak uzak görüşlü bir kişi uzaktaki nesneleri retina üzerinde odaklayabilir. Kişi uzak nesneleri odaklamak için küçük oranda akomodasyon yapıyor ve akomodasyon gücünün tamamı kullanılmıyorsa, daha yakındaki nesneler silyer kasın kasılma sınırlarına ulaşıncaya kadar net görülecek şekilde odaklanabilir. İleri yaşlarda mercek "presbiyopik" duruma geldiğinde, uzak görüşlü bir kişi genellikle yakın nesneleri, hatta uzak nesneleri bile odaklayacak kadar yeterli akomodasyonu yapamaz.

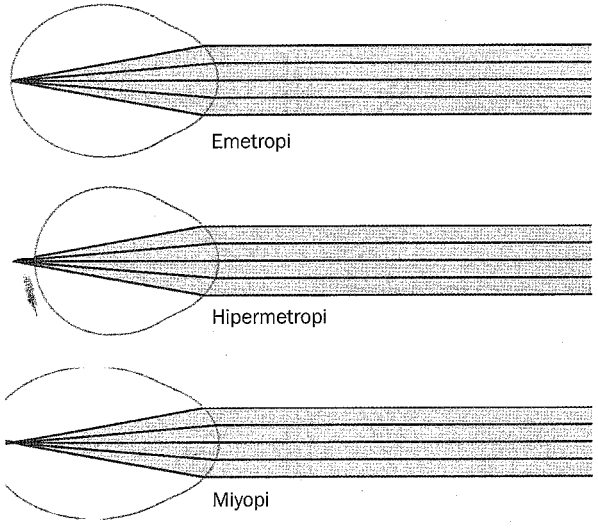
Miyopi (Yakın Görüşlülük). Miyopi veya yakın görüşlülük durumunda Şekil 49-12'de alt bölümde gösterildiği gibi, silyer kas tamamen gevşek durumdayken uzak nesnelerden gelen ışık ışınları retinanın önünde odaklanır. Bu durum genellikle göz küresinin uzamasına bağlıdır, ancak gözün mercek sisteminin çok fazla kırma gücüne sahip olması sonucunda da ortaya çıkabilir.

Silyer kas tamamen gevşek durumdayken merceğin var olan kırma gücünü daha da azaltacak bir mekanizma bulunmamaktadır. Miyopik bir kişinin uzak nesneleri retinada odaklayabilmesinin yolu yoktur. Bununla birlikte, nesne kişinin gözüne yaklaştıkça sonuçta görüntüsünün odaklanabileceği kadar yakın bir mesafeye gelecektir. Bundan sonra nesne göze yaklaşmaya devam ederse kişi akomodasyon mekanizmasını kullanarak görüntüyü odak noktasında tutabilir. Miyopisi olan bir kişinin net görüş için sınırlanmış bir "uzak noktası" vardır.

Miyopi ve Hipermetropinin Mercek Kullanılarak Düzeltilmesi. İçbükey (konkav) bir mercekten geçen ışınların ıraksanacağı hatırlanacaktır. *Miyopide* olduğu gibi gözün kırıcı yüzeyleri çok fazla kırma gücüne sahipse, bu durum gözün önüne konulan ve ışınları ıraksayan bir içbükey küresel mercek ile düzeltilebilir. Böyle bir düzeltme Şekil 49-13'de üst çizimde gösterilmiştir.

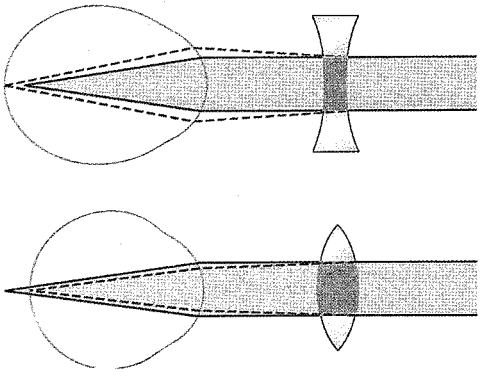
Bunun tersine, -zayıf bir mercek sistemine sahip olan- hipermetropili bir kişide anormal görüş, gözün önüne konulan ve daha fazla kırma gücü sağlayan dışbükey (konveks) bir mercek ile düzeltilebilir. Bu düzeltme Şekil 49-13'de alt çizimde gösterilmiştir.

Net bir görüş için gerekli iç bükey veya dış bükey merceklerin kırma gücü genellikle kişi tarafından "deneme yanılma" yöntemi ile belirlenir. Öncelikle güçlü



ŞEKİL 49-12

Paralel ışık ışınları emetrop gözde retinada odaklanırken, hipermetrop gözde retinanın arkasında, miyop gözde ise retinanın önünde odaklanır.



ŞEKİL 49-13

Miyopinin içbükey (konkav) mercek ile, hipermetropinin dışbükey (konveks) mercek ile düzeltilmesi.

bir mercek denendikten sonra daha güçlü veya daha zayıf mercekler denenerek en iyi görme keskinliği sağlanır.

Astigmatizma

Gözün aynı görüntüyü bir düzlemde farklı, buna dik olan diğer düzlemde farklı uzaklıkta kırdığı kırma kusuru astigmatizma olarak adlandırılır. Bu durum genellikle gözün bir düzlemindeki kornea eğriliğinin çok daha fazla olması sonucunda ortaya çıkar. Gelen ışığa doğru yan yatmış bir yumurta gibi olan mercek yüzeyi, astigmatik bir merceğe örnek olarak gösterilebilir. Yumurtanın uzun ekseni boyunca olan eğrilik, kısa ekseni boyunca olan eğrilik kadar büyük değildir.

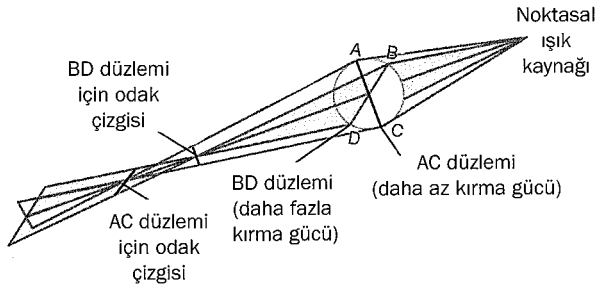
Astigmatik bir merceğin bir ekseni boyunca olan eğrilik diğer ekseni boyunca olan eğrilikten daha az olduğundan, bir düzlemde merceğin kenar kısımlarına çarpan ışınlar, diğer düzlemde kenar kısımlara çarpan ışınlar kadar bükülmez. Bu durum, Şekil 49-14'de bir noktasal kaynaktan çıkan ve eğriliği iki eksende farklı olan bir astigmatik mercekten geçen ışınlarla gösterilmiştir. BD düzlemi olarak belirtilen dikey düzlemdeki egriliğin yatay düzlemdeki eğrilikten daha fazla olmasından dolayı astigmatik mercekten geçen ışık ışınları dikey düzlemde daha fazla kırılırlar. Bunun tersine, AC düzlemi olarak belirtilen yatay düzlemdeki ışık ışınları dikey BD düzlemindeki ışık ışınları kadar çok bükülmez. Astigmatik bir mercekten geçen ışınların bir düzleminden geçen kısmının, diğer düzleminden geçen kısmının oldukça önünde odaklandığından, bu ışınların ortak bir odak noktasında toplanmayacağı açıktır. Astigmatizmada her bir düzlem için farklı derecede akomodasyon gerektiğinden, gözün akomodasyon gücü astigmatizmayı hiç bir zaman düzeltmez çünkü, akomodasyon sırasında göz merceğinin eğimi her iki düzlemde yaklaşık eşit düzeyde değişir. Böylece, astigmatizması olan bir kişi camların yardımı olmaksızın hiç bir zaman keskin bir görüşe sahip olamaz.

Astigmatizmanın Silindirsel Bir Mercek İle Düzeltilmesi. Astigmatik göz birbirine dik açıda yerleştirilmiş ve farklı güçlere sahip iki silindirsel mercekten oluşmuş bir sistem olarak kabul edilebilir. Astigmatizmayı düzeltmek için kullanılan alışılmış yöntem, astigmatik gözün iki düzleminden birindeki odaklanmayı düzelten bir küresel merceğin deneme yanılma yöntemi ile bulunmasıdır. Daha sonra ilave bir silindirsel mercek geri kalan kusurun düzeltilmesi için kullanılır. Bunu yapabilmek için gerekli silindirsel merceğin hem *ekseni*, hem de *gücü* belirlenmelidir.

Gözün mercek sisteminin anormal silindirik kısmını belirlemek için kullanılan birçok yöntem vardır. Bu yöntemlerden biri, Şekil 49-15'te gösterildiği gibi paralel siyah çubukların kullanılmasıdır. Bu paralel çubuklardan bir kısmı dikey, bir kısmı yatay ve bir kısmı da dikey ve yatay eksenlere farklı açılar oluşturacak şekildedir. Astigmatik gözün önüne değişik küresel mercekler konulduktan sonra, paralel çubukların bir kısmında net odaklanmayı sağlayan ancak bu çubuklara dik açı yapan çubuklardaki bulanık görüntüyü düzeltemeyen güçte bir mercek bulunur. Bu bölümde daha önce tartışılan optiğin fiziksel ilkeleri ile ilgili kısımdan da hatırlanacağı gibi, optik sistemin *odak dışı eksenindeki* silindirsel bileşeni, bulanık olan çubuklara paralel durumda olandır. Bu eksen bir kez bulunduktan sonra, muayeneyi yapan kişi birbiri ile kesişen tüm çubuklar eşit netliğe gelinceye kadar odak dışı eksenle paralel olan eksende giderek daha güçlü ve daha zayıf pozitif veya negatif silindirsel mercekler dener. Bu işlem tamamlandıktan sonra muayeneyi yapan kişi optisyeni uygun açıda, hem küresel hem de *silindirsel* düzeltme yapan özel bir merceğin hazırlanması için yönlendirir.

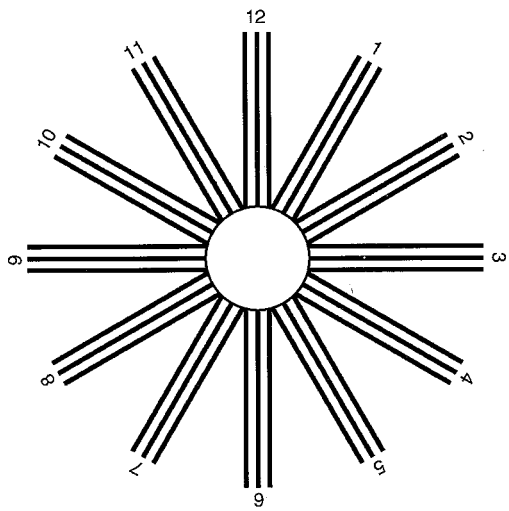
Optik Bozuklukların Kontakt Lens Kullanılarak Düzeltilmesi. Korneanın ön yüzüne tam olarak oturan cam veya plastik kontakt lensler kullanılabilir. Kontakt lens ile gözün ön yüzeyi arasındaki boşluğu dolduran ince bir gözyaşı tabakası kontakt lensi yerinde tutar.

Kontakt lenslerin belirgin özelliği, normalde korneanın ön yüzeyinde meydana gelen kırılmayı neredeyse tamamen etkisiz hale getirmesidir. Bunun nedeni, kontakt lens ile kor-



ŞEKİL 49-14

Astigmatizmada ışık ışınları bir odak düzleminde (AC düzlemi) belli bir odak uzunluğunda odaklanırken, buna dik açılı düzlemde (BD düzlemi) başka odak uzunluğunda odaklanırlar.



ŞEKİL 49-15

Astigmatizma eksenini belirlemek için değişik açılardaki yerleşimlere sahip paralel siyah çubuklardan oluşan şekil.

nea arasındaki gözyaşı tabakasının kornea ile hemen hemen eşit kırma indeksine sahip olması ve kontakt lens kullanımı ile kornea ön yüzeyinin gözün optik sistemindeki önemli rolünün ortadan kalkmasıdır. Bunun yerine, kontakt lensin dış yüzeyi temel rolü oynar. Böylece, kontakt lensin bu yüzeyinin kırıcılığı korneanın bilinen kırıcılığının yerine geçmiş olur. Bu durum özellikle düzensiz ve dışa doğru kabarık şekilli bir korneanın görüldüğü, *keratokonus* olarak adlandırılan durumdaki kişilerdeki kırma kusurları açısından önemlidir. Dışa doğru kabarık korneanın neden olduğu ileri derecede görme bozukluğu kontakt lens olmaksızın neredeyse hiç bir cam ile tatmin edici düzeyde düzeltilemezken, kontakt lens kullanıldığında korneanın kırıcılığı ortadan kaldırılır ve bunun yerini korneanın dış yüzeyinin kırıcılığı alır.

Kontakt lensin daha bir çok avantajı bulunmaktadır. Bunlar arasında (1) lensin göz ile birlikte dönerek camların sağladığından daha geniş bir net görüş alanı sağlaması ve (2) gözün 1 santimetre kadar önüne konan merceklerin odaklamayı düzeltmesinin yanında görüntünün boyutunu da etkilemesine karşın, kontakt lensin kişinin gördüğü nesnelerin boyutu üzerinde çok küçük bir etkiye sahip olması sayılabilir.

Katarakt

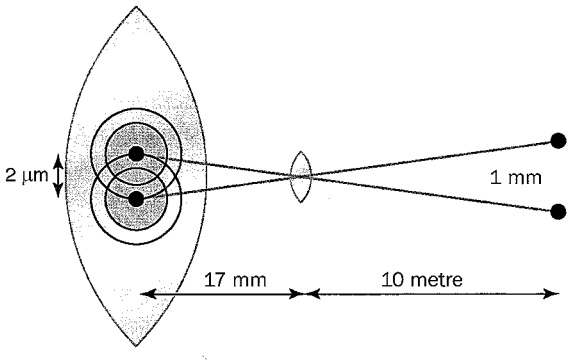
"Katarakt" özellikle yaşlı kişilerde yaygın olarak ortaya çıkan bir göz bozukluğudur. Mercekte bulutsu veya opak alan ya da alanlar katarakt olarak tanımlanır. Katarakt oluşumunun erken dönemlerinde bazı mercek liflerinin içindeki proteinler denatüre olurlar. Daha sonra bu proteinler koagüle olarak normal saydam protein liflerinin yerinde opak alanlar oluştururlar.

Katarakt, ışık geçişini, görmeyi büyük ölçüde bozacak şekilde azalttığında, merceğin cerrahi olarak çıkarılmasıyla durum düzeltilebilir. Mercekler çıkarıldığında gözler kırma güçlerinin büyük bölümünü kaybederler ve gözlerin önüne güçlü dış bükey merceklerin konması gerekir. Ancak genellikle gözlerin içine çıkarılan mercekler yerine plastik yapay mercekler yerleştirilir.

Görme Keskinliği

Kuramsal olarak uzak bir noktasal kaynaktan gelen ışık retina üzerinde odaklandığı zaman sonsuz küçüklükte olacaktır. Ancak gözün mercek sistemi hiç bir zaman kusursuz olmadığından, gözün optik sisteminin en yüksek çözünürlüğünde bile böyle bir retina alanının 11 mikrometrelik bir çapı olur. Bu alan Şekil 49-16'daki iki noktalı görüntüde gösterildiği gibi, merkezinde en parlak durumdayken kenarlarına doğru giderek artan biçimde gölgeli hale gelir.

Retinanın görmenin en iyi olduğu merkezinde bulunan *fovea* bölgesindeki koni hücrelerinin ortalama çapı 1,5 mikrometre civarındadır ki bu büyüklük, ışık noktasının alanının yedide biri kadardır. Bununla birlikte, ışık noktasının alanı parlak bir merkeze ve gölgeli kenarlara sahip olduğundan kişi, retina üzerine merkezleri 2 mikrometre kadar ayrı düşen iki noktayı ayırt edebilir. Bu mesafe, foveadaki bir koni hücresinin genişliğinden sadece biraz daha fazladır. Noktalar arasındaki bu ayrım da Şekil 49-16'da gösterilmiştir.



ŞEKİL 49-16

İki noktasal ışık kaynağı için en yüksek görme keskinliği.

İnsan gözünün iki noktasal ışık kaynağını ayırt etmek için normal görme keskinliği yaklaşık 25 saniyelik açıdır. Başka bir deyişle, iki ayrı noktadan gelerek göze çarpan ışık ışınları arasındaki açı en az 25 saniye ise bir nokta yerine iki nokta olarak algılanabilir. Bu durum, normal görme keskinliğine sahip bir kişinin 10 metre uzaklıktaki iki noktasal kaynağa bakarken bu noktaları birbirinden ayırt edebilmesi için noktaların 1,5 ila 2 milimetre uzaklıkta olması gerektiği anlamına gelir.

Foveanın çapı 0,5 milimetreden (500 mikrometreden) daha küçüktür. Buna göre, en ileri düzeyde görme keskinliği tüm görme alanının sadece 2 dereceden daha küçük bir bölgesinde gerçekleşir. Foveanın dışında görme keskinliği giderek daha zayıflar ve perifere ulaşıldığında 10 kattan fazla azalır. Bunun nedeni Bölüm 51'de tartışıldığı gibi, retinanın fovea dışındaki çevre kısımlarına gittikçe her bir optik sinir lifi ile giderek daha fazla sayıda koni ve basil hücresinin bağlantı yapmasıdır.

Görme Keskinliğinin Belirlenmesinin Klinik Yöntemi. Gözleri muayene etmek için kullanılan levha genellikle farklı büyüklükte harfler içerir ve muayene edilecek kişiden yaklaşık 6 metre (20 feet) uzağa yerleştirilir. Kişi bu uzaklıktan görmesi gereken boyuttaki harfleri tam olarak görebiliyorsa 20/20 görmeye sahip olarak tanımlanır ki bu, normal görmedir. Kişi yaklaşık 60 metre (200 feet) uzaklıktan görmesi gereken harfleri ancak 6 metreden (20 feet) görebiliyorsa bu kişinin 20/200 görüşe sahip olduğu söylenir. Başka bir deyişle, görme keskinliğinin klinik yöntemle ifade edilmesi matematiksel olarak iki uzaklığın oranının kullanılmasıdır. Bu aynı zamanda bir kişinin görme keskinliğinin, normal bir kişinin görme keskinliğine oranıdır.

Bir Nesnenin Gözden Uzaklığının Belirlenmesi – "Derinlik Algısı"

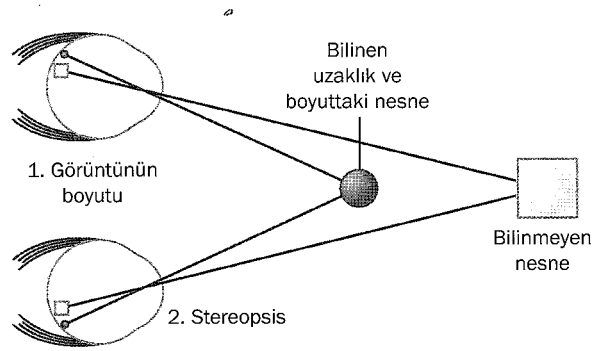
Bir kişi uzaklığı başlıca üç şekilde algılar: (1) Bilinen nesnelerin görüntülerinin retina üzerindeki boyutları, (2) hareket eden paralaks olgusu ve (3) stereopsis olgu-

su. Uzaklığın belirlenmesi yeteneğine *derinlik algısı* denir.

Uzaklığın Bilinen Nesnelerin Retinadaki Görüntüleri ile Belirlenmesi. Eğer kişi, bir başka kişinin 1,83 metre boyunda olduğunu biliyorsa, bu kişinin ne kadar uzaklıkta olduğunu basitçe retina üzerindeki görüntüsünden saptayabilir. Kişi bilinçli olarak boyut hakkında düşünmez ancak beyin, nesnelerin boyutları bilindiğinde görüntü boyundan otomatik olarak hesaplamayı öğrenmiştir.

Hareket Eden Paralaks İle Uzaklığın Belirlenmesi. Gözlerin bir başka uzaklık belirleme yöntemi hareket eden paralakstır. Bir kişi gözleri tamamen hareketsiz olarak uzağa bakarsa hareket eden paralaks algılanmaz, ancak kişi başını bir taraftan diğer tarafa hareket ettirirse yakındaki nesnelerin görüntüleri hızla retina üzerinde hareket ederken uzaktaki nesnelerin görüntüleri neredeyse tamamen sabit kalır. Örneğin başın bir yana doğru 2,5 cm çevrilmesi sonucunda gözün 2,5 cm önündeki nesnenin görüntüsü neredeyse tüm retina boyunca yer değiştirirken 60 metre uzaklıktaki bir nesnenin görüntüsü algılanabilir bir şekilde hareket etmez. Böylece, hareket eden paralaks mekanizmasından yararlanarak sadece bir göz kullanılarak bile kişi nesnelerin *göreceli uzaklıklarını* söyleyebilir.

Uzaklığın Stereopsis İle Belirlenmesi - Binoküler (İki Gözle) Görme. "Binoküler (iki gözle) görme", paralaksın algılanması için kullanılan bir başka yöntemdir. Bir göz diğerinden 5 santimetreden biraz daha uzakta olduğu için her bir retinadaki görüntüler birbirinden farklıdır. Örneğin, burnun 2,5 cm önündeki bir nesne sol gözün sol tarafındaki retina üzerinde görüntü oluştururken, sağ gözün de sağ tarafındaki retina üzerinde görüntü oluşturur. Buna karşın, burnun 6 metre uzağındaki küçük bir nesne her iki retinanın merkezinde birbirine karşılık gelen noktalarda görüntü oluşturur. Bu tür bir paralaks Şekil 49-17'de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, yuvarlak bir cisim ile bir karenin görüntüleri gözden farklı uzaklıklarda olduklarından retinada yer değiştirmiş durumdadır. Bu mekanizma her iki göz kullanıldığında her zaman var olan bir paralaks sağlar. Binoküler paralaks (veya *stereopsis*) *yakındaki nesnelerin* göreceli uzaklıklarının belirlenmesi yeteneği açısından tek gözü olan insanlara göre çok önemli bir üstünlük sağlar. Bununla birlikte, 15 ila 60 metrenin ötesindeki uzaklıklarda stereopsis kullanışsız hale gelir.



ŞEKİL 49-17

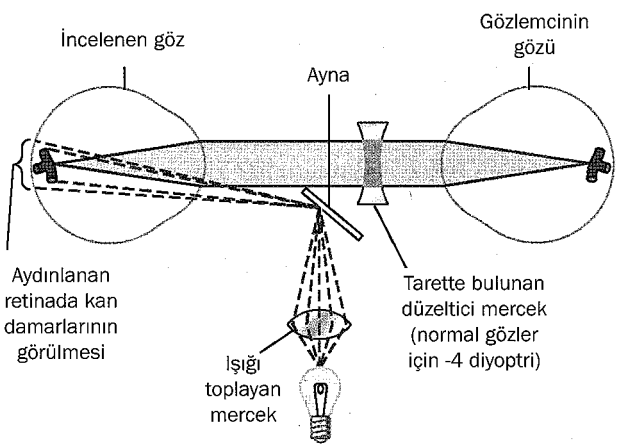
Uzaklığın (1) görüntünün retina üzerindeki boyutundan (2) stereopsis ile algılanması.

Oftalmoskop

Oftalmoskop, gözlem yapan bir kişinin başka bir kişinin gözüne bakarak retinasını açıklıkla görmesini sağlayan cihazdır. Oftalmoskop karmaşık bir cihaz gibi görünmekle birlikte ilkeleri basittir. Temel parçaları Şekil 49-18'de gösterilmiştir ve aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Emetrop bir gözün retinası üzerinde parlak bir ışık alanı varsa, bu alandan gelen ışınlar gözün mercek sistemine doğru ıraksarlar. Retina mercek sisteminin arkasında bir odak uzunluğu kadar uzaklıkta olduğundan, mercek sisteminden geçen ışınlar birbirine paralel duruma gelir. Daha sonra bu paralel ışınlar bir başka kişinin emetropik gözüne girdiğinde ikinci kişinin retinası da mercekten odak uzunluğu kadar uzaklıkta olduğundan, ikinci retina üzerindeki bir odak noktasına tekrar odaklanır. Böylece, iki emetropik gözün birbirine bakması sırasında bir kişinin retinasından yayılan ışık sayesinde retinasının görüntüsü gözlemci kişinin retinası üzerinde odaklanır.

Bir oftalmoskop yapmak için muayene edilen retinayı aydınlatacak bir cihaz gereklidir. Daha sonra basitçe iki gözü birbirine yaklaştırarak retinadan yansıyan ışık gözlemci tarafından görülebilir. Gözlem yapılan gözün retinasını aydınlatmak için açılı bir ayna veya bir prizma parçası Şekil 49-18'de gösterildiği şekilde kullanılarak bir ampulün verdiği ışık gözlenen göze yansıtılır. Böylece retina pupilla aracılığı ile aydınlatılır ve gözlemci uygun şekilde düzenlenmiş bir prizmanın *içinden* bakarak veya ayna ya da prizmanın kenarı üzerinden bakarak kişinin pupillasından retinayı görür.



ŞEKİL 49-18

Oftalmoskopun optik sistemi.

Bu ilkelerin ancak kişilerin gözlerinin emetropik olması durumunda geçerli olacağı açıktır. Gözlemci ya da gözlenen kişilerden birinin kırma gücü normal değilse gözlenen retina görüntüsünün gözlemci tarafından net olarak görülebilmesi için kırma gücünü düzeltmek gerekir. Alışılmış bir oftalmoskopta bir dizi çok küçük mercek, bir taret üzerine yerleştirilmiştir. Böylece, normal olmayan kırma gücü düzeltilene kadar taret bir mercekten diğerine döndürülerek uygun gücün sağlandığı mercek bulunur. Normal genç erişkinlerde doğal akomodasyon refleksleri ile her bir gözde kırma gücünde +2 diyoptrilik bir artış olur. Bunu düzeltmek için mercek taretini yaklaşık -4 diyoptrilik bir düzeltmeye ayarlamak gerekir.

Gözün Sıvı Sistemi – Göziçi Sıvılar

Göz küresinin şişkin durumda kalmasını sağlamak için yeterli basıncı sağlamak üzere, göz *intraoküler (göziçi) sıvı* ile doludur. Şekil 49-19'da da gösterildiği gibi, bu sıvı merceğin önünde yer alan aköz humör ve merceğin arka yüzü ile retina arasında yer alan vitröz humör olarak iki kısma ayrılabilir. Aköz humör serbestçe hareket edebilen bir sıvıyken, bazen *vitröz cisim* olarak adlandırılan vitröz humör, çok uzamış proteoglikan moleküllerinin oluşturduğu sıkı bir fibriler ağın bir arada tuttuğu jelatinöz bir kütledir. Hem su, hem de çözünmüş maddeler vitröz humör içine yavaşça *difüze* olabilir ancak, sıvı *akımı* çok azdır.

Aköz humör sürekli olarak üretilir ve geriemilir. Aköz humörün üretim ve geriemilimi arasındaki denge intraoküler sıvının toplam hacmini ve basıncını düzenler.

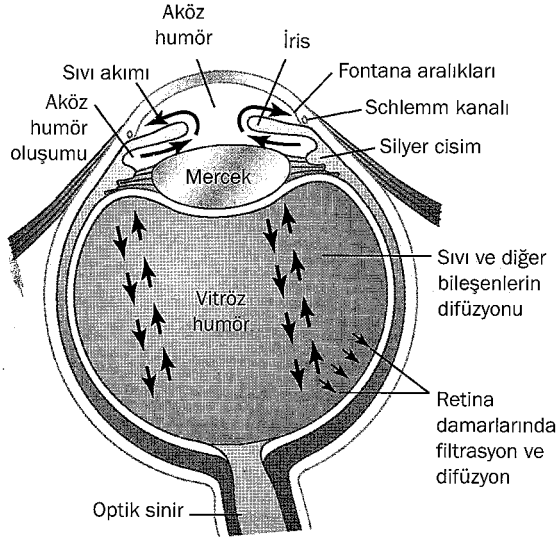
Silyer Cisimde Aköz Humör Oluşumu

Gözde ortalama aköz humör oluşum hızı *dakikada 2 ila 3 mikrolitredir.* Temelde bu miktarın tümü, *silyer cisimden* irisin arkasındaki mercek bağları ve silyer kasların göz küresine tutunduğu boşluğa uzanan kıvrımlar şeklindeki *silyer oluşumlar* tarafından salgılanır. Bu silyer oluşumların kesiti Şekil 49-20'de, gözün sıvı dolu bölmeleri ile ilişkisi de Şekil 49-19'da gösterilmiştir. Kıvrımlı yapısından dolayı her bir gözdeki silyer oluşumların toplam yüzey alanı 6 santimetrekare kadardır ki, silyer cismin küçük boyutu göz önüne alındığında bu oldukça geniş bir alandır. Bu oluşumların yüzeyleri sekresyon yapan özellikte epitel ile kaplıdır ve bunun da hemen altında oldukça damarlanmış bir alan bulunur.

Aköz humör neredeyse tamamen silyer oluşum epitelinin aktif sekresyonu sonucu oluşur. Sekresyon sodyum iyonlarının epitel hücreleri arasındaki boşluğa aktif taşınması ile başlar. Elektriksel nötralitenin sürdürülmesi için klorür ve bikarbonat iyonları da sodyum iyonları ile birlikte sürüklenir. Daha sonra tüm bu iyonlar alt kısımda bulunan kapiller damarlardan aynı epitelyal hücrelerarası alana su ozmozuna neden olarak silyer oluşum boşluklarından gözün ön kamarasına sıvı akışını sağlarlar. Buna ilaveten, amino asitler, askorbik asit ve glikoz gibi birçok besin maddesi de aktif taşınma veya kolaylaştırılmış difüzyon ile epitel boyunca taşınır.

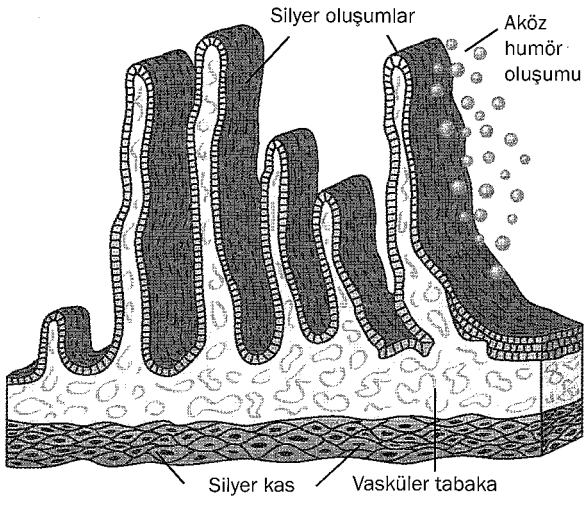
Aköz Humörün Gözden Dışarı Akımı

Aköz humör yapıldıktan sonra öncelikle Şekil 49-19'da gösteriliği gibi *pupilla aracılığı ile gözün ön kamarasına* doğru akar. Sıvı buradan merceğin önüne *iris ile korneanın oluşturduğu açıya* doğru akar ve bir *trabekül* ağından geçe-



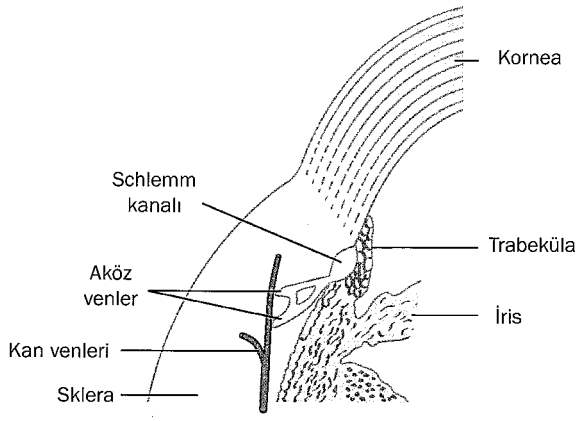
ŞEKİL 49-19

Gözde sıvı oluşumu ve akımı.



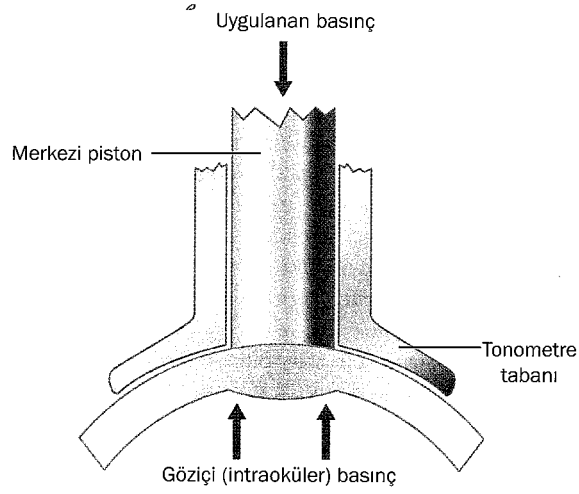
ŞEKİL 49-20

Silyer oluşumların anatomisi. Aköz humör yüzeyde oluşmaktadır.



ŞEKİL 49-21

İridokorneal açının anatomisi. Aköz humörün göz küresinden konjunktiva venlerine doğru akımı görülmektedir.



ŞEKİL 49-22

Tonometrenin ilkeleri.

rek *Schlemm kanalına* girer, daha sonra da göz dışı venlerine boşalır. Şekil 49-21 bu iridokorneal açıdaki anatomik yapıları ve ön kamaradan trabeküllere, buradan da Schlemm kanalına geçişi göstermektedir. Schlemm kanalı tüm gözün etrafında devam eden çember şeklinde, ince duvarlı bir vendir. Endotelyal zar o kadar gözenekli yapıdadır ki, kırmızı kan hücreleri boyutundaki küçük parçalar ve büyük protein molekülleri bile ön kamaradan Schlemm kanalına geçebilir. Schlemm kanalı gerçekte venöz bir kan damarı olmasına rağmen, o kadar çok aköz humör akışı olur ki normal şartlarda kan yerine sadece aköz humör ile doludur. Schlemm kanalından daha geniş venlere doğru uzanan küçük venler de genellikle sadece aköz humör ile doludur ve *aköz venler* olarak adlandırılır.

Göziçi (İntraoküler) Basınç

Ortalama normal göziçi basıncı 15 mm Hg'dır ve 12 ila 20 mm Hg arasında normal kabul edilir.

Tonometri. İntraoküler basıncı ölçmek için kişinin gözüne bir iğne yerleştirmek pratik olmadığından, bu basınç klinik olarak Şekil 49-22'de gösterildiği gibi "tonometre" kullanılarak ölçülür. Korneaya lokal anestetik bir madde uygulandıktan sonra tonometrenin tabanı kornea üzerine yerleştirilir. Merkezdeki pistona küçük bir basınç uygulanarak pistonun altında kalan kornea kısmını içeri doğru itmesi sağlanır. Yer değiştirmenin miktarı tonometre ölçeği üzerinde ölçülür ve bu miktar intraoküler basınç cinsinden ifade edilir.

İntraoküler Basıncın Düzenlenmesi. Normalde 15 mm Hg olan intraoküler basınç, normal bir gözde ±2 mm Hg'lık bir değişim sınırı içinde sabit kalır. Bu basıncın düzeyi temelde aköz humörün ön kamaradan Schlemm kanalına akışı sırasında karşılaştığı direnç tarafından belirlenir. Bu direnç, sıvının ön kamara yan açılarından Schlemm kanalının duvarına doğru süzüldüğü yolda trabeküllerin meydana getirdiği ağ tarafından oluşturulur. Bu trabeküller 2 ila 3 mikrometrelik küçük açıklıklara sahiptir. Basınç arttıkça kanala olan sıvı akımının hızı da belirgin olarak artar. 15 mm Hg basınca sahip normal bir gözde Schlemm kanalı yolu ile gözden çıkan sıvı miktarı ortalama dakikada 2,5 mikrolitredir ve bu rakam silyer cisim tarafından sağlanan sıvı miktarına eşittir. Basınç normal şartlarda ortalama 15 mm Hg düzeyinde tutulur.

Trabeküler Alanlar ve İntraoküler Sıvının Temizlenme Mekanizması. Göz içine kanama veya intraoküler enfeksiyon gibi durumlarda görülebileceği gibi, aköz humör içinde büyük miktarlarda çökeltiler oluştuğunda bu çökelti olasılıkla ön kamaradan Schlemm kanalına ilerlerken trabeküler alanlarda birikir ve ön kamaradan sıvının uygun şekilde geriemilimini engelleyerek daha sonra açıklanacak olan "glokom" adı verilen duruma neden olabilir. Bununla birlikte, trabeküler plakaların yüzeyinde çok sayıda fagositik hücre yer alır. Bunun yanında, Schlemm kanalının hemen dışında bulunan interstisyel bir jel tabakası çok miktarda retiküloendotelyal hücre bulundurur. Bu hücrelerin çökeltiyi içine alarak emilebilir küçük moleküllere sindirme kapasiteleri son derece gelişmiştir. Böylece bu fagositik sistem trabeküler alanları temiz tutar. İris yüzeyi ve irisin arkasındaki gözün diğer yüzeyleri de, proteinleri ve diğer küçük partikülleri aköz humörden fagosite ederek sıvının berrak kalmasına yardımcı olma yeteneğine sahip epitel hücreleri ile kaplıdır.

"Glokom", Körlüğün Temel Nedenlerinden Biridir. Glokom en sık körlük nedenlerinden biridir. İntraoküler basıncın patolojik düzeyde yüksek, bazen akut olarak 60 ila 70 mm Hg düzeyine çıkabildiği bir göz hastalığıdır. 25 ila 30 mm Hg üzerindeki basınçlar uzun süre devam ederse

görme kaybına neden olabilir. Aşırı derecede yüksek basınçlar günler, hatta saatler içinde körlüğe neden olabilir. Basınç yükseldikçe, optik sinirin optik disk bölgesinden gözü terk eden aksonları baskı altında kalır. Bu baskının retina nöronlarının hücre gövdesinden beyne doğru uzanan optik sinir liflerinin sitoplazmasında aksonal akımı engellediğine inanılır. Liflerin uygun beslenmesindeki bu azalma sonuç olarak bu konumdaki liflerin ölümüne neden olur. Göz küresine optik diskten giren retina arterinin baskı altında kalarak retina beslenmesinin bozulması ve ilave bir sinirsel hasar ortaya çıkması da olasıdır.

Çoğu glokom olgusunda normal olmayan yüksek basınç, trabeküler alanlardan Schlemm kanalına sıvı akımına karşı artmış direnç sonucu ortaya çıkar. Örneğin, akut göz inflamasyonunda beyaz kan hücreleri ve doku artıkları bu trabeküler alanları tıkayarak intraoküler basıncın akut olarak artmasına neden olur. Özellikle yaşlılarda olduğu gibi, kronik durumlarda sorun olasılıkla trabeküler alanların fibröz dokuyla kapanmasıdır.

Glokom bazen göz küresi içine difüze olarak aköz humör sekresyonunu azaltan veya emilimini arttıran göz damlaları ile tedavi edilebilir. İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda trabekül alanlarını açmak veya göz küresinin sıvı dolu alanlarından konjunktiva altı alanlara doğrudan sıvı akımını sağlamak gibi cerrahi teknikler basıncı düşürmek için etkin olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision. Physiol Rev 75:323, 1995.

Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today. JAMA 290:2057, 2003.

Corbett JJ: The bedside and office neuro-ophthalmology examination. Semin Neurol 23:63, 2003.

Doane JF: Accommodating intraocular lenses. Curr Opin Ophthalmol 15:16, 2004.

Farr AK, Guyton DL: Strabismus after retinal detachment surgery. Curr Opin Ophthalmol 11:207, 2000.

Gilmartin B: Myopia: precedents for research in the twenty-first century. Clin Exp Ophthalmol 32:305, 2004.

Guyton DL: Sights and Sounds in Ophthalmology: Ocular Motility and Binocular Vision. St Louis: CV Mosby, 1989.

Khaw PT, Shah P, Elkington AR: GlaucomaÑ1: diagnosis. BMJ 328:97, 2004.

Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule. Prog Retin Eye Res 22:749, 2003.

Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens. Physiol Rev 77:21, 1997.

McBrien NA, Gentle A: Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. Prog Retin Eye Res 22:307, 2003.

O'Shea J, Walsh V: Visual awareness: the eye fields have it? Curr Biol 14:R279, 2004.

Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M, et al: Molecular biology of myopia. Clin Exp Optom 86:295, 2003.

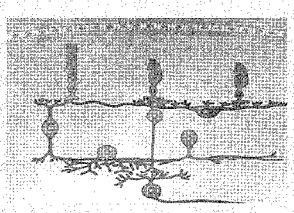
Schwartz K, Budenz D: Current management of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 15:119, 2004.

Smith G: The optical properties of the crystalline lens and their significance. Clin Exp Optom 86:3, 2003.

Smith G, Atchison DA: The Eye and Visual Optical Instruments. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

Weinreb RN, Khaw PT: Primary open-angle glaucoma. Lancet 363:1711, 2004.

Göz: II. Retinanın Reseptör ve Sinirsel İşlevi



Gözün ışığa duyarlı kısmını oluşturan retina (1) renkli görmeden sorumlu *koni* hücrelerini ve (2) esas olarak siyah beyaz görme ve karanlıkta görmeden sorumlu *basil* hücrelerini bulundurur. Koni veya basil hücrelerinden biri uyarıldığında sinyaller öncelikle retinanın kendi ardışık nöronlarına, buradan optik sinirlere ve serebral kortekse iletilir. Bu bölümün amacı, basil ve koni hücrelerinin ışık ve rengi fark ederek görsel imgeyi optik sinir sinyallerine çevirmesinin mekanizmasının açıklanmasıdır.

Retinanın Yapısal Unsurlarının Anatomi ve İşlevi

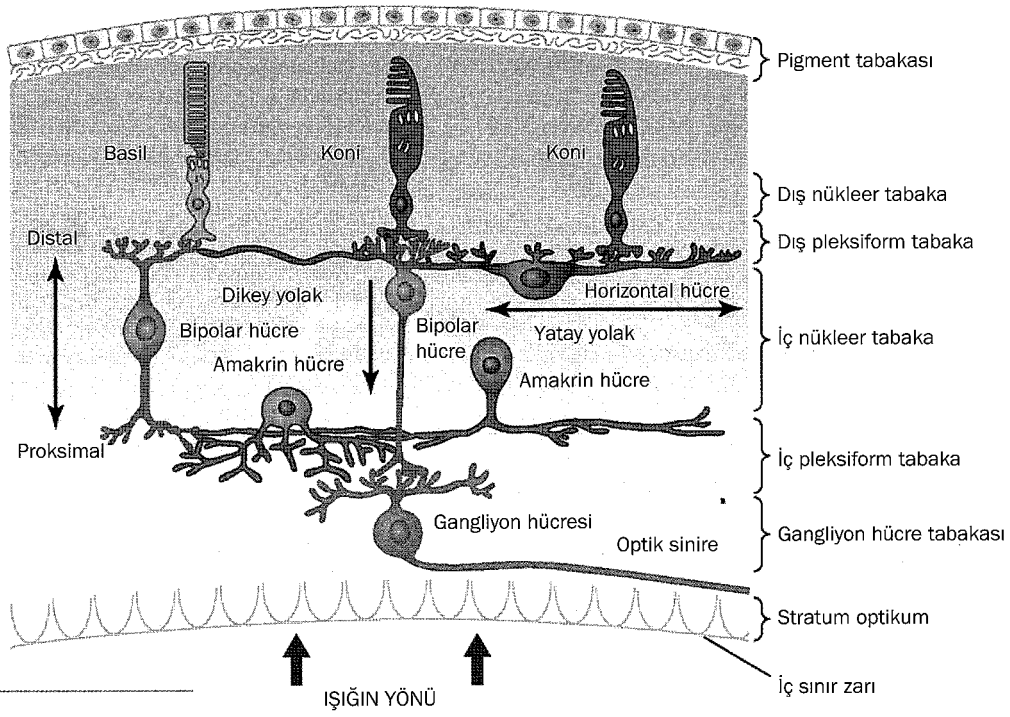
Retina Tabakaları. Şekil 50-1 retinanın işlevsel kısımlarını göstermektedir. Bu kısımlar dışarıdan içeriye doğru tabakalar halinde şu şekilde sıralanmıştır: (1) Pigment tabakası, (2) pigmente doğru uzanan basil ve koni hücreleri tabakası, (3) basil ve konilerin hücre gövdelerini barındıran dış nükleer tabaka, (4) dış pleksiform tabaka, (5) iç nükleer tabaka, (6) iç pleksiform tabaka, (7) gangliyon tabakası, (8) optik sinir lifleri tabakası ve (9) iç sınırlayıcı membran.

Işık gözün mercek sisteminden ve vitröz humörden geçtikten sonra *retinaya iç kısmından girer* (bkz. Şekil 50-1). Bu durumda ışık ilk olarak gangliyon hücrelerini ve daha sonra pleksiform ve nükleer tabakaları geçtikten sonra, en son olarak retinanın en dış kenarındaki basil ve koniler tabakasına ulaşır. Işığın katettiği bu yol birkaç yüz mikrometre kalınlığında homojen olmayan bir dokudan oluştuğu için geçiş sırasında görme keskinliği azalır. Bununla birlikte daha sonra tartışılacağı gibi, söz konusu bu görme keskinliği kaybını azaltmak için retinanın merkezindeki fovea bölgesinde iç tabakalar kenarlara doğru çekilmiş durumdadır.

Retinanın Fovea Bölgesi ve Keskin Görmedeki Önemi. Özellikle keskin ve detaylı görmenin gerçekleştiği fovea Şekil 50-2'de gösterildiği gibi retinanın merkezinde 1 milimetrekareden daha küçük yer kaplayan bir alandır. Sadece 0,3 milimetre çapındaki *merkezi fovea* neredeyse tamamen konilerden oluşur, bu koniler görsel imgenin detaylarını algılamak üzere özel yapısal özelliklere sahiptir. Bu özellik, retinanın çevre kısımlarındaki çok daha geniş gövdeli konilerin aksine bu bölgedeki konilerin uzun ve ince gövdeli olmasıdır. Aynı zamanda fovea bölgesinde kan damarları, gangliyon hücreleri, hücrelerin nükleer ve pleksiform tabakaları konilerin üzerinde durmak yerine bir yana doğru çekilmiş durumdadır. Bu durum ışığın engellenmeden konilere ulaşmasını sağlar.

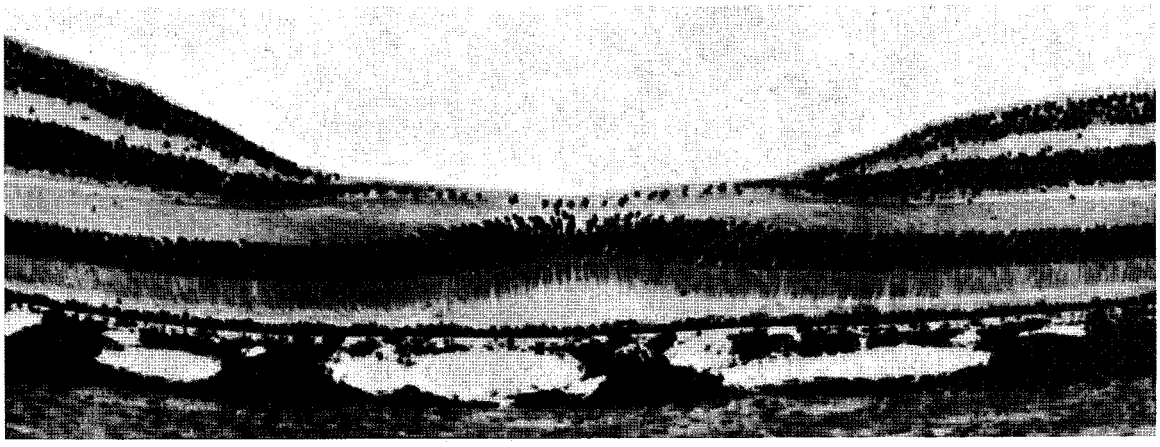
Basil ve Koniler. Şekil 50-3'de bir fotoreseptörün (basil veya koni) temel unsurlarının yer aldığı bir çizim görülmektedir. Şekil 50-4'de görüldüğü gibi, koni hücresinin dış segmenti konik şekildedir. Genelde basiller konilerden daha dar ve daha uzundur ancak bu durum her zaman geçerli olmayabilir. Retinanın çevre kısımlarına basiller 2 ila 5 mikrometre çapındayken, koniler 5 ila 8 mikrometre çapındadır. Çoğunlukla konilerin bulunduğu retinanın merkezi kısmında çok az miktarda basiller de bulunur. Fovea bölgesinde konilerin çapı 1,5 mikrometreye kadar düşer.

Şekil 50-3 sağ kısmında bir basil veya koninin temel işlevsel kısımları gösterilmiştir. Bunlar (1) *dış segment,* (2) *iç segment,* (3) *nukleus* ve (4) *sinaptik gövdedir*. Işığa duyarlı fotokimyasal madde dış segmentte yer alır. Basillerde bu madde *rodopsin*, konilerde ise kısaca *renk pigmenti* olarak adlandırılan üç "renk" fo-



ŞEKİL 50-1

Retina tabakaları.



ŞEKİL 50-2

Makula ve merkezindeki foveanın mikroskobik fotoğrafı. Retinanın iç tabakalarının ışık iletiminin engellenmesini azaltmak için yanlara doğru çekildiğine dikkat ediniz. (Fawcett DW: Bloom and Fawcett'den: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; courtesy H. Mizoguchi.)

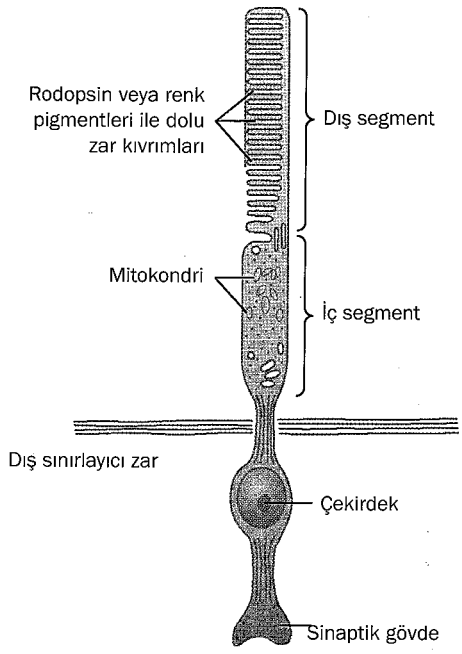
tokimyasalından biridir ve spektral duyarlılıkları dışında neredeyse tamamen rodopsin gibi işlev yaparlar.

Şekil 50-3 ve 50-4'de basil ve konilerin *dış segmentlerinde* çok sayıda *disk* bulunduğuna dikkat ediniz. Bu disklerin her biri gerçekte hücre zarının içeriye katlanması sonucu oluşmuş raflardır. Her bir basil veya konide 1000 kadar disk bulunur.

Hem rodopsin hem de renk pigmentleri konjuge proteinlerdir. Disk zarları ile kaynaşmış durumda ve zarı kat eden (transmembran) yapıdadırlar. Işığa duyarlı bu pigmentlerin disklerdeki konsantrasyonu o kadar yüksektir ki, dış segment kitlesinin yaklaşık yüzde kırkı pigmentler tarafından oluşturulur.

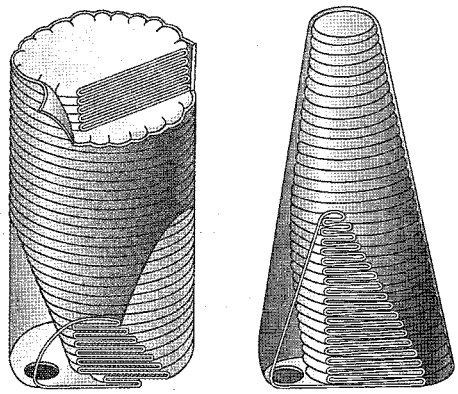
Basil veya koninin *iç segmenti,* bilinen sitoplazmayı ve sitoplazma organellerini bulundurur. Daha sonra açıklanacağı gibi, bunlar arasında mitokondri özel bir önem taşır. Mitokondri tarafından sağlanan enerji foto-reseptör işlevleri açısından önemli rol oynar.

Sinaptik gövde, basil veya koninin kendinden sonraki nöron hücresi ile bağlantı yaptığı kısımdır. Bu nö-



ŞEKİL 50-3

Basil ve konilerin işlevsel kısımlarının şematik çizimi.



ŞEKİL 50-4

Basil (solda) ve koninin (sağda) dış segmentindeki zarsı yapılar (Dr. Richard Young'ın izniyle).

ronal hücreler, görme zincirinin bir sonraki basamağını oluşturan *horizontal* (yatay) ve *bipolar* (iki kutuplu) hücrelerdir.

Retinanın Pigment Tabakası. Siyah renkli *melanin* pigmenti göz küresinden ışığın yansımasını engeller ve bu durum net görüş için çok önemlidir. Bu pigmentin işlevi bir fotoğraf makinesinin iç kısmının siyah renkli olması ile aynıdır. Melanin pigmenti olmasaydı keskin görüntülerin oluşması için gerekli olan karanlık ve aydınlık alanlar arasındaki normal kontrast oluşmaz, ışık ışınları göz küresi içinde her yönde yansıyarak retinanın dağınık bir şekilde aydınlanmasına neden olurdu.

Melanin pigmentinin önemi, vücutlarının bütün kısımlarında kalıtsal olarak melanin pigmenti eksikliği olan *albinolarda* net olarak görülür. Bir albino kişi parlak ışıklı odaya girdiğinde normalde tek bir ışık alanı sadece bir kaç basil veya koniyi uyarması gerekirken, retinanın ve onun altında yer alan sklera tabakasının pigmentten yoksun kısımlarından giren ışık tüm yönlerde yansıyarak retinayı etkiler ve çok sayıda reseptörü uyarır. Bu nedenle, normal kişilerde 20/20 olan görme keskinliği albinolarda en iyi optik düzeltmelerle bile 20/100 ila 20/200'den daha iyi olamaz.

Pigment tabakası aynı zamanda büyük miktarlarda *A vitamini* bulundurur. Pigmentin içine oturmuş durumda bulunan bu A vitamini basil ve koni dış segmentlerinin hücre zarından hücre içine ve dışına hareket halindedir. A vitamininin basil ve konilerde bulunan ışığa duyarlı kimyasalların önemli bir yapı taşı olduğunu daha sonra göreceğiz.

Retinanın Kanlanması–Santral Retina Arteri ve Koroid. Retinanın iç tabakalarının kanlanması, göz küresine optik sinirin merkezinden giren ve daha sonra retina yüzeyinin *tüm iç kısmını beslemek üzere* dallara ayrılan retina arteri tarafından sağlanır. Dolayısıyla, retinanın iç tabakaları gözün diğer kısımlarından bağımsız olarak kendi kan desteğine sahiptir.

Bunun yanında retinanın en dış tabakaları, retina ve sklera arasında yer alan ve ileri derecede damarlanmış yapıdaki *koroid* tabakaya yapışık durumdadır. Retinanın dış tabakaları, özellikle basil ve koniler, başlıca koroid kan damarlarından gelen besin maddeleri ve oksijene bağımlıdır.

Retinanın Ayrılması (Dekolman). Nöronal retina kimi zaman *pigment epitelinden ayrılır*. Bazı durumlarda bu ayrılmanın nedeni göz küresinin yaralanarak nöronal retina ve pigment epiteli arasında sıvı veya kan toplanmasıdır. Bazı durumlarda da vitröz humör içindeki kollajen yapıdaki ince fibriller kontraktüre (büzülme/küçülme) uğrar ve retina alanlarını göz küresinin içine doğru çekerek ayrılmaya neden olur.

Kısmen ayrılma olan alandaki difüzyon, kısmen de nöronal retinanın retinal arterden bağımsız kan akımı nedeniyle, ayrılmış retina günler boyu dejenerasyona direnir ve cerrahi yöntem kullanılarak pigment epiteli ile bağlantısı sağlanır ise tekrar işlevsel hale gelebilir. Bununla birlikte, retina kısa zaman içinde yerine yerleştirilmez ise hasara uğrar ve cerrahi onarım yapılsa bile işlevini kaybeder.

Görmenin Fotokimyası

Hem basil hem de koniler, ışık ile karşılaşınca yapıları değişen kimyasal maddeler içerirler ve bu süreç sonuçta gözden çıkan sinir liflerinin uyarılması ile sonlanır. *Basillerdeki* ışığa duyarlı kimyasal madde *rodopsin* olarak adlandırılırken, *konilerdeki* ışığa duyarlı kimyasal maddelerin yapısı rodopsinden biraz farklıdır ve *koni pigmentleri* veya renk pigmentleri olarak adlandırılır.

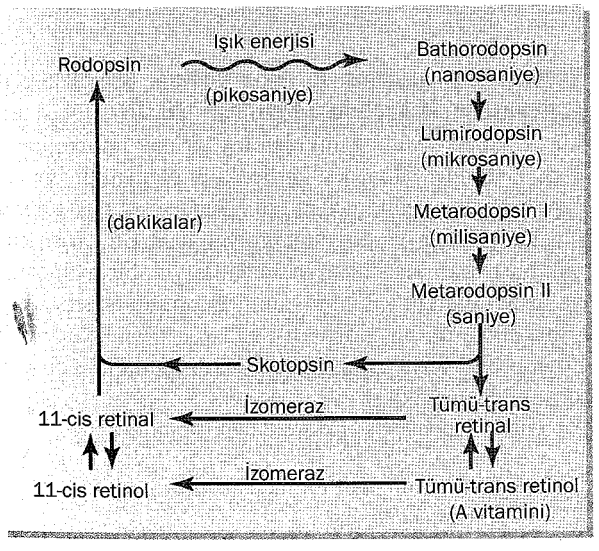
Bu bölümde esas olarak rodopsinin fotokimyasını tartışacağız ancak, aynı ilkeler koni pigmentleri için de uygulanabilir.

Rodopsin – Retinanın Görsel Döngüsü ve Basillerin Uyarılması

Rodopsinin Işık Enerjisi ile Parçalanması. Retinanın pigment tabakasına doğru uzanan basilin dış segmenti, yaklaşık yüzde 40 konsantrasyonda *rodopsin* olarak adlandırılan ışığa duyarlı pigment içerir. Rodopsin mora yakın koyu kırmızı renginden dolayı *görme moru* olarak da isimlendirilir. Bu madde *skotopsin* adı verilen protein ile karotenoid bir pigment olan *retinalin* (retinen olarak da adlandırılır) birleşiminden oluşur. Retinal, 11-*cis* retinal adı verilen özel bir formdadır. Retinalin bu *cis* formu özellikle önemlidir çünkü, sadece bu form skotopsine bağlanarak rodopsin sentezleyebilir.

Işık enerjisi rodopsin tarafından absorbe edildiğinde rodopsin Şekil 50-5'de gösterildiği gibi, saniyenin çok küçük bir bölümünde parçalanmaya başlar. Bunun nedeni rodopsinin retinal kısmındaki elektronların ışık etkisiyle aktive olmasıdır. Bu durum cis formunda anlık bir değişimle retinalin *tümü-trans (all-trans)* formuna dönüşmesine neden olur. Oluşan bu form *cis* formu ile hala aynı kimyasal özelliklere sahip olmasına karşın fiziksel yapısı farklıdır ve cis formunun katlantılı yapısının aksine düz bir moleküldür. Skotopsinin etkin durumdaki alanlarının üç boyutlu durumundan dolayı hep-trans retinal bu duruma uymaz ve skotopsinden ayrılmaya başlar. Hemen ortaya çıkan ilk ürün *tümü-trans* retinal ve skotopsinin kısmen ayrılmış bir bileşimi olan bathorodopsindir. *Bathorodopsin* ileri derecede kararsızdır ve nanosaniyeler içinde *lumirodopsine* yıkılır. Bu ürün de mikrosaniyeler içinde metarodopsin I'e, daha sonra yaklaşık bir milisaniye içinde metarodopsin II'ye ve çok daha yavaş bir sürede (saniyeler içinde) *skotopsin* ve tümü-trans retinalin tamamen ayrılmış ürünlerine dönüşür.

Basillerde elektriksel değişiklikleri tetikleyen, *aktif rodopsin* olarak da adlandırılan metarodopsin II isimli moleküldür ve basiller bundan sonra görsel imgeyi daha sonra tartışılacağı gibi optik sinir aksiyon potansiyelleri şeklinde santral sinir sistemine iletirler.



ŞEKİL 50-5

Basilde rodopsin-retinal görsel döngüsü. Rodopsinin ışığın etkisi ile parçalanması ve kimyasal süreçlerle yavaş bir biçimde tekrar oluşması görülmektedir.

Rodopsinin Yeniden Oluşumu. Şekil 50-5'de gösterildiği gibi rodopsinin yeniden oluşumunun ilk basamağı tümü-*trans* retinalin tekrar 11-*cis* retinale dönüşmesidir. Bu süreç enerji gerektirir ve *retinal izomeraz* enzimi tarafından katalize edilir. 11-*cis* retinal bir kez oluştuktan sonra otomatik olarak skotopsin ile birleşerek rodopsini oluşturur ve bu yapı ışığın absorpsiyonu ile yeni bir parçalanma süreci başlayıncaya kadar kararlı kalır.

Rodopsin Oluşumunda A Vitamininin Rolü. Şekil 50-5'de dikkat edilecek olursa, tümü-*trans* retinalin 11-cis retinale dönüştürülebildiği ikinci bir kimyasal yol daha vardır. Bu yol hep-trans retinalin bir A vitamini formu olan tümü-trans retinole dönüşmesi ile gerçekleşir. Daha sonra izomeraz enziminin etkisi ile tümü-trans retinol 11-cis retinole dönüşür. Son olarak 11-cis retinol, skotopsin ile birleşerek rodopsini oluşturacak olan 11-cis retinale dönüşür.

A vitamini hem basillerin sitoplazmasında hem de retinanın pigment tabakasında bulunur. Dolayısıyla, yeni retinal oluşturmak gerektiğinde normal şartlarda daima A vitamini vardır. Bunun tersine, retinada fazla retinal bulunası durumunda bu retinal A vitaminine dönüştürülür ve retinadaki ışığa duyarlı pigment miktarı azalır. Retinal ile A vitamini arasındaki bu dönüşümlerin retinanın özellikle farklı ışık yoğunluklarına uzun süreli adaptasyonunda önemli olduğunu daha sonra göreceğiz.

Gece Körlüğü. A vitamini eksikliği olan herhangi bir kişide gece körlüğü ortaya çıkabilir. Bunun nedeni basitçe A vitamini yokluğunda, oluşan retinal ve rodopsin miktarının önemli derecede azalmasıdır. Bu durumun *gece körlüğü* olarak adlandırılmasının nedeni A vitamini eksikliği olan kişilerde gece ışığın uygun görme için çok yetersiz olmasıdır.

Normal şartlarda gözlerin kullanımı için çok miktarda A vitamini karaciğerde depolandığından, bir kişide gece körlüğü oluşabilmesi için aylar boyunca A vitamininden yetersiz beslenmesi gerekir. Gece körlüğü oluştuktan sonra A vitamininin damar içine enjeksiyonu ile 1 saatten daha az bir sürede geri döndürülebilir.

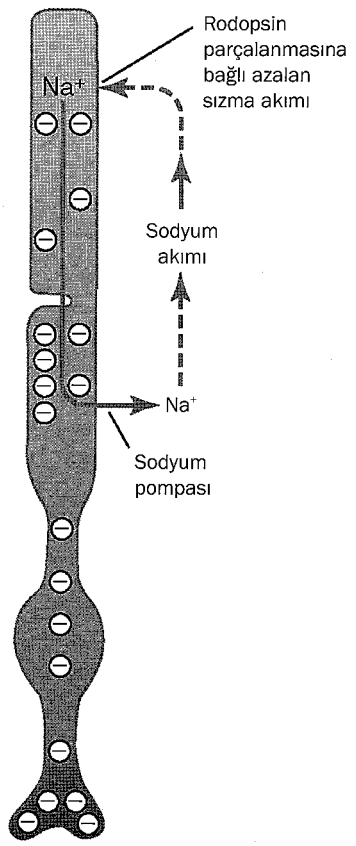
Rodopsin Işık ile Aktive Edildiğinde Basillerin Uyarılması

Basil Reseptör Potansiyeli Depolarizasyon Değil, Hiperpolarizasyon Şeklindedir. Basil ışık ile karşılaştığında ortaya çıkan re-

septör potansiyeli hemen hemen tüm diğer duysal reseptörlerindekinden farklıdır. Basilin uyarılması, basil zarı içinde *negatif yük artışına* neden olur. *Hiperpolarizasyon* olarak adlandırılan bu durum, basil zarı iç kısmında alışılmıştan daha fazla negatif bir durum olduğunu ifade eder. Bu durum hemen tüm diğer reseptörlerde oluşan negatifliğin azalması ("depolarizasyon" süreci) durumunun tersidir.

Peki rodopsinin aktive olması nasıl hiperpolarizasyona neden olur? Bunun yanıtı *rodopsinin parçalanırken basilin dış segment zarının sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltmasıdır.* Bu süreç tüm basil zarında aşağıda anlatıldığı şekilde bir hiperpolarizasyona neden olur.

Şekil 50-6 basilin iç ve dış segmentlerinde sodyum iyonlarının tam bir elektriksel devredeki hareketini göstermektedir. İç segment sodyum iyonlarını sürekli olarak basilin içinden dışına doğru pompalayarak tüm hücre içinde negatif bir potansiyel oluşturur. Buna karşın fotoreseptör disklerinin bulunduğu dış segmentte durum tamamen farklıdır. Burada basil zarı *karanlık* durumunda sodyum iyonlarını sızdırır. Dolayısıyla pozitif yüklü sodyum iyonları sürekli olarak hücre içine sızarak tüm hücrenin içindeki negatif durumu büyük oranda dengelerler. Böylece *normal karanlık koşullarında basil uyarılmadığında*, basil zarının iç kısmında çoğu duysal reseptörde -70 ila -80 milivolt olan duruma göre *azalmış*, -40 milivoltluk bir elektriksel negatiflik vardır.



ŞEKİL 50-6

Rodopsinin parçalanması sonucu pozitif yüklü sodyum iyonlarının basilin dış segmentine akımının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan "hiperpolarizasyon reseptör potansiyelinin" kuramsal temeli.

Daha sonra basilin dış segmentindeki rodopsin ışık ile karşılaşınca parçalanmaya başlar ve sodyum iyonlarının dış segment zarından içeri doğru geçirgenliğini azaltır. Bununla birlikte, sodyum iyonları iç segment membranından dışarıya pompalanmaya devam eder. Böylece, içeriye sızandan daha fazla sayıda sodyum iyonu basili terk etmeye başlar. Bu iyonlar pozitif yüklü olduğundan, hücre içinden kayıpları membranın iç kısmında negatifliğin artmasına neden olur. Basile gelen ışık enerjisi arttıkça elektriksel negatiflik durumu, yani *hiperpolarizasyonun* derecesi de artar. En güçlü ışık yoğunluğunda zar potansiyeli potasyum iyonları için denge durumu olan -70 ila -80 milivolt düzeyine yaklaşır.

Reseptör Potansiyelinin Süresi ve Reseptör Potansiyeli ile Işık Şiddeti Arasındaki Logaritmik İlişki. Retinaya ani ve kısa bir ışık çarpması basillerde geçici bir hiperpolarizasyona, yani *reseptör potansiyeline* neden olur. Ortaya çıkan bu potansiyel yaklaşık 0,3 saniyede tepe noktasına ulaştıktan sonra bir saniyeden uzun bir zamanda sona erer. Konilerde bu değişiklik basillerden dört kat daha hızlı gerçekleşir. Retinadaki basillere saniyenin milyonda biri kadar bir süre ile etkili olan görsel bir imge kimi zaman bir saniyeden daha uzun süre ile görüntü algılanmasına neden olabilir.

Reseptör potansiyelinin bir başka özelliği de ışık şiddetinin logaritması ile orantılı olmasıdır. Bu durum göze binlerce kata kadar değişen ışık şiddetlerinin algılanması olanağı sağlaması açısından çok önemlidir.

Rodopsin Parçalanmasının Zarın Sodyum Geçirgenliğini Azaltmasının Mekanizması-Uyarılma "Zinciri". Olası en küçük kuantal ışık birimi olan tek bir ışık fotonu, ideal şartlar altında yaklaşık 1 milivoltluk ölçülebilir bir reseptör potansiyeline neden olur. Sadece 30 ışık fotonu basilde yarı yarıya doygunluğa yol açar. Bu kadar küçük bir ışık miktarı nasıl bu kadar büyük bir uyarılmaya neden olabilir? Bunun yanıtı, fotoreseptörlerin uyarılma etkilerini bir milyon kat kadar arttıran son derece duyarlı bir kimyasal zincire sahip olmasıdır. Bu durum şu şekilde gerçekleşir:

1. *Foton*, rodopsinin 11-cis retinal kısmındaki *bir elektronu aktive eder*. Bu da Şekil 50-5'de anlatıldığı gibi, rodopsinin aktif formu olan *metarodopsin II* oluşumuna neden olur.
2. *Aktif rodopsin*, basilin hücre zarında ve disk zarlarında normalde inaktif durumda bulunan birçok *transdusin* molekülünü aktive eden bir enzim gibi davranır.
3. *Aktif transdusin* çok daha fazla sayıda *fosfodiesteraz* moleküllerini aktive eder.

4. Bir başka enzim olan *aktif fosfodiesteraz*, çok kısa sürede çok sayıda *siklik guanozin monofosfat* (cGMP) molekülünü hidrolize eder, yani yıkıma uğratır. cGMP yıkılmadan önce basilin dış membranındaki sodyum kanal proteinlerine bağlı durumda, ve bu kanalları açık tutmaktadır. Ancak ışık varlığında fosfodiesteraz, cGMP'yi hidrolize eder ve cGMP'nin kanalları açık tutan etkisi ortadan kalkarak sodyum kanallarının kapanmasına neden olur. Her bir rodopsin molekülünün aktive olması yüzlerce kanalın kapanmasına neden olur. Bu kanalların her birinden sodyum akımı aşırı derecede hızlı olduğundan kanalın kapanması ile tekrar açılıncaya kadar geçen sürede milyonlarca sodyum iyonunun akımı engellenir. Sodyum iyon akımındaki bu küçük azalmanın basilleri uyarması daha önce tartışılmıştı.
5. Yaklaşık bir saniye içinde basillerde her zaman var olan bir diğer *rodopsin kinaz*, aktif rodopsini (metarodopsin II) inaktif duruma getirir ve tüm zincir tersine işleyerek sodyum kanallarının açık olduğu normal duruma dönüş olur.

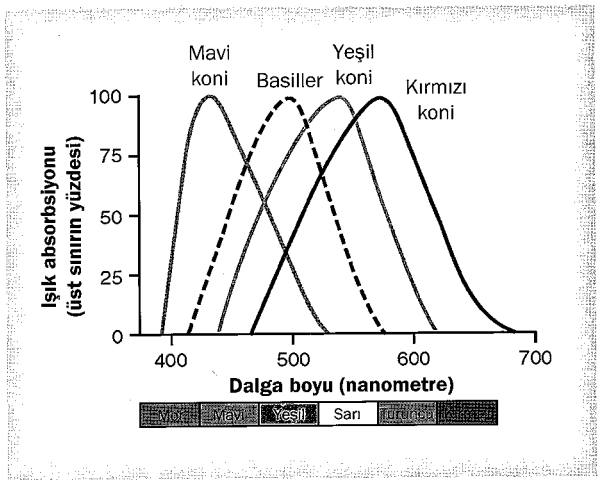
Dolayısıyla, basiller tek bir ışık fotonunun etkisini büyüterek milyonlarca sodyum iyonunun hareketini engelleyen önemli bir zincir geliştirmiş olurlar. Bu durum basillerin karanlık koşullardaki aşırı duyarlılığını açıklar.

Konilerin ışığa duyarlılığı basillerden 30 ila 300 kez daha azdır ancak bu bile ileri derecede loş olmayan herhangi bir ışık şiddetinde renkli görme için yeterlidir.

Konilerde Renkli Görmenin Fotokimyası

Bu konunun başında da belirtildiği gibi, konilerdeki fotokimyasal maddelerin bileşimi basillerdeki rodopsin ile neredeyse tamamen aynıdır. Tek farklılık, -konilerde *fotopsin* olarak adlandırılan- protein kısmının yani opsinlerin, basillerdeki skotopsinden hafifçe farklı yapıda olmasıdır. Konilerdeki görme pigmentlerinin *retinal* kısmı basillerdekinin aynısıdır. Dolayısıyla, konilerdeki renge duyarlı pigmentler retinal ve fotopsinlerin birleşiminden oluşur.

Bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, her bir farklı koni tipinde üç renk pigmentinden sadece biri bulunur ve bu durum konileri mavi, yeşil veya kırmızı renklerinden birine seçici hale getirir. Bu pigmentler *mavi duyarlı pigment, yeşil duyarlı pigment ve kırmızı duyarlı pigment olarak adlandırılır*. Üç tür koni hücresindeki bu pigmentlerin ışığı absorbe etme özellikleri sırasıyla 445, 535 ve 570 nanometre dalga boylarında tepe noktasına ulaşır. Bu dalga boyları aynı zamanda her bir koni tipi için ışık duyarlılığının da en üst düzeyde olduğu dalga boylarıdır ve retinanın renkleri nasıl farklı değerlendirdiğini açıklama açısından bir başlangıçtır. Bu üç pigmentin yaklaşık absorbsiyon eğrileri Şekil 50-7'de gösterilmiştir. Şekil aynı zamanda basillerdeki rodopsinin 505 nanometre dalga boyunda tepe değerine ulaşan absorbsiyon eğrisini göstermektedir.



ŞEKİL 50-7

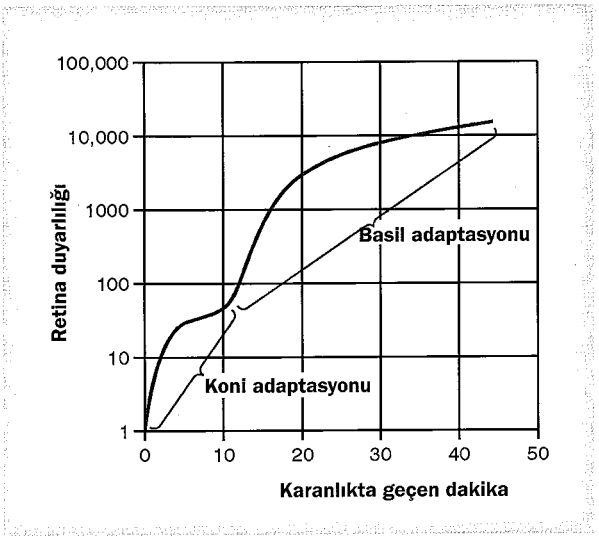
Basil pigmenti ve üç renge duyarlı koni pigmentleri tarafından ışığın absorbsiyonu. (Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964, ve by Brown PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964. American Association for the Advancement of Science tarafından kaydedilen eğrilerden çizilmiştir .)

Retina Duyarlılığının Otomatik Olarak Düzenlenmesi – Aydınlık ve Karanlık Adaptasyonu

Aydınlık ve Karanlık Adaptasyonu. Bir kişi saatler boyunca parlak ışık altında kalırsa, hem basil hem de konilerde büyük miktarlarda fotokimyasal madde retinal ve opsine indirgenecektir. Bunun da ötesinde basil ve konilerde retinalin çoğu A vitaminine dönüştürülecektir. Bu iki etkiden dolayı basil ve konilerde ışığa duyarlı kimyasalların kalan miktarı azalır ve bununla uyumlu olarak gözün ışığa duyarlılığı da azalır. Bu durum *aydınlık (ışık) adaptasyonu* olarak adlandırılır.

Bunun tersine, kişi uzun süre karanlıkta kalırsa basil ve konilerdeki retinal ve opsinler tekrar ışığa duyarlı pigmentlere dönüştürülür. Bunu yanında A vitamini de daha fazla ışığa duyarlı pigment oluşturmak üzere tekrar retinale dönüştürülür, bu sürecin sonlanması basil ve konilerdeki opsinlerin miktarı tarafından belirlenir. Bu durum *karanlık adaptasyonu* olarak adlandırılır.

Şekil 50-8 saatler boyunca parlak ışığa maruz kalmış bir kişide tam karanlık sürecinde ortaya çıkan karanlık adaptasyonunun gelişimini göstermektedir. Karanlığa ilk girişte retina duyarlılığının çok düşük olduğuna ancak, yaklaşık 1 dakika içinde duyarlılığın 10 kat arttığına dikkat ediniz. Duyarlılıktaki bu 10 kat artış, retinanın daha önceki durumun onda biri kadar ışık şiddetine yanıt verebildiğini ifade eder. Duyarlılık 20 dakika sonunda yaklaşık 6000 kat, 40 dakika sonra ise yaklaşık 25.000 kat artar.



ŞEKİL 50-8

Karanlık adaptasyonu. Koni adaptasyonu ve basil adaptasyonunun ilişkisi görülmektedir.

Şekil 50-8'de gösterilen eğrinin tamamı *karanlık adaptasyon eğrisi* olarak adlandırılır. Ancak, eğrideki çentiğe dikkat ediniz. Görmenin adaptasyon dahil bütün kimyasal olayları konilerde basillerden yaklaşık dört kat hızlı olduğundan eğrinin ilk kısmını da konilerin adaptasyonu oluşturur. Buna karşın koniler hiç bir durumda karanlıkta basiller kadar duyarlılık değişikliği gösteremez. Dolayısıyla, hızlı adaptasyon özeliklerine rağmen konilerin adaptasyonu sadece birkaç dakika içinde azalmaya başlarken, yavaş adapte olan basiller birçok dakikalar hatta saatler boyunca adapte olmaya devam eder ve duyarlılıkları çok büyük oranda artar. Buna ilaveten, 100 veya daha fazla sayıda basilin sinyallerini tek bir gangliyon hücresine iletmesi bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, duyarlılıklarının da birleşerek artmasına (sumasyon etkisine) neden olur.

Aydınlık ve Karanlık Adaptasyonunun Diğer Mekanizmaları. Rodopsin veya renk fotokimyasallarının konsantrasyonlarındaki değişikliğin neden olduğu adaptasyona ilaveten, gözde ışık ve karanlık adaptasyonu için iki mekanizma daha bulunur. Bunlardan birincisi Bölüm 49'da tartışıldığı gibi, *pupilla boyutunun değişmesidir.* Bu durum pupilla açıklığından giren ışığın miktarında değişikliğe neden olduğundan saniyenin küçük bir parçası kadar bir zamanda yaklaşık 30 kat adaptasyona neden olabilir.

Diğer mekanizma, görme zincirinin ardışık basamaklarında yer alan retina nöronları ve beyindeki nöronları ilgilendiren *nöron adaptasyonudur.* Işık yoğunluğu ilk arttığında bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve gangliyon hücreleri tarafından iletilen sinyaller yoğundur. Buna karşın, nöron devrelerinin çeşitli adımlarında bu sinyaller hızla azalır. Fotokimyasal sistemde binlerce kat değişen adaptasyonun yanında nöron adaptasyonunun derecesi sadece birkaç kat olmakla birlikte, fotokimyasalların tam adaptasyonu için dakikalardan saatlere kadar bir süre gerekli olmasına karşın nöron adaptasyonu saniyenin küçük bir parçası içinde gerçekleşir.

Görmede Aydınlık ve Karanlık Adaptasyonunun Önemi. En ileri karanlık adaptasyonu ile en ileri aydınlık adaptasyonu arasında göz ışığa duyarlılığını 500.000 ila 1 milyon kere değiştirebilir ve bu ayarlama aydınlatmadaki değişikliklere karşı otomatik olarak gerçekleşir.

Görüntülerin retina tarafından kaydedilmesi görüntüdeki hem karanlık hem de aydınlık alanların fark edilmesini gerektirdiği için, reseptörlerin aydınlık alanlara yanıt verip karanlık alanla yanıt vermemesi açısından retinanın daima uygun duyarlılıkta olması gerekir. Retina adaptasyonunun uygun ayarlanmadığı bir örnek kişinin sinema salonundan çıkarak parlak güneş ışığına girmesidir. Böyle bir durumda görüntüdeki karanlık alanlar bile aşırı derecede parlak görünür ve görüntünün farklı parçaları arasındaki kontrast azalaracağından tüm görüntü beyazlaşır. Bu yetersiz görüş, retina görüntünün karanlık alanları tarafından aşırı derecede uyarılmayacak kadar adapte oluncaya kadar devam eder.

Bunun tersine, bir kişi karanlığa ilk girdiğinde retinanın duyarlığı çok zayıf olduğundan görüntüdeki aydınlık alanlar bile retinayı uyaramaz. Karanlık adaptasyonundan sonra aydınlık noktalar retina tarafından kaydedilmeye başlanır. Işık ve karanlık adaptasyonuna uç örnekler vermek gerekirse, güneş ışığının yoğunluğu yıldız ışığınınkinden 10 milyar kere daha fazladır ancak göz ışık adaptasyonundan sonra güneş ışığı altında, karanlık adaptasyonundan sonra yıldız ışığı altında işlev yapabilir.

Renkli Görme

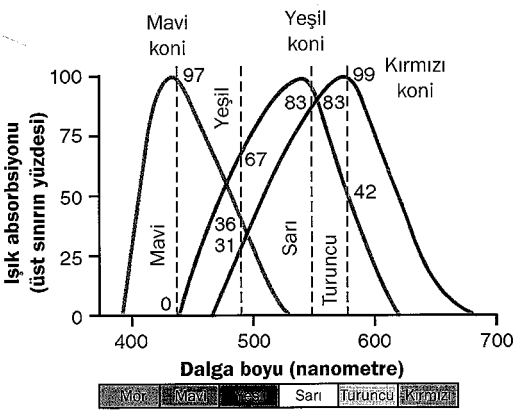
Önceki bölümlerden öğrendiğimiz gibi, farklı koniler ışığın farklı renklerine duyarlıdır. Bu bölümde retinanın görme spektrumundaki renklerin farklı derecelerini ayırt etmesinin mekanizması tartışılmaktadır.

Renk Algılanmasında Üç Renk Mekanizması

Renkli görme ile ilgili tüm kuramlar iyi bilinen bir gözleme dayanmaktadır. Bu gözleme göre sadece kırmızı, yeşil ve mavi monokromatik (tek renkli) ışıklar, farklı kombinasyonlarda uygun şekilde karıştığında insan gözü renklerin hemen hemen tüm derecelerini fark edebilir.

Üç Tip Koninin Spektral Duyarlılıkları. Renk görme testlerinden anlaşıldığına göre insandaki üç tip koninin spektral duyarlılığı, konilerdeki üç tip pigmentin ışık absorbsiyon eğrileri ile esas olarak aynıdır. Şekil 50-7'de ve biraz farklı olarak Şekil 50-9'da gösterilen bu eğriler renkli görme olgusunu açıklayabilir.

Sinir Sisteminde Rengin Yorumlanması. Bir kişi Şekil 50-9'a bakarak 580 nanometre dalga boyundaki turuncu



ŞEKİL 50-9

Farklı renklere duyarlı konilerin mavi, yeşil, sarı ve turuncu monokromatik ışıklarla uyarılma dereceleri

renkli monokromatik ışığın, kırmızı konileri yüzde 99 oranında (ideal şartlardaki en üst uyarılmanın yüzde doksan dokuzu), yeşil konileri yüzde 42 oranında uyardığını, mavi konileri ise hiç uyarmadığını söyleyebilir. Buna göre bu örnekte üç tip koninin uyarılma oranları 99:42:0 şeklindedir. Sinir sistemi bu oranlar serisini turuncu olarak yorumlar. Bunun tersine 450 nanometre dalga boyundaki monokromatik mavi ışık, kırmızı konileri 0, yeşil konileri 0, mavi konileri ise 97 uyarılma değerinde uyarır. 0:0:97 şeklindeki bu oranlar serisi sinir sistemi tarafından mavi olarak yorumlanır. Benzer şekilde, 83:83:0 oranları sarı olarak, 31:67:36 oranları yeşil olarak yorumlanır.

Beyaz Işığın Algılanması. Kırmızı, yeşil ve mavi konilerin yaklaşık eşit derecede uyarılması beyaz görme algısına neden olur. Beyaz renge karşılık gelen tek bir ışık dalga boyu olmadığından, yelpazedeki tüm dalga boylarının kombinasyonu beyazdır. Hatta, gerekli konileri eşit olarak uyaran uygun kombinasyonda üç rengin kullanılması ile beyaz algısı oluşturulabilir.

Renk Körlüğü

Kırmızı-Yeşil Renk Körlüğü. Renk algılayan konilerden bir grubunun olmaması durumunda kişi bazı renkleri diğerlerinden ayıramaz. Örneğin normalde bir kişi Şekil 50-9'da 525 ila 675 nanometre dalga boyları arasındaki yeşil, sarı, turuncu ve kırmızı renkleri, kırmızı ve yeşil koniler sayesinde ayırt edebilir. Eğer bu konilerden biri eksik ise kişi bu dört rengi ayırt etmek için bu mekanizmayı kullanamaz ve özellikle kırmızı ve yeşil birbirinden ayırt edilemediğinden bu durum *kırmızı-yeşil renk körlüğü* olarak adlandırılır.

Kırmızı konileri olmayan bir kişi *protanop* olarak adlandırılır ve bu konilerin yokluğundan dolayı genel görsel spektrum yüksek dalga boyu ucundan belirgin bir şekilde kısalır. Yeşil konileri olmayan renk körü bir kişi *döteranop* olarak adlandırılır, bu kişilerde uzun dalga boyuna sahip kırmızı renk algılanabildiği için kişinin görsel spektrum genişliği tamamen normaldir.

Kırmızı-yeşil renk körlüğü neredeyse sadece erkeklerde görülen genetik bir bozukluktur. Kadın X kromozomundaki genler bu konileri kodlar. Renk körlüğünün kadınlarda neredeyse hiç görülmemesinin nedeni iki X kromozomundan en az birinin her bir tipte koni için hemen daima normal bir gen bulundurmasıdır. Erkeklerde sadece bir X kromozomu bulunduğundan eksik gen renk körlüğüne neden olabilir.

Erkeklerde X kromozomu daima babadan değil, anneden alındığı için renk körlüğü anneden oğula taşınır. Bu durumdaki annelere *renk körlüğü taşıyıcısı* denir ve tüm kadınların yaklaşık %8'i bu durumdadır.

Mavi Zayıflığı. Mavi konilerin tamamen olmaması nadir bir durum olmakla birlikte bazen sayıca yetersiz olabilirler. Genetik olarak geçen bu olgu mavi zayıflığı olarak adlandırılır.

Renk Muayenesi Tabloları. Renk körlüğünü hızlıca saptamak için kullanılan bir yöntem, Şekil 50-10'da görülen noktalı tablolardır. Bu tablolar birçok değişik renkte karışık noktalardan oluşur. Üst kısımdaki tabloda normal bir kişi "74" okurken, kırmızı-yeşil renk körü bir kişi "21" okur. Alt kısımdaki tabloda ise normal görmeye sahip bir kişi "42" okurken, kırmızı körü bir kişi "2", yeşil körü bir kişi "4" okur.

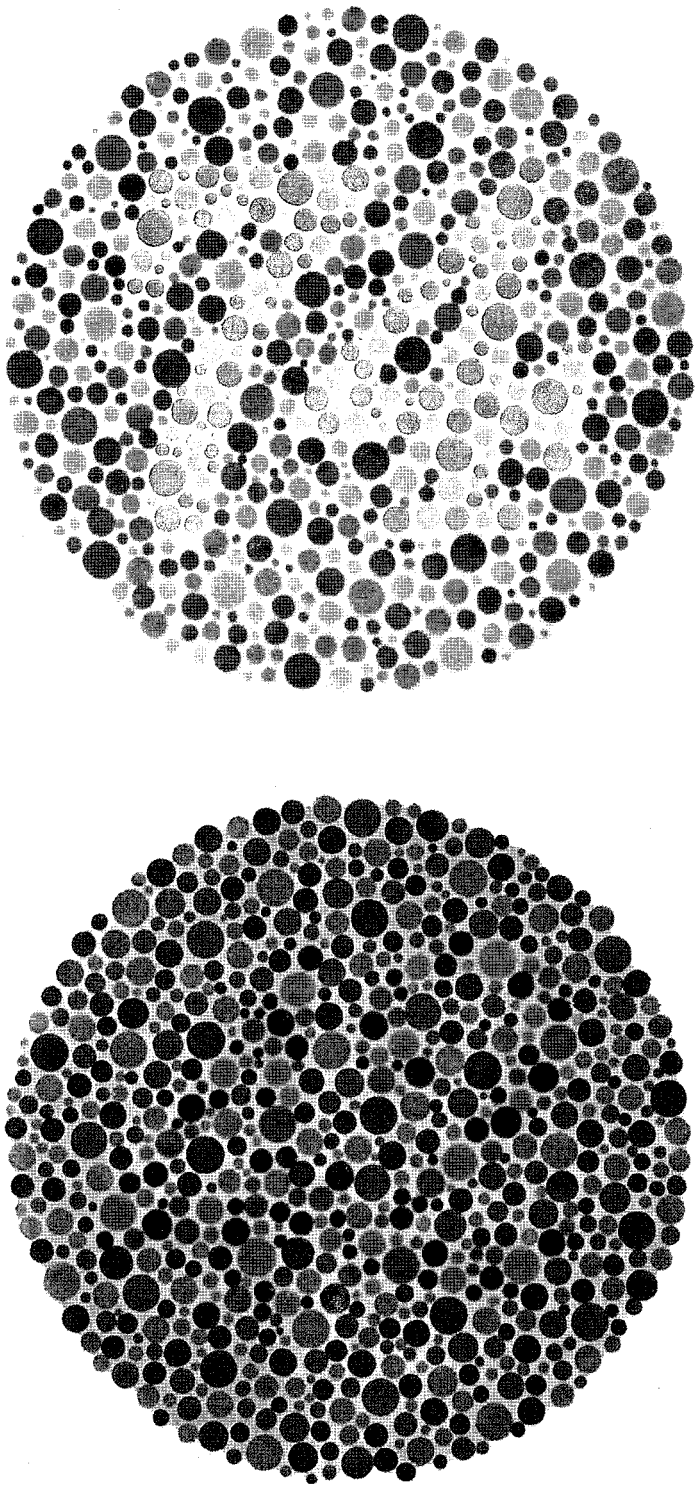
Bu tabloları farklı konilerin spektral duyarlılık eğrileri ile birlikte inceleyen bir kişi, renk körü kişiler tarafından belli renkteki noktalar için nasıl aşırı vurgu yapıldığını kolayca anlayabilir.

Retinanın Sinirsel İşlevi

Retinanın Sinirsel Devre Yapısı

Şekil 50-1, retinanın aşırı karmaşık nöron yapılanmasını göstermektedir. Bunu basitleştirmek için Şekil 50-11'de retinanın nöron bağlantılarının esasları gösterilmektedir. Sol kısımda retinanın periferindeki devreler, sağ kısımda ise fovea kısmındaki devreler gösterilmiştir. Farklı nöron hücre tipleri şu şekildedir:

1. Bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaparak sinyalleri dış pleksiform tabakaya ileten fotoreseptörler, yani *basiller ve koniler.*
2. Basil ve konilerden bipolar hücrelere giden sinyalleri dış pleksiform tabakada yatay olarak ileten *horizontal hücreler.*
3. Basiller, koniler ve horizontal hücrelerden gelen sinyalleri dikey olarak ileterek iç pleksiform tabakaya ulaştıran ve burada gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yapan *bipolar hücreler.*

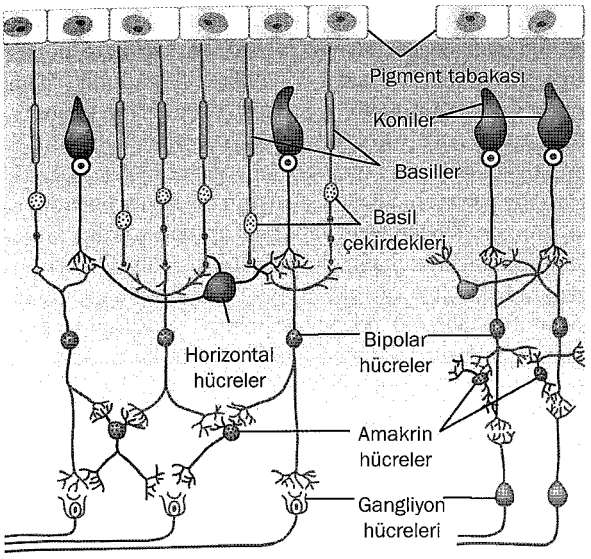


ŞEKİL 50-10

İki Ishihara tablosu. Üst kısım: Bu tabloda normal kişi "74" okurken yeşil-kırmızı körlüğü olan kişi "21" okur. Alt kısım: Bu tabloda kırmızı körlüğü olan (protanop) kişi "2" okurken yeşil körlüğü olan (döteranop) kişi "4" okur. Normal kişi ise "42" okur. (Reproduced from IshiharaÕs Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co., Renk körlüğü için buradaki kartlarla tanı konamaz, testin doğru olması icin özgün tabloların kullanılması gerekir.)

4. Sinyali dikey olarak doğrudan bipolar hücrelerden gangliyon hücrelerine, veya yatay düzlemde bipolar hücrelerin aksonlarından gangliyon hücrelerinin dendritlerine ya da diğer amakrin hücrelere olmak üzere iki doğrultuda iletebilen *amakrin hücreler.*
5. Sinyalleri retinadan optik sinir aracılığıyla beyne ileten *gangliyon hücreleri.*

Retinada çok belirgin olmayan ve şekilde de gösterilmeyen altıncı bir hücre tipi *interpleksiform* hücrelerdir. Bu hücreler sinyalleri iç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya doğru geri yönde taşırlar. İnhibitör özellikteki bu sinyallerin dış pleksiform tabakadaki görsel sinyallerin lateral yayılmasını kontrol ettiğine inanılmaktadır. Görsel imgenin kontrast derecesini kontrol etmekle görevli olabilirler.



ŞEKİL 50-11

Retinanın sinirsel düzenlenmesi. Sol tarafta retinanın periferik kısmı, sağ tarafta fovea kısmı görülmektedir.

Konilerden Gangliyon Hücrelerine Giden Görsel Yolak, Basil Yolağından Farklı İşlev Yapar. Diğer birçok duysal sistemimizde olduğu gibi retinada da basiller aracılığıyla (evrimsel olarak) eski tip görme, koniler aracılığıyla da yeni tip görme söz konusudur. Koni görmesini taşıyan nöron ve sinir lifleri basil görmesini taşıyanlara göre belirgin biçimde daha geniş, aynı zamanda sinyallerin taşınması iki ila beş kez daha hızlıdır. Ayrıca bu iki sistemin nöron yapıları aşağıda anlatıldığı gibi, hafifçe birbirinden farklıdır.

Şekil 50-11 sağ kısımda *retinanın fovea* kısmından çıkan ve hızlı koni sistemini temsil eden yolaklar görülmektedir. Buradaki doğrudan yolakta üç tür hücre bulunur: (1) koniler, (2) bipolar hücreler ve (3) gangliyon hücreleri. Bunlara ek olarak horizontal hücreler baskılayıcı sinyalleri dış pleksiform tabaka boyunca yatay düzlemde iletirken amakrin hücreler iç pleksiform tabakada sinyalleri yatay düzlemde iletir.

Şekil 50-11 sol kısımda hem basil hem de konilerin bulunduğu retinanın periferindeki nöron bağlantıları görülmektedir. Bu bağlantıların arasında görülen üç bipolar hücre sadece basillerle bağlantı yapar ve evrimsel olarak daha geri hayvanların çoğunda var olan bir görsel sisteme benzer. Bu bipolar hücrelerden çıkan sinyaller sadece amakrin hücrelere gider, buradan da gangliyon hücrelerine ulaşır. Dolayısıyla sadece basillerle görme sırasında, doğrudan ilerleyen görsel yolakta dört nöron bulunur: (1) Basiller, (2) bipolar hücreler, (3) amakrin hücreler ve (4) gangliyon hücreleri. Horizontal hücreler ve amakrin hücreler aynı zamanda yatay bağlantıları sağlar.

Şekil 50-11'de görülen retina periferindeki diğer iki bipolar hücre hem basil hem de konilerle bağlantılıdır ve çıktıları hem doğrudan hem de amakrin hücreler aracılığıyla gangliyon hücrelerine ulaşır.

Retina Nöronları Tarafından Salınan Nörotransmiterler. Retinadaki sinaptik ileti için kullanılan nörotransmiterlerin tümü tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bununla birlikte hem basil hem de koniler, bipolar hücreler ile yaptıkları bağlantılarda glutamat kullanırlar. Histolojik ve farmakolojik çalışmalar amakrin hücrelerin *gama-amino bütirik asit (GABA), glisin, dopamin, asetilkolin ve indolamin de* dahil olmak üzere en az sekiz tip ileticiyi kullandıklarını göstermiştir. Bu maddelerin tümü normal şartlarda inhibitör ileticiler olarak işlev yapar. Bipolar, horizontal ve interpleksiform hücrelerin ileticileri tam olarak bilinmemekle birlikte, en azından bazı horizontal hücreler baskılayıcı ileticiler kullanır.

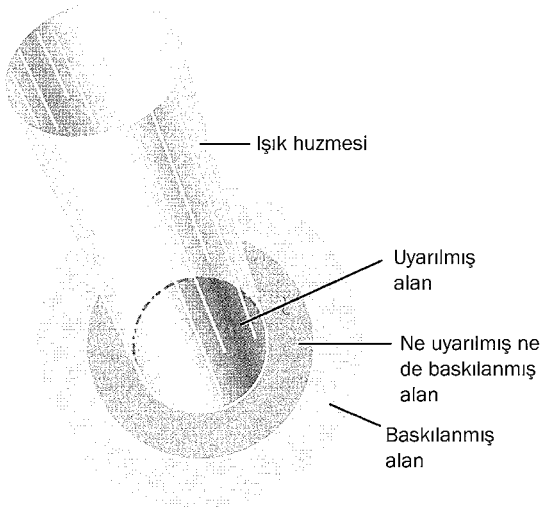
Retina Nöronlarında Oluşan Sinyallerin Çoğunun İletimi Aksiyon Potansiyelleri ile Değil, Elektrotonik İleti ile Meydana Gelir. Görsel sinyalleri daima aksiyon potansiyelleri şeklinde ileten retina nöronları sadece gangliyon hücreleridir ve bu sinyalleri optik sinir aracılığıyla beyine kadar ulaştırırlar. Nadiren amakrin hücrelerden de aksiyon potansiyelleri kaydedilebilir ancak bu aksiyon potansiyellerinin önemi anlaşılamamıştır. Geri kalan tüm diğer retina nöronları görsel sinyalleri aşağıda açıklandığı şekilde *elektrotonik ileti* ile iletirler.

Elektrotonik ileti, elektrik akımının, uyarılma noktasından sinaps bölgesine kadar yol boyunca aksiyon potansiyelleri oluşmadan nöron sitoplazması ve aksonlarda doğrudan akmasıdır. Basil ve konilerde bile görme sinyallerinin oluştuğu dış segmentten sinaptik gövdeye kadar olan iletim elektrotonik yapıdadır. Öyle ki, basil veya koninin dış segmentinde ışığa yanıt olarak hiperpolarizasyon oluştuğunda hemen hemen aynı derecede hiperpolarizasyon, aksiyon potansiyeline gerek olmaksızın sitoplazmada doğrudan elektrik akımı akışı şeklinde sinaptik gövdeye kadar taşınır. Daha sonra basil veya koniden salınan iletici madde bipolar veya horizontal bir hücreyi uyardığında giriş noktasında oluşan sinyal çıkış noktasına kadar yine aksiyon potansiyelleri ile değil, doğrudan elektrik akımının akması şeklinde iletilir.

Elektrotonik iletinin önemi, sinyal gücüne göre *dereceli bir ileti* sağlamasıdır. Dolayısıyla basil ve konilerde hiperpolarize çıkış sinyalinin gücü aksiyon potansiyelinde olduğu gibi hep veya hiç şeklinde değil, doğrudan aydınlatma şiddetine bağlıdır.

Görsel Kontrastın Arttırılması İçin Kullanılan Lateral İnhibisyon– Horizontal Hücrelerin İşlevi

Şekil 50-11'de görüldüğü gibi horizontal hücreler, basil ve konilerin sinaptik gövdeleri arasında yatay bağlantılar yaparken bipolar hücrelerin aksonları ile de bağlantılıdır. Horizontal hücrelerin çıktıları *daima baskılayıcıdır*. Dolayısıyla, bu yatay bağlantılar diğer tüm duysal sistemlerde de önem taşıyan lateral inhibisyon olgusunu sağlarlar ki, bu olgu görsel imgenin uygun görsel kontrast ile iletilmesine yardımcı olur. Bu olgu Şekil 50-12'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, küçük



ŞEKİL 50-12

Küçük bir ışık huzmesinin retinada neden olduğu uyarılma ve baskılanma alanları ile lateral inhibisyon mekanizması görülmektedir.

bir ışık alanı retina üzerinde odaklanmıştır. Işığın etkilediği alanın en merkezi kısmından gelen görsel yolaklar uyarılırken, bunun çevresindeki alan baskılanır. Başka bir deyişle, uyarıcı sinyalin retinanın pleksiform tabakasındaki dendrit ve aksonlardan oluşan dallanmalarla geniş bir alana yayılması, horizontal hücrelerin çevreleyen alanlarda lateral inhibisyon yapması sayesinde engellenir. Bu durum, görsel imgenin kenar kontrastlarının iletilmesinde yüksek görsel keskinlik için gereklidir.

Bazı amakrin hücreler de olasılıkla retinanın iç pleksiform tabakasında ilave bir lateral inhibisyon sağlayarak görsel kontrastın arttırılmasına katkıda bulunur.

Bazı Bipolar Hücrelerin Uyarılması, Diğerlerinin Baskılanması – Depolarize ve Hiperpolarize olan Bipolar Hücreler.

İki tür bipolar hücre görsel sistemde birbirine zıt olarak uyarıcı ve baskılayıcı sinyaller oluştururlar: (1) *Depolarize olan bipolar hücreler* ve (2) *hiperpolarize olan bipolar hücreler*. Bu şekilde, basiller ve koniler uyarıldığında bazı bipolar hücreler uyarılırken diğerleri hiperpolarize olur.

Bu farklı durum için iki olası açıklama vardır. Bu açıklamalardan biri, iki tip bipolar hücrenin birbirinden tamamen faklı yapıda olmasıdır. Buna göre, bir tip bipolar hücre basil ve konilerden salınan nörotransmiter olan glutamata depolarize olarak yanıt verirken, diğer tip hiperpolarize olarak yanıt verir. Bir diğer olasılık ise bazı bipolar hücrelerin uyarıyı doğrudan basil ve konilerden alırken diğerlerinin sinyalleri horizontal hücreler aracılığıyla almasıdır. Horizontal hücreler inhibitör hücreler olduğundan, bu durum bipolar hücrede ortaya çıkacak elektriksel yanıtın yükünü de değiştirecektir.

İki tür bipolar yanıtın mekanizması ne olursa olsun, bu olgunun önemi bipolar hücrelerin yarısının pozitif diğer yarısının ise negatif sinyaller iletmesidir. Daha sonra göreceğimiz gibi, görsel bilginin beyne taşınmasında hem negatif hem de pozitif sinyaller kullanılır.

Depolarize ve hiperpolarize olan bipolar hücreler arasındaki bu ters yöndeki ilişkinin bir başka önemli yanı, horizontal hücrelerin yaptığına ek olarak ikinci bir lateral ihibisyon mekanizması oluşturmasıdır. Görsel imgedeki kenar tam olarak iki foto reseptörün arasında bile yer alsa, depolarize ve hiperpolarize olan bipolar hücreler birbiri ardına dizilmiş olduğundan bu mekanizma kenar kontrastlarının ayrılmasını sağlar. Horizontal hücrelerin oluşturduğu lateral inhibisyon mekanizması ise farklı olarak çok daha büyük uzaklıklar için geçerlidir.

Amakrin Hücreler ve İşlevleri

Morfolojik ve histokimyasal olarak yaklaşık 30 tip amakrin hücre tanımlanmıştır. Yarım düzine kadar farklı tipte amakrin hücrenin işlevleri belirlenmiş ve bunların tümü birbirinden farklı olarak bulunmuştur. Amakrin hücrelerin bir tipi, koniden bipolar hücreye, buradan amakrin hücreye, buradan da gangliyon hücresine uzanan koni görüşüne ait doğrudan yolun bir parçasıdır.

Bir başka amakrin hücre tipi süregelen bir görsel sinyalin başlangıcında kuvvetli bir şekilde yanıt verirken, bu yanıt kısa sürede sonlanır.

Bir diğer amakrin hücre tipi görsel sinyalin bitiminde kuvvetli bir şekilde yanıt verirken bu yanıt yine kısa bir sürede sonlanır.

Amakrin hücrelerin bir başka tipi, yönden bağımsız olarak basitçe aydınlatmadaki değişikliğe, ışığın açılması ya da kapanmasına yanıt verir.

Yine bir başka tip amakrin hücre bir görüntünün retina boyunca özgün bir yönde hareket etmesine yanıt verir, bu nedenle amakrin hücrelere *yöne duyarlı* da denir.

Anlaşıldığı kadarıyla, birçok amakrin hücre ya da çoğu amakrin hücre ara nöronlardır ve görsel imgenin retinadan ayrılmadan önceki çözümlenmesine yardımcı olurlar.

Gangliyon Hücreleri ve Optik Sinir Lifleri

Her bir retina yaklaşık 100 milyon basil ve 3 milyon koni içerirken, gangliyon hücrelerinin sayısı sadece yaklaşık 1,6 milyon kadardır. Dolayısıyla, ortalama 60 basil ve 2 koni hücresinin getirdiği sinyaller bir gangliyon hücresi üzerinde birleşerek optik sinir lifleri ile beyne gönderilir.

Buna karşın retinanın merkezi ile periferi arasında belirgin farklılıklar vardır. Merkezdeki fovea bölgesine yaklaştıkça basil ve koniler boyut olarak incelirken, her bir optik sinir lifine bağlantı yapan basil ve koni sayısı azalır. Bu etkenler retinanın merkezine doğru giderek görme keskinliğini arttırır. *Merkezi foveada* sadece ince konilerden 35.000 civarında bulunur ve basil yoktur. Aynı zamanda, Şekil 50-11'de gösterildiği gibi, retinanın bu bölgesinden kaynaklanan optik sinir liflerinin sa-

yısı ile koni sayısı neredeyse tamamen eşittir. Bu durum, çevredeki zayıf görme keskinliğine oranla merkezdeki yüksek derecede görme keskinliğini açıklar.

Merkezi ve periferik retina arasındaki bir başka fark, periferik retina alanlarının zayıf ışığa çok daha duyarlı olmasıdır. Bu durum kısmen basillerin ışığa konilerden 30 ila 300 kez daha duyarlı olmasından kaynaklanır ancak bir başka olgu da, retinanın periferik kısımlarında 200 kadar basil hücresinin tek bir optik sinir lifi üzerinde birleşerek sinyali büyütmesidir. Böylelikle basillerden gelen sinyaller toplanarak periferik ganglion hücrelerinin ve bunlarla bağlantılı optik sinir liflerinin daha da yoğun uyarılmasını sağlar.

Retinadaki Üç Tip Gangliyon Hücresi ve Bunların Bağlantılı Alanları

W, X ve Y hücreleri olarak adlandırılan üç tip gangliyon hücresi bulunur ve bunların her birinin işlevleri birbirinden farklıdır.

Basil Görüşünün W Hücreleri Tarafından İletilmesi. Tüm gangliyon hücrelerinin yaklaşık yüzde 40 kadarını oluşturan W hücreleri, çapları 10 mikrometreden daha az olan küçük hücrelerdir ve sinyallerini optik sinir liflerine 8 metre/saniyelik yavaş bir hızla iletirler. Bu gangliyon hücreleri uyarıların çoğunu küçük bipolar hücreler ve amakrin hücreler aracılığıyla basillerden alırlar. Retinanın periferik kısımlarında gangliyon hücrelerinin dendritleri iç pleksiform tabakada geniş alanlardan sinyaller topladıklarından bu hücrelerin reseptif alanları da periferik retinada geniştir.

Histolojik ve fizyolojik deneylerden anlaşıldığı kadarıyla, W hücreleri özellikle görme alanındaki bir yönde harekete duyarlıdır, ayrıca olasılıkla karanlık koşullarda kaba basil görüşünde de önemli olabilirler.

Görsel İmge ve Rengin X Hücreleri Tarafından İletilmesi. Toplam gangliyon hücrelerinin yüzde 55 kadarını oluşturan X hücreleri en fazla sayıda bulunan gangliyon hücreleridir. 10 ila 15 mikrometre çaplı orta boyutlu hücrelerdir ve sinyallerini optik sinir liflerine 14 metre/saniye hızda iletirler.

X hücrelerinin dendritleri retinada geniş alanlara yayılmadığından küçük reseptif alanlara sahiptirler. Bu nedenle sinyalleri retina alanlarını kesin şekilde temsil eder. Dolayısıyla görsel imgenin ince detayları esas olarak X hücreleri tarafından iletilir. Aynı zamanda, her bir X hücresi en az bir koniden girdi aldığından, tüm renkli görmeden olasılıkla X hücreleri sorumludur.

Y Hücrelerinin Görsel İmgedeki Anlık Değişimleri İletme İşlevi. Y hücreleri 35 mikrometrelik çapları ile gangliyon hücreleri içinde en geniş olanlardır ve sinyallerini beyne 50 metre/saniye veya daha yüksek hızda iletirler. Sayıları diğerlerine göre daha azdır ve toplamın yüzde beşi kadardır. Aynı zamanda geniş dentritik alanları bulunduğundan geniş retina bölgelerinden sinyaller toplarlar.

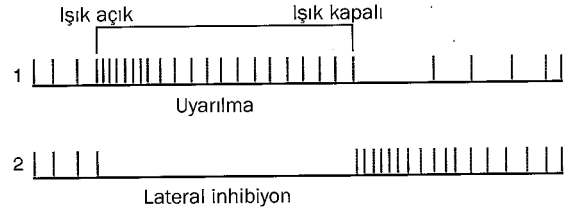
Amakrin hücrelerin çoğunda olduğu gibi Y gangliyon hücreleri de hem hızlı hareket, hem de ışık şiddetindeki hızlı değişikler olmak üzere, görsel imgedeki hızlı değişimlere yanıt verirler ve saniyenin küçük birimlerinde sinyaller gönderirler. Bu gangliyon hücreleri tahminen görsel alanın herhangi bir yerindeki yeni ortaya çıkan bir olayı, yeri hakkında kesin bir doğruluk olmaksızın sinir sistemine neredeyse anlık olarak bildirerek gözlerin uyarıcı harekete doğru yönlenmesi için uygun ipuçları sağlarlar.

Gangliyon Hücrelerinin Uyarılması

Gangliyon Hücrelerindeki Kendiliğinden Ortaya Çıkan Sürekli Aksiyon Potansiyelleri. Optik sinirin beyine ulaşan uzun lifleri gangliyon hücrelerinden başlar. Retinadaki basillerin, konilerin ve bipolar hücrelerin kullandığı elektrotonik yöntem, yolun uzun olması nedeniyle uygun değildir. Bu nedenle gangliyon hücreleri sinyallerini tekrarlayan aksiyon potansiyelleri şeklinde iletir. Bunun ötesinde, gangliyon hücreleri uyarılmadıkları zamanlarda bile saniyede 5 ila 40 arasında sürekli uyarılar oluştururlar. Oluşan görsel sinyaller arka planda var olan bu spontan gangliyon hücresi ateşlemesinin üzerine biner.

Işık Yoğunluğundaki Değişikliklerin İletilmesi – Açık-Kapalı Yanıtı. Daha önce söz edildiği gibi, birçok gangliyon hücresi özellikle ışık yoğunluğundaki *değişikliklerle* uyarılır. Bu durum Şekil 50-3'de sinir uyaranlarının kayıtları ile gösterilmiştir. Üst kısımda ışık ilk açıldığında saniyenin küçük bir birimi içinde ortaya çıkan ancak daha sonra saniyenin takip eden birimlerinde azalan uyarılar görülmektedir. Alt kısımdaki kayıt ışık alanının hemen yan tarafındaki bir gangliyon hücresinden yapılmıştır ve bu hücre lateral inhibisyondan dolayı ışık açıldığı zaman belirgin şekilde inhibe olur. Daha sonra ışık kapatıldığında bunun tersi bir etki ortaya çıkar. Dolayısıyla bu kayıtlar "açık-kapalı" ve "kapalı-açık" yanıtları olarak adlandırılır. Işığa yanıt olarak ortaya çıkan bu yanıtların birbirine ters olan yönleri sırasıyla depolarize olan ve hiperpolarize olan bipolar hücreler tarafından oluşturulur ve bu yanıtların geçici özellikleri en azından kısmen, olasılıkla kendileri de benzer geçici yanıtlar veren amakrin hücreler tarafından oluşturulur.

Gözlerin ışık yoğunluğundaki *değişikliği* fark etme yeteneği hem periferik hem de merkezi retinada çok iyi gelişmiş-



ŞEKİL 50-13

Gangliyon hücresinin ışığa yanıtları. (1) Işık noktası ile uyarılmış alan ve (2) uyarılmış alana komşu alan. Komşu alandaki gangliyon hücresi lateral inhibisyon mekanizması ile baskılanmıştır. (Modified from Granit R: Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955.)

tir. Örneğin görme alanı boyunca uçan küçük bir sivrisinek anlık olarak algılanırken, bunun tersine hareketsiz olarak duran bir sivrisinek görsel fark etme eşiğinin altında kalır.

Görsel Sahnedeki Kontrastları Tanımlayan Sinyallerin İletilmesi – Lateral İnhibisyonun Rolü

Birçok gangliyon hücresi esas olarak görüntüdeki kontrast oluşturan kenarlara yanıt verir. Bu durum görüntü şablonunun beyne iletilmesi için asıl yöntem gibi göründüğünden bu sürecin nasıl ortaya çıktığını açıklayalım.

Retinanın tamamına, tüm fotoreseptörleri eşit derecede uyaracak yaygın bir ışık uygulandığında kontrast tipteki gangliyon hücreleri ne uyarılır, ne de inhibe olur. Bunun nedeni, fotoreseptörlerden depolarize olan bipolar hücreler aracılığı ile iletilen *doğrudan* sinyallerin uyarıcı özellikteyken, hiperpolarize olan bipolar ve horizontal hücreler aracılığı ile *lateral yönde* iletilen sinyallerin daha çok baskılayıcı özellikte olmasıdır. Böylece, bir yolaktan giden doğrudan uyarıcı yanıt olasılıkla yan yolaklardan giden baskılayıcı sinyaller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Üzerinde üç fotoreseptör bulunan buna uygun bir nöron devresi Şekil 50-14'de gösterilmiştir. Ortada bulunan reseptör depolarize olan bir bipolar hücreyi uyarır. Üç reseptörün hepsi de aynı anda ışık ile uyarılırsa inhibitör özellikteki horizontal hücreler aracılığıyla aynı bipolar hücre ile bağlantılı olan kenarlardaki iki reseptör doğrudan uyarıcı sinyali etkisiz hale getirirler.

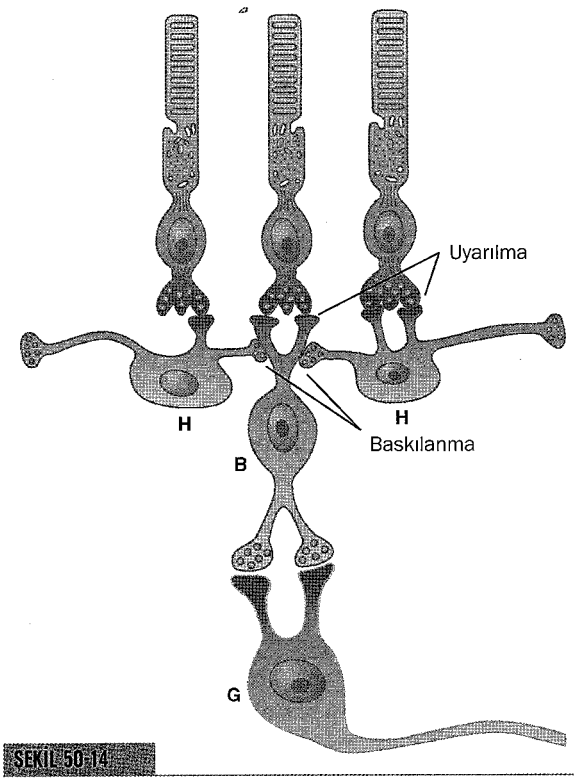
Şimdi de, görsel sahnede kontrast bir sınır varsa ne olur, bunu açıklayalım. Yine Şekil 50-14'e bakarak ortadaki fotoreseptörün parlak bir ışık alanı ile uyarılırken kenarlardaki reseptörlerin karanlıkta olduğunu varsayalım. Parlak alan bipolar hücre aracılığı ile doğrudan yolu uyarır. Yandaki fotoreseptörlerden biri karanlıkta olduğundan horizontal hücrelerden biri de uyarılmamış durumda kalır. Böylece bu horizontal hücre, bipolar hücreyi inhibe etmez ve bu da bipolar hücrenin daha da fazla uyarılmasına neden olur. Dolayısıyla, görsel bir kontrast varlığında doğrudan ve yan yolaklar ile sinyaller birbirini kuvvetlendirir.

Özetle, diğer çoğu duysal sistemde lateral inhibisyon ne şekilde işlev yapıyorsa gözde de aynı işlevi yapar ve kontrastın algılanmasını ve kuvvetlendirilmesini sağlar.

Renk Sinyallerinin Gangliyon Hücreleri İle İletilmesi

Tek bir gangliyon hücresi sadece bir kaç tane veya çok sayıda koni tarafından uyarılabilir. Üç tip koni –kırmızı, yeşil ve mavi- aynı gangliyon hücresini uyardığında, gangliyon hücresi tarafından iletilen sinyal renk yelpazesinin içindeki herhangi bir rengin neden olduğu sinyal ile aynıdır. Dolayısıyla, gangliyon hücresinden iletilen sinyalin farklı renklerin algılanmasında bir rolü yoktur ve "beyaz" olarak algılanan bir sinyaldir.

Buna karşın, bazı gangliyon hücreleri sadece bir renk tipindeki koni tarafından uyarılırken bir ikincisi tarafından inhibe edilir. Örneğin bu durum kırmızı ve yeşil koniler için sıklıkla ortaya çıkar ve kırmızı uyarılmaya neden olurken yeşil inhibisyona neden olur veya bunun tersi olabilir.



ŞEKİL 50-14

Retinada basiller, horizontal hücreler (H), bipolar hücre (B) ve gangliyon hücresinin (G) tipik düzenlenmesi. Basiller, bipolar hücreler ve horizontal hücreler arasındaki kavşaklarda uyarılma, horizontal hücrelerle gangliyon hücresi arasındaki kavşakta ise baskılanma olduğu görülmektedir.

Aynı tipte çapraz bir etki bir yanda mavi koniler, diğer yanda da kırmızı ve yeşil konilerin kombinasyonu (her ikisi sarı renk ile uyarılır) ile görülebilir ve mavi ve sarı renkler arasında çapraz bir uyarılma-baskılanma ilişkisi meydana getirir.

Renklerin bu zıt etkilerinin mekanizması şu şekildedir: Bir renk tipindeki koni depolarize olan bipolar hücre aracılığıyla doğrudan olan yolakta gangliyon hücresini uyarırken, diğer renk tipindeki koni, hiperpolarize olan bir bipolar hücre aracılığıyla dolaylı inhibitör yolakta gangliyon hücresini baskılar.

Bu renk-kontrast mekanizmasının önemi retinanın renkleri ayırt etmeye başladığı bir mekanizma olmasıdır. Dolayısıyla, her bir renk-kontrast tipte gangliyon hücresi bir renk tarafından uyarılırken, "rakip" renk tarafından baskılanır. Sonuç olarak, renk analizi retinada başlar ve tamamen beyne ait bir işlev değildir.

Kaynaklar

Arshavsky V: Like night and day: rods and cones have different pigment regeneration pathways. Neuron 36:1, 2002.

Backharis W, Kliegl R, Werner JS: Color Vision. Berlin: Walter de Gruyter, 1998.

Berger JW, Fine SL, Maguire MG: Age-Related Macular Degeneration. St Louis: Mosby, 1999.

Berson DM: Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. Trends Neurosci 26:314, 2003.

Burr D, Ross J: Vision: the world through picket fences. Curr Biol 14:R381, 2004.

Calkins DJ: Seeing with S cones. Prog Retin Eye Res 20:255, 2001.

Dacey DM, Packer OS: Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry. Curr Opin Neurobiol 13:421, 2003.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81:117, 2001.

Garriga P, Manyosa J: The eye photoreceptor protein rhodopsin: structural implications for retinal disease. FEBS Lett 528:17, 2002.

Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision. Nat Rev Neurosci 4:563, 2003.

Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision. Annu Rev Neurosci 26:181, 2003.

Hardie RC: Phototransduction: shedding light on translocation. Curr Biol 13:R775, 2003.

Hendee WA, Wells PNT: The Perception of Visual Information. New York: Springer, 1997.

Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N: Cellular organization of the vertebrate retina. Prog Brain Res 131:3, 2001.

Masland RH: The fundamental plan of the retina. Nat Neurosci 4:877, 2001.

Michaelides M, Hunt DM, Moore AT: The cone dysfunction syndromes. Br J Ophthalmol 88:291, 2004.

Neitz M, Neitz J: Molecular genetics of color vision and color vision defects. Arch Ophthalmol 118:691, 2000.

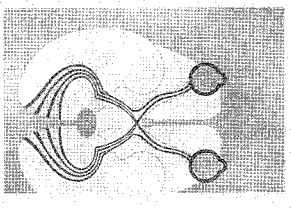
Schwartz EA: Transport-mediated synapses in the retina. Physiol Rev 82:875, 2002.

Taylor WR, Vaney DI: New directions in retinal research. Trends Neurosci 26:379, 2003.

Thompson DA, Gal A: Vitamin A metabolism in the retinal pigment epithelium: genes, mutations, and diseases. Prog Retin Eye Res 22:683, 2003.

Zarbin MA: Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 122:598, 2004.

Göz: III. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi



Görme Yolları

Şekil 51-1 iki retinadan *görme korteksine* giden ana görme yollarını göstermektedir. Görsel sinir uyarıları *optik sinirler* aracılığıyla retinaları terk ederler. *Optik kiyazmada*, retinaların nazal yarılarından gelen lifler karşı tarafa geçerler, karşı taraf temporal retinalardan gelen liflere katılırlar ve *optik traktusu* oluştururlar. Her bir optik traktusun lifleri talamusun *dorsal lateral genikülat çekirdeğinde* sinaps yaparlar ve buradan kalkan *genikülokalkarin lifler, optik radyasyon (genikülokalkarin traktus olarak da adlandırılan)* yolu ile medyal oksipital lobun kalkarin bölgesindeki primer görme korteksine ulaşırlar.

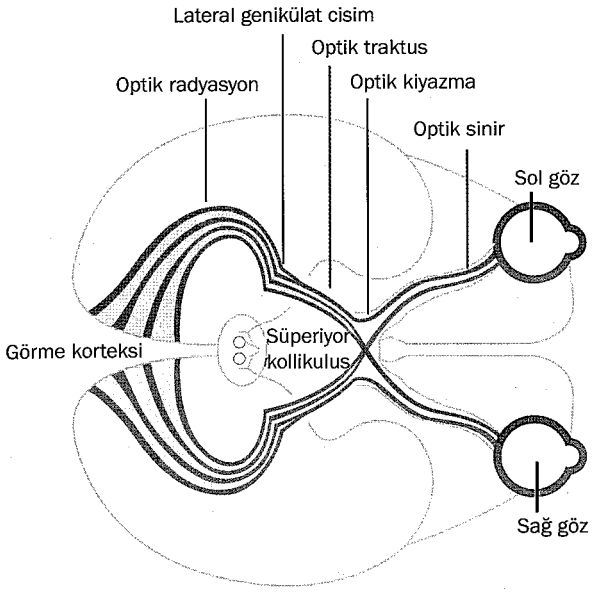
Görme lifleri aynı zamanda beynin daha eski birkaç bölgesine de giderler: (1) Olasılıkla vücudun çeşitli fizyolojik değişimlerini gece ve gündüzle senkronize eden sirkadiyen ritmin kontrolünü sağlamak üzere, optik traktustan *hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğine*; (2) önemli cisimler üzerine gözün odaklanması için refleks hareketleri ve pupilla ışık refleksini sağlamak üzere orta beyindeki *pretektal çekirdeklere*; (3) iki gözün hızlı doğrusal hareketlerini kontrol etmek için *süperiyor kollikulusa* ve (4) olasılıkla, vücudun bazı davranışsal işlevlerini kontrole yardım etmek üzere, talamusun *ventral lateral genikülat çekirdeğine* ve çevredeki bazal beynin bölgelerine ulaşır.

Böylece, görme yolları kabaca, orta beyin ve ön beynin tabanına ulaşan *eski sistem* ve oksipital loblarda lokalize olan görme korteksine doğrudan ileti sağlayan *yeni sistem* şeklinde ayrılabilir. İnsanlarda yeni sistem, görsel şeklin, renklerin ve diğer bilinçli görmenin hemen tüm yönleriyle algılanmasından sorumludur. Aksine, birçok ilkel hayvanda, tıpkı görme korteksinin memelilerde kullanılmasına benzer biçimde, görsel biçimler bile süperiyor kollikulusu kullanarak eski sistem tarafından tanınır.

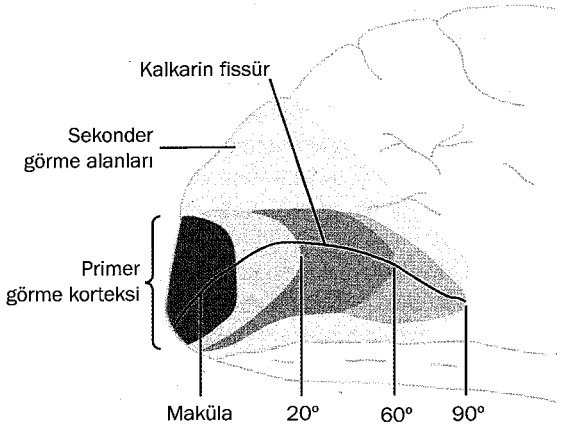
Talamusun Dorsal Lateral Genikülat Çekirdeğinin İşlevi

Yeni görme sisteminin optik sinir lifleri, Şekil 51-1'de gösterildiği gibi, basitçe *lateral genikülat cisim* olarak da adlandırılan, talamusun dorsal ucunda yerleşik, *dorsal lateral genikülat çekirdekte* sonlanırlar. Dorsal lateral genikülat çekirdek iki temel işlev görür: ilki, optik traktusun görsel bilgisini, *optik radyasyon* (*genikülokalkarin traktus* da denir) yoluyla görme korteksine bağlar. Bu ileti işlevi o kadar kusursuzdur ki, retinadan görme korteksine uzanan yol boyunca yüksek derecede uzamsal hassaslıkta, tam bir birebir ileti vardır.

Optik kiazmayı geçtikten sonra, optik traktustaki liflerin yarısının bir gözden, diğer yarısının diğer gözden kaynaklanarak, iki retina üzerindeki karşılık gelen noktaları temsil ettiği hatırlanacaktır. Bununla beraber, iki gözden gelen sinyaller, dorsal lateral genikülat çekirdek içinde ayrı tutulurlar. Bu çekirdek, altı çekirdek tabakasından oluşmuştur. II., III. ve V. tabakalar (ventralden dorsale) sinyalleri, ipsilateral retinanın lateral yarısından alırlar; oysa, I., IV. ve VI. tabakalar sinyalleri karşı göz retinasının medyal yarısından alırlar. İki gözün birbirine karşılık gelen retina alanları, eşleşmiş tabakalarda birbiri üstüne yerleşmiş



Gözlerden görme korteksine giden temel görme yolları. (Polyak SL'den modifiye edilmiştir. The Retina. University of Chicago, 1941.)

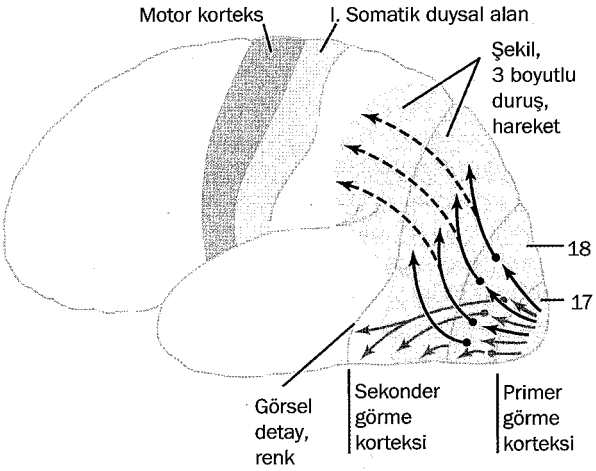


Medyal oksipital korteksin *kalkarin fissür alanındaki* görme korteksi.

nöronlarla bağlantı kurarlar ve benzer paralel ileti, görme korteksine kadar tüm yol boyunca korunur.

Dorsal lateral genikülat çekirdeğin ikinci önemli işlevi, görme korteksine sinyallerin iletilmesinde "kapı" görevi yapmaktır; yani, kortekse sinyallerin ne kadarının geçmesine izin verileceğini kontrol etmektir. Çekirdek kapı geçişi için kontrol sinyallerini iki ana kaynaktan alır: (1) primer görme korteksinden geriye, lateral genikülat çekirdeğe dönen *kortikofugal liflerden* ve (2) *mezensefalonun retiküler alanları*ndan. Bunların ikisi de baskılayıcıdır ve uyarıldıklarında, dorsal lateral genikülat çekirdeğin seçilmiş bölümleri yoluyla iletiyi kapatabilirler. Bu her iki kapı devresinin de, geçmesine izin verilen görsel bilginin vurgulanmasına yardımcı oldukları sanılıyor.

En sonunda, dorsal lateral genikülat çekirdek, başka bir yola daha ayrılır: (1) I. ve II. tabakalar büyük nöronlar içerdikleri için *magnosellüler tabakalar* olarak adlandırılırlar. Bunlar giriş sinyallerinin hemen hemen tamamını büyük tip Y retinal gangliyon hücrelerinden alırlar. Bu magnosellüler sistem, görme korteksine bir *hızlı iletim* yolu sağlar. Bununla birlikte, bu sistem renk körüdür, sadece siyah ve beyaz bilgi taşır. Aynı zamanda, birebir ileti zayıftır, çünkü fazla sayıda Y gangliyon hücresi yoktur ve dendritleri retinada genişçe yayılır. (2) III. ila VI. tabakalar *parvoselüler tabakalar* olarak adlandırılırlar, çünkü, küçükten orta boya değişen çok sayıda nöronlar içerirler. Bu nöronlar giriş sinyallerini hemen tamamen X tipi retina gangliyon hücrelerinden alırlar; bunlar renk iletirler ve hassas birebir uzamsal bilgi taşırlar, ancak yüksek hızdan ziyade orta derecede bir ileti hızıyla iletirler.



Oksipital ve paryetal kortekslerin lateral yüzeylerinde, görme sinyallerinin primer görme korteksinden sekonder görme alanlarına iletimi. Şekilde, üç boyutlu duruş ve hareketi temsil eden sinyallerin temel olarak, oksipital lobun üst bölümlerine ve paryetal lobun arka bölümlerine iletildiğine dikkat ediniz. Tersine, görsel detay ve rengi taşıyan sinyaller, temel olarak oksipital lobun anteroventral bölümüne ve arka temporal lobun ventral bölümüne iletilir.

Görme Korteksinin Organizasyonu ve İşlevi

Şekil 51-2 ve 51-3 *görme korteksinin* temel olarak oksipital lobun medyal yüzeyinde yerleştiğini göstermektedir. Diğer duysal sistemlerin kortikal temsilinde olduğu gibi, görme korteksi de *primer görme korteksi* ve *sekonder görme korteksi alanlarına* ayrılır.

Primer Görme Korteksi. Primer görme korteksi (Bkz. Şekil 51-2), *kalkarin fissür alanında*, her bir oksipital korteksin medyal bölümünde, *oksipital kutba* doğru uzanır.

Bu alan gözlerden doğrudan gelen görme sinyallerinin son durağıdır. Şekil 51-2'de gösterildiği gibi, retinanın daha periferinden gelen sinyaller kutbun önünde ve kalkarin fissür boyunca konsantrik yarım çemberlerde ya da içlerinde sonlanırlarken, retinanın maküler alanından gelen sinyaller oksipital kutbun yakınında sonlanırlar. Retinanın üst bölümü yukarıda, alt bölümü aşağıda temsil edilir.

Şekilde özellikle makülayı temsil eden geniş alana dikkat ediniz. Retinada foveanın sinyallerinin iletildiği bölge de burasıdır. Fovea, görme keskinliğinin en üst derecesinden sorumludur. Retina alanı açısından kıyaslandığında, fovea primer görme korteksinde retinanın en periferik bölümlerinin birkaç yüz katı kadar bir alanla temsil edilir.

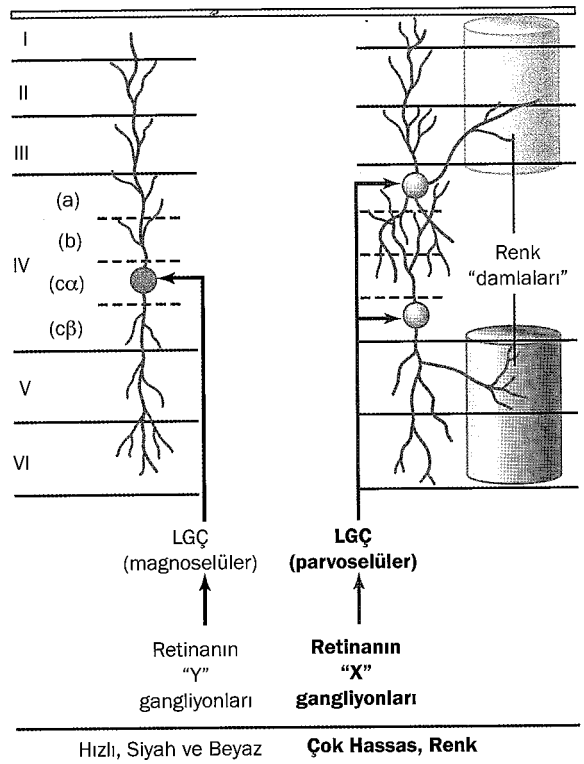
Primer görme korteksi *I. görme alanı* diye de adlandırılır. Primer görme korteksinin bir başka ismi de *striat kortekstir*, çünkü bu alan kabaca çizgili bir görünüşe sahiptir.

Korteksin Sekonder Görme Alanları. Görsel *asosiyasyon alanları* olarak da adlandırılan sekonder görme alanları, primer görme korteksinin lateral, anteriyor, süperiyor ve inferiyorunda (yan, ön, üst ve altında) uzanırlar. Bu alanların çoğu Şekil 51-3'de gösterildiği gibi oksipital korteksin yan yüzeyleri üzerinden dışa doğru katlanırlar. Sekonder sinyaller, görsel anlamların analizi için bu alanlara iletilirler. Örneğin, primer görme korteksinin tamamını kuşatan *Brodmann'ın 18. alanı* primer görme korteksinden gelen hemen hemen tüm sinyallerin bir sonraki bölüme iletildiği alandır (bkz. Şekil 51-3). Bu nedenle, Brodmann'ın 18. alanı, *II. görme alanı* ya da basitçe V-2 olarak adlandırılır. Bundan başka, V-3, V-4 gibi bir düzineye kadar özel isimlendirmeleri olan daha uzak sekonder görme alanları vardır. Tüm bu alanların önemi, görsel resmin çeşitli yönlerinin giderek parçalara ayrılıp analiz edildiği alanlar olmasıdır.

Primer Görme Korteksinin Tabakalı Yapısı

Primer görme korteksi, Şekil 51-4'de gösterildiği şekilde, tüm diğer serebral korteks bölümlerinin çoğu gibi altı ayrı tabakaya sahiptir. Diğer duysal sistemler için de doğru olduğu gibi, genikülokalkarin lifler esas olarak IV. tabakada sonlanırlar. Fakat bu tabaka da kendi içinde alt bölümlere ayrılmıştır. Y retinal gangliyon hücrelerinden gelen hızlı ileti sinyalleri IVcα tabakasında sonlanırlar ve buradan düşey olarak hem dışa kortikal yüzeye doğru ve hem de içe daha derin düzeylere doğru iletilirler.

Retinadaki X gangliyon hücrelerinden kalkan orta boy optik sinir liflerinden gelen görsel sinyaller de IV. tabakada, ancak Y sinyallerinden farklı noktalarda sonlanırlar. Bunlar Şekil 51-4'ün sağında gösterilen, IV. tabakanın en sığ ve en derin bölümleri olan IVa ve IVcβ tabakalarında sonlanırlar. Bu sinyaller buradan da düşey olarak hem korteksin yüzeyine doğru ve hem de daha derin tabakalara iletilirler. Renk görmesinde olduğu gibi, görmenin kusursuz birebir iletisini sağlayan da, bu X gangliyon yollarıdır.



ŞEKİL 51-4

Primer görme korteksinin altı tabakası. Şeklin sol tarafında gösterilen bağlantılar, lateral genikülat çekirdeğin (LGÇ) magnoselüer tabakasından kaynaklanır ve çabuk değişen siyah ve beyaz görsel sinyalleri iletir. Sağdaki yollar, lateral genikülat çekirdeğin parvoselüler tabakalarından (III. ile VI. tabakalar) kaynaklanır; rengin yanısıra uzamsal detayları da tam olarak çözen sinyalleri iletir. Renk tespiti için gerekli olan, "renk damlaları" adı verilen görme korteksi alanlarına özellikle dikkat ediniz.

Görme Korteksinde Düşey Nöron Kolonları. Görme korteksi yapısal olarak, her biri 30 ila 50 mikrometre çapında olan milyonlarca düşey sinir hücresi kolonu şeklinde organize olmuştur. Benzer düşey kolonlar tarzı organizasyon tüm serebral korteks boyunca diğer duyular için de (ve motor ve analitik kortikal bölgelerde de) mevcuttur. Her kolon bir işlevsel birimi temsil eder. Görsel düşey kolonların her birindeki sinir hücresi sayısının 1000 veya daha fazla olduğu kabaca hesaplanabilir.

Optik sinyaller IV. tabakada sonlandıktan sonra her bir düşey kolon biriminde dışa ve içe doğru yayılarak daha üst düzeyde işlenirler. Bu işlemin, yol boyunca birbirini izleyen duraklarda görme bilgisinin farklı parçacıklarının yorumlanmasını sağladığına inanılır. Dışa doğru I., II. ve III. tabakalara geçen sinyaller, uyarıları en sonunda kortekste lateral olarak kısa mesafelerde iletirler. Aksine içe, V. ve VI. tabakalara geçen sinyaller, uyarıları çok daha büyük mesafelere ileten nöronları uyarırlar.

Görme Korteksindeki "Renk Damlaları". Bazı sekonder görme alanlarının kolonları arasında olduğu gibi, primer

görme kolonlarının arasına da serpiştirilmiş kolon-benzeri özel alanlara *renk damlaları* adı verilir. Bu alanlar, komşu görme kolonlarından lateral sinyaller alırlar ve özel olarak renk sinyalleri ile aktive olurlar. Bu yüzden, bu damlaların, renk şifresini çözen primer alanlar olduğu varsayılır.

İki Ayrı Gözden Gelen Sinyallerin Etkileşimi. İki ayrı gözden gelen görme sinyallerinin, lateral genikülat nükleus içindeki ayrı nöron tabakaları yoluyla iletildiğini hatırlayınız. Bu sinyaller, primer görme korteksinin IV. tabakasına geldiklerinde hala birbirlerinden ayrı kalırlar. Gerçekte, IV. tabaka, nöron kolonu şeritleri ile örülmüştür, her bir şerit yaklaşık 0,5 milimetre kalınlığındadır; bir gözden gelen sinyaller, ikinci gözden gelen sinyallerle dönüşümlü olarak diğer şeridin kolonlarına girerler. Bu kortikal alan, iki görsel resmin ilgili alanlarının, birbirine "uygun" olup olmadığını irdeleyip, iki retinanın birbirine karşılık gelen noktalarının uygunluğunu karşılaştırır. Bu sırada, bu deşifre edilmiş bilgi, gözlerin hareketini kontrol etmek üzere kullanılarak birbiriyle birleştirilir ("uygun" hale getirilir). İki gözden gelen görüntülerin uyum derecesi hakkındaki bilgi, aynı zamanda kişinin *stereopsi* mekanizması ile cisimler arasındaki mesafeyi ayırt etmesini sağlar.

Görsel Bilginin Analizi İçin İki Ana Yol - (1) Hızlı "Durum" ve "Hareket" Yolu; (2) Keskin Renk Yolu

Şekil 51-3, görme bilgisinin primer görme korteksini terkettikten sonra, sekonder görme alanlarında iki ana yolda analiz edildiğini göstermektedir.

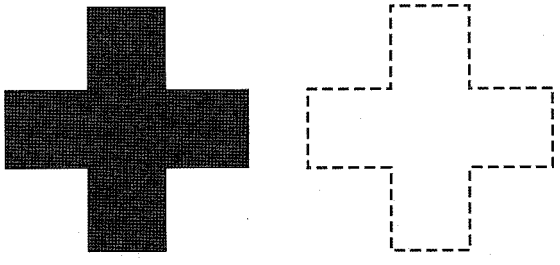
1. Cisimlerin Üç Boyutlu Duruşu, Kaba Şekli ve Hareketinin Analizi. Şekil 51-3'deki analitik yollardan siyah oklarla gösterileni, görsel cisimlerin vücut çevresindeki uzayda üçüncü boyut duruşunu analiz eder. Bu yol, sahnedeki hareket kadar, görsel sahnenin kaba şekilsel analizini de yapar. Diğer bir ifadeyle, bu yol, herhangi bir anda, her cismin "nerede" olduğunu ve hareket edip etmediğini söyler. Primer görme korteksini terk ettikten sonra, sinyaller genel olarak *posteriyor orta- temporal alana* ve yukarıya geniş *oksipitoparyetal kortekse* gider. Paryetal korteksin ön sınırında, sinyaller, somatik duysal sinyallerin üç boyutlu yönlerini analiz eden posteriyor somatik asosiyasyon alanlarından gelen sinyallerle üst üste binerler. *Duruş-şekil-hareket* yolunda iletilen sinyaller, esas olarak hızlı sinyal ileten ancak, renk olmaksızın sadece siyah ve beyaz ayrımı yapan, retinanın Y gangliyon hücrelerinin büyük Y optik sinir liflerinden gelir.

2. Görsel Detay ve Rengin Analizi. Şekil 51-3'teki kırmızı oklar, primer görme korteksinden II. görme alanına ve sonra *oksipital* ve *temporal korteksin inferiyor, ventral* ve *medyal bölgelerine* geçen, görsel detayın analizini sağlayan esas yolu göstermektedir. Bu yolun ayrı bölümleri, aynı şekilde özgül olarak rengi de analiz etmektedir. Böylece, bu yol, harfleri tanıma, okuma, yüzeylerin yapılarını tanımlama, cisimlerin ayrıntılı renklerini belirleme ve tüm bu bilgilerden cismin "ne" olduğunu ve "ne" anlama geldiğini çözme ile ilişkilidir.

Görsel Resmin Analizi Sırasında Nöronların Uyarılma Modelleri

Görsel Resimdeki Zıtlıkların Analizi. Bir kişi boş bir duvara baktığında, duvarın aydınlanmasının zayıf ya da parlak olmasından bağımsız olarak, primer görme korteksinde yalnızca birkaç nöron uyarılacaktır. Bu yüzden, sorulması gereken soru, "Görme korteksi neyi tanır?" olmalıdır. Bunu cevaplamak için, şimdi duvara, Şekil 51-5'te solda gösterildiği gibi, içi dolu büyük bir "artı" işareti yerleştirelim. Sağda, görme korteksinde, uyarılan nöronların büyük bölümünün uzamsal modeli görülmektedir. *En üst düzeyde uyarılma alanlarının, görsel modelin keskin kenarları boyunca oluştuğuna dikkat ediniz.* Böylece, primer görme korteksindeki görsel sinyal, zıtlık olmayan alanlardan çok, görsel sahnedeki tezatlarla ilişkilidir. Bölüm 50'de bunun retinanın gangliyon hücrelerinin çoğu için de doğru olduğunu, çünkü eşit şekilde uyarılan komşu retina reseptörlerinin karşılıklı olarak birbirini inhibe ettiğini gördük. Fakat görsel sahnede, karanlıktan aydınlığa ya da aydınlıktan karanlığa değişimin olduğu her sınırda, bu karşılıklı inhibisyon meydana gelmez ve uyarılma şiddeti *zıtlık derecesi* ile orantılıdır. Diğer bir deyişle, kontrast keskinliği büyüdükçe aydınlık ve karanlık alanlar arasındaki şiddet farkı arttıkça, uyarılma derecesi de artar.

Görme Korteksi Çizgi ve Kenarların Doğrultusunu da Saptar - "Basit" Hücreler. Görme korteksi yalnızca retinadaki görüntünün farklı alanlarındaki çizgi ve kenarları tespit etmekle kalmaz, aynı zamanda her çizgi ve kenarın yerle-



ŞEKİL 51-5

Koyu bir artı işaretinin retinadaki görüntüsüne yanıt olarak görme korteksinde meydana gelen uyarılma modeli.

şim yönünü de tespit eder, yani, düşey ya da yatay olduğunu veya eğim derecesini saptar. Bunun, kontrast bir kenarın bulunduğu yerde, bütün bir hücre sırası boyunca baskılama görüldüğü zaman, ikinci sıra nöronları uyaran karşılıklı baskılayıcı hücrelerin lineer dizilişinden kaynaklandığına inanılır. Böylece, bir çizginin bu tür bir yerleşimi için özgül sinir hücreleri uyarılır. Farklı bir doğrultuda yönelmiş bir çizgi farklı hücre grubunu uyarır. Bu sinir hücrelerine *basit hücreler* denir. Esas olarak primer görme korteksinin IV. tabakasında bulunurlar.

Görme Alanında Lateral ya da Düşey Olarak Yer Değiştiren Çizginin Yerleşiminin Saptanması-"Karmaşık" Hücreler. Sinyaller IV. tabakadan uzağa doğru ilerledikçe, bazı nöronlar hala aynı doğrultuda bulunan çizgiye yanıt vermeye başlarlar, ancak pozisyona özgül değildirler. Yani çizgi, görme alanında lateral ya da düşey olarak orta derecede mesafelerde yer değiştirebilir ve çizgi doğrultusunu koruyorsa, aynı birkaç nöron uyarılmaya devam edecektir. Bu hücreler "*karmaşık hücreler*" olarak adlandırılır.

Belirli Uzunluklardaki Çizgilerin, Açıların ya da Diğer Şekillerin Saptanması. Primer görsel kolonların dış tabakalarındaki bazı nöronların yanısıra, bazı sekonder görme alanlarındaki nöronlar sadece belli bir uzunluktaki çizgi ya da kenarlar ya da özgül açılı şekiller veya başka özellikleri olan görüntülerle uyarılırlar. Böylece, bu nöronlar görsel alanda daha da yüksek dereceden bilgiyi tanırlar. Böylece, görme korteksinin analitik yolu içinde ilerledikçe, her görsel sahnenin giderek daha fazla özelliği açığa çıkarılır.

Rengin Saptanması

Renk, çizgilerin saptanmasıyla hemen hemen aynı yolla, renk kontrastı yolu ile tanınır: Örneğin, kırmızı bir alan sıkça yeşil bir alana karşı ya da mavi bir alan kırmızı bir alana karşı veya yeşil bir alan sarı bir alana karşı kontrast hale getirilir. Tüm bu renkler, ayrıca görsel sahne içindeki beyaz bir alana karşı da kontrast hale getirilir. Aslında, "renk sabitliği" olarak adlandırılan olaydan, esas olarak beyaza karşı bu kontrast artırma işleminin sorumlu olduğuna inanılmaktadır; yani, aydınlatan ışığın rengi değiştiğinde, ışıkla beraber "beyaz"ın rengi değişir ve aydınlatan ışık, göze giren "kırmızı"nın rengini değiştirmiş dahi olsa, beyindeki uygun hesaplama kırmızıyı kırmızı olarak yorumlamayı sağlar.

Renk kontrast analizinin mekanizması, "zıt renkler" olarak adlandırılan kontrast renklerin birbirinden farklı sinir hücrelerini uyarması gerçeğine dayanır. Renk kontrastının başlangıç detaylarının basit hücreler tarafından saptandığı öngörülür, buna karşılık daha kompleks kontrastlar ise karmaşık ve çok karmaşık hücrelerce saptanır.

Primer Görme Korteksinin Devre Dışı Bırakılmasının Etkisi

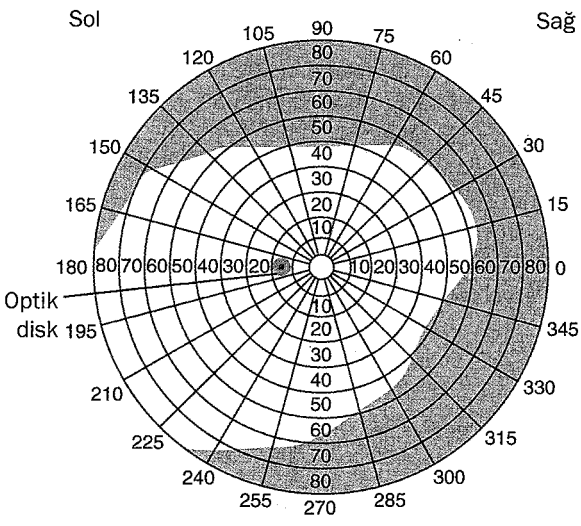
İnsanda primer görme korteksinin uzaklaştırılması, bilinçli görmenin kaybına yol açar. Bununla beraber, psikolojik çalışmalar, böyle kişilerin bazen ışık şiddetindeki değişimlere, görsel sahnedeki hareketlere ya da nadiren bazı kaba görsel şekillere hala bilinçaltı reaksiyon verebildiğini göstermiştir. Bu reaksiyonlar gözlerin döndürülmesini, başın çevrilmesini ve kaçınmayı içerir. Bu şekilde görmenin, optik traktustan genellikle superiyor kollikulusa ve daha eski görme sisteminin diğer bölümlerine geçen sinir yolları tarafından sağlandığına inanılmaktadır.

Görme Alanları; Perimetri

Görme alanı, bir göz tarafından belli bir anda görülen görüş alanıdır. Nazal tarafta görülen alan *nazal görme alanı*, lateral tarafta görülen alan ise *temporal görme alanı* olarak adlandırılır.

Retinanın belli bölümlerindeki körlüğü teşhis etmek için *perimetri* denilen işlemde herbir göz için görme alanı tespit edilir. Bu, kişinin bir gözü kapatılarak ve diğer gözünün tam önünde bulunan merkezi bir noktaya bakmasını sağlayarak gerçekleştirilir. Sonra, küçük bir ışık noktası ya da küçük bir cisim görme alanının tüm alanlarında öne ve arkaya hareket ettirilir ve kişi ışık noktasının veya cismin ne zaman görülebildiğini ya da görülemediğini belirtir. Böylece, sol göz için görme alanı Şekil 51-6'da görüldüğü şekilde işaretlenir. Şekilde gösterildiği gibi, tüm perimetri çizelgelerinde merkezi görme noktasının yaklaşık 15 derece lateralinde bulunan *optik disk* üzerinde basil ve konilerin eksikliğiyle oluşan bir *kör nokta* bulunur.

Görme Alanlarında Anormallikler. Zaman zaman, görme alanının bazı kısımlarında optik disk alanından başka kör noktalar da bulunur. Bu kör noktalar *skotom* olarak adlandırılır; sıkça glokom (göz küresi içinde çok fazla sıvı basıncı), retinadaki alerjik reaksiyonlar, ya da kurşun zehirlenmesi ve aşırı tütün kullanımı gibi toksik koşullar nedeniyle oluşan optik sinir hasarı ile meydana gelir.



ŞEKİL 51-6

Sol gözün görme alanını gösteren perimetri çizelgesi.

Perimetri ile teşhis edilebilen diğer bir durum ise *retinitis pigmentozadır*. Bu hastalıkta, retinanın bazı bölümleri dejenere olur ve dejenerasyona uğrayan alanlarda aşırı miktarda melanin pigmenti birikir. Retinitis pigmentoza genellikle, önce retinanın periferik görme alanında körlüğe yol açar ve sonra giderek merkezi bölgelere ilerler.

Optik Yoldaki Lezyonların Görme Alanlarına Etkisi. Bir *optik sinirin* tamamının tahrip olması etkilenen gözün körlüğüne yol açar.

Optik kiyazmanın hasarı, uyarıların, her iki retinanın nazal yarılarından karşı taraf optik traktusuna geçmesine engel olur. Bu nedenle, retinaların nazal yarıları kördür, yani *görme alanının retinadaki resmi ters döndüğü için* bu durum kişinin temporal alanlarının kör olması demektir; bu duruma *bitemporal hemianopsi* adı verilir. Böyle lezyonlar sıklıkla, optik kiyazmanın altında, sella tursikadan yukarı doğru bası yapan hipofiz bezi tümörleri sonucunda meydana gelirler.

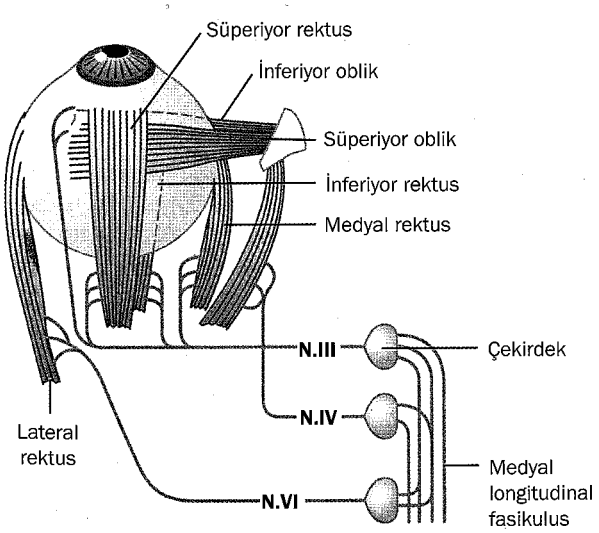
Optik traktusun kesintiye uğraması, herbir retinanın lezyonla aynı tarafta olan ilgili yarılarını denerve eder ve sonuç olarak, her iki göz de başın karşı tarafındaki cisimleri göremez. Bu durum *homonim hemianopsi* olarak bilinir.

Göz Hareketleri ve Kontrolleri

Gözlerin tüm yeteneklerinin tamamen kullanılabilmesi için; gözlerden gelen görme sinyallerinin yorumlanmasıyla ilgili sistem kadar, gözlerin görülen cisme yöneltilmesini sağlayan serebral kontrol sistemi de önemlidir.

Göz Hareketlerinin Kas Kontrolü. Göz hareketleri, Şekil 51-7'de görülen üç kas çifti ile kontrol edilir:

(1) *medyal* ve *lateral rektuslar*, (2) *süperiyor* ve *inferiyor rektuslar* ve (3) *süperiyor* ve *inferiyor oblikler*. Medyal ve lateral rektuslar gözleri bir taraftan diğer tarafa hareket ettirecek şekilde kasılırlar. Süperiyor ve inferiyor rektuslar, gözleri yukarı ve aşağı hareket ettirecek şekilde kasılırlar. Oblik kaslar temel olarak, görme alanlarını dik pozisyonda koruyacak şekilde, göz kürelerini döndürmek üzere işlev görürler.



ŞEKİL 51-7

Ekstraoküler göz kasları ve inervasyonları.

Göz Hareketlerini Kontrol İçin Nöral Yollar. Şekil 51-7 aynı zamanda, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranyal sinirlerin beyin sapı çekirdeklerini ve perifer sinirlerin göz kaslarıyla olan bağlantılarını göstermektedir. *Medyal longitudinal fasikulus* olarak adlandırılan sinir yollarıyla beyin sapı nükleusları arasındaki ara bağlantılar da görülmektedir. Her iki göze giden üç kas grubunun her biri *zıt olarak* inerve edilir, böylece kas çiftine ait bir kas gevşerken diğeri kasılır.

Şekil 51-8, sinyallerin oksipitotektal ve oksipitokolliküler traktuslar aracılığı ile oksipital görme alanlarından beyin sapının pretektal ve süperiyor kollikulus alanlarına yayılımını göstererek, okülomotor aygıtın kortikal kontrolünü göstermektedir. Okülomotor kontrol sinyalleri, pretektal ve süperiyor kollikulus alanlarından sonra okülomotor sinirlerin çekirdeklerine geçer. Güçlü sinyaller ayrıca, beyin sapındaki denge kontrol merkezlerinden okülomotor sisteme iletilir (vestibüler çekirdeklerden medyal longitudinal fasikulus yoluyla).

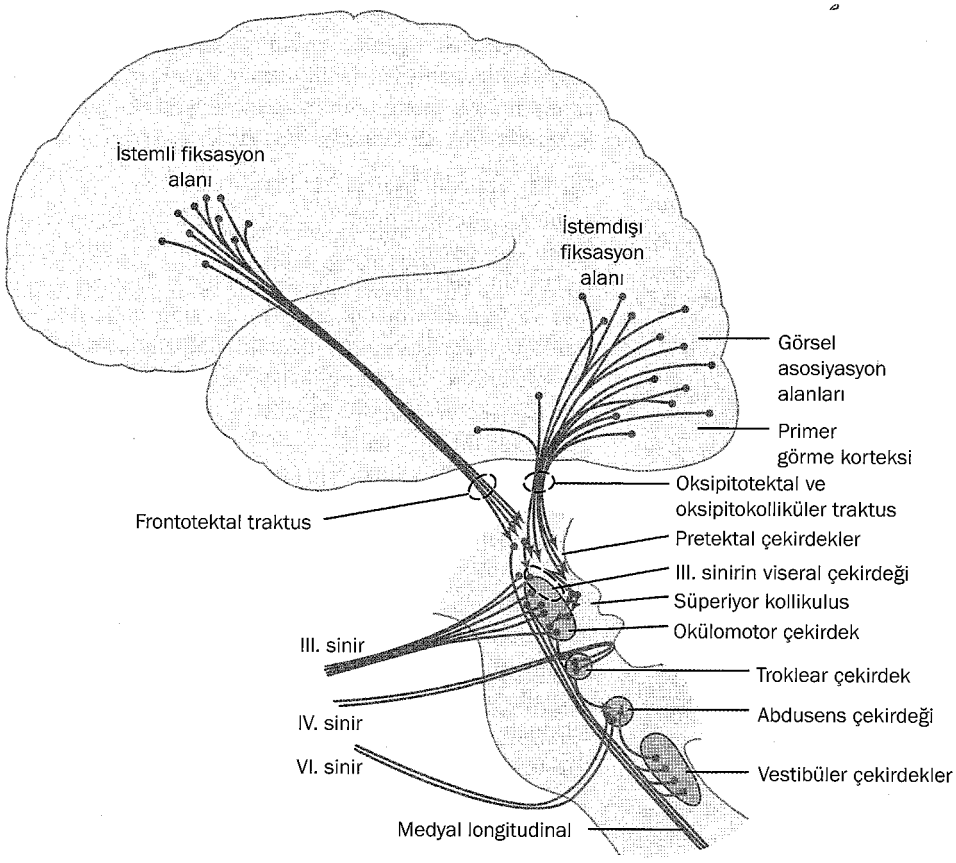
Gözlerin Fiksasyon Hareketleri

Göz hareketlerinin belki de en önemlisi, gözlerin, görme alanının farklı bölgeleri üzerine "fikse" edilmesidir. Fiksasyon hareketleri iki sinirsel mekanizma tarafından kontrol edilir. Bunlardan ilki, kişinin gözlerini istemli olarak hareket ettirerek, bakışını fikse etmek istediği cismi bulmasını sağlamasıdır; bu, *istemli fiksasyon mekanizması* olarak adlandırılır. İkincisi ise, cisim bir kez bulunduktan sonra gözlerin sağlam bir şekilde cismin üzerinde tutulmasını sağlayan istem dışı bir mekanizmadır; bu ise, *istem dışı fiksasyon mekanizması* olarak adlandırılır.

İstemli fiksasyon hareketleri, Şekil 51-8'de gösterildiği gibi, frontal lobların premotor kortikal bölgelerinde bilateral olarak yerleşmiş bulunan bir kortikal alan tarafından kontrol edilir. Bu alanların iki taraflı işlev bozukluğu ya da hasarı, kişinin gözlerini bir fiksasyon noktasından "ayırmasını" ve sonra başka bir fiksasyon noktasına çevirmesini zorlaştırır ya da neredeyse imkansız hale getirir. Kişi için çoğunlukla gözlerini kırpmak ya da bir elini kısa bir süre için gözlerinin üzerine koymak zorunludur, ancak bundan sonra gözlerini oynatabilir.

Öte yandan, dikkat edilecek cisim bir kez bulunduktan sonra gözlerin o cisim üzerine "kilitlenmesini" sağlayan fiksasyon mekanizması, primer görme alanlarının önünde bulunan *oksipital korteksin sekonder görme alanları* tarafından kontrol edilir. Bu alan bir hayvanda iki taraflı tahrip edildiğinde, hayvan, gözlerini verilen bir fiksasyon noktasına yönelmiş tutmakta zorluk çeker ya da bunu hiç yapamaz.

Özetlersek, posteriyor "istemsiz" kortikal göz alanları, gözleri görme alanının verilen bir noktası üzerine



ŞEKİL 51-8

Gözlerin birlikte hareketlerinin kontrolü için sinirsel yollar.

otomatik olarak "kilitler" ve böylece görüntünün retinalar boyunca hareketini önler. Bu görsel fiksasyondan kurtulmak için, frontal alanlarda yerleşmiş "istemli" göz alanlarından, istemli uyarıların iletilmesi zorunludur.

İstem-Dışı Fiksasyon Kilitleme Mekanizması-Süperiyor Kollikulusların Rolü. Önceki bölümde tartışılan istem dışı fiksasyon kilitleme tipi, dikkat edilen nesnenin, retinanın foveadaki parçasını terk etmesini önleyen bir negatif geribildirim mekanizmasının sonucudur. Gözlerin normalde bile sürekli, fakat pek farkedilmeyen üç tip hareketi vardır: (1) Göz kaslarındaki motor ünitelerin ardışık kasılmaları ile ortaya çıkan, saniyede 30 ila 80 döngülük hıza sahip *sürekli bir tremor*, (2) göz kürelerinin bir yönde veya diğer yönde *yavaş kayması* ve (3) istem dışı fiksasyon mekanizması tarafından kontrol edilen *ani sıçrama hareketleri*.

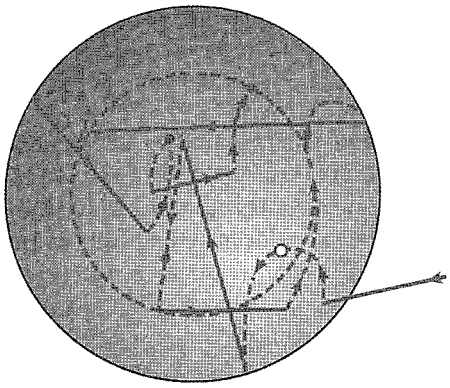
Bir ışık noktası retinanın fovea bölgesinde sabitleştirildiği zaman tremor hareketleri, noktanın koniler boyunca hızlı bir şekilde öne arkaya hareketine yol açar ve kayma hareketleri noktanın koniler üzerinde yavaşça kaymasına neden olur. Işık noktasının foveanın kenarına kadar her kayışında, ani bir refleks reaksiyonu meydana gelir, uca kayan noktayı tekrar foveanın merkezine getirecek bir sıçrama hareketi ortaya çıkar. Böylece, otomatik bir yanıt, görüntüyü tekrar foveanın merkezi bölümüne hareket ettirir.

Bu kayma ve sıçrama hareketleri Şekil 51-9'da gösterilmektedir; kesikli çizgiler ile retina boyunca yavaş kayma hareketleri ve kesintisiz çizgiler ile sıçrama hareketleri gösterilmektedir. Bu istem dışı fiksasyon yeteneği çoğunlukla süperiyor kollikuluslar tahrip olduğunda kaybedilir.

Gözlerin Zıplama Hareketi-Ardışık Noktalara Fiksasyonun Mekanizması. Arabada seyahat eden bir kişide olduğu gibi, görsel sahne sürekli olarak gözlerden daha önce hareket ediyorsa, gözler, görme alanında bir noktadan başka bir noktaya fikse olur ve saniyede iki ila üç zıplamalık bir hızla bir noktadan diğerine zıplama hareketleri yapar. Bu zıplamalar *sakkadlar* olarak adlandırılır ve hareketlere *optikokinetik hareketler* denir.

Zıplamalar öyle çabuk meydana gelir ki, harcanan zaman, gözleri hareket ettirmede harcanan toplam zamanın yüzde 10'undan fazlasını tutmaz, zamanın yüzde 90'ı fiksasyona ayrılır. Aynı zamanda, beyin zıplamalar arasında görsel resmi baskılar, böylece, kişi noktadan noktaya hareketlerin bilincinde olmaz.

Okuma Esnasında Zıplama Hareketleri. Okuma işlemi sırasında kişi genel olarak, her bir satır için çok sayıda zıplama hareketi yapar. Bu durumda, görsel sahne gözlerden önce hareket etmez, fakat gözler önemli bilgiyi elde etmek üzere, görsel sahne üzerinde çok sayıda ar-



ŞEKİL 51-9

Bir ışık noktasının fovea üzerindeki hareketleri; nokta, foveanın kenarına kaydığında "fırlama" hareketleri ile tekrar foveanın merkezine doğru getirilir (Kesikli çizgiler yavaş kayma hareketlerini göstermektedir). (Whitteridge D'den modifiye edilmiştir: Central control of the eye movements. Field J, Magoun HW, Hall WE (eds): Handbook of Physiology. vol 2, sec 1. Washington DC, American Physiological Society 1960).

dışık sıçramalar yoluyla hareket etmeye eğitilmiştir. Benzer sıçramalar, kişi bir tabloyu incelediği zaman da meydana gelir, ancak bu durumda sıçramalar yukarı, yanlara, aşağı ve açılı doğrultularda resmin dikkat edilen bir noktasından bir diğerine, oradan bir başkasına doğru olur.

Hareketli Nesnelere Fiksasyon - "İzleme Hareketi". Gözler hareket eden bir nesne üzerinde de fikse edilebilir, buna *izleme hareketi* denir. Çok gelişmiş korteks kaynaklı bir mekanizma bir cismin hareket güzergahını otomatik olarak tespit eder ve sonra gözler için hızla benzer bir güzergah geliştirir. Örneğin, bir cisim saniyede birkaç kez dalga şeklinde aşağı ve yukarı hareket ediyorsa, gözler başlangıçta onun üzerine fikse edilemez. Ancak bir saniye kadar sonra, gözler kabaca nesnenin hareket modelinin yaklaşık aynı dalga modelinde sıçramaya başlar. Ardından, birkaç saniye daha sonra, gözler giderek daha yumuşak hareketler geliştirir ve sonuç olarak dalga hareketini neredeyse aynen izler. Bu, görme sisteminin, göz hareketlerinin kontrolünde yüksek derecede otomatik bilinçaltı hesaplama yeteneğini gösterir.

Süperiyor Kollikuluslar Temel Olarak Gözleri ve Başı Görsel Bir Uyarılmanın Olduğu Tarafa Çevirmeden Sorumludur

Görsel korteks tahrip edildikten sonra dahi, görme alanının lateral bölgesindeki ani bir görsel uyarılma sıkça gözlerin hemen o yöne çevrilmesine yol açar. Süperiyor kollikuluslar da tahrip olmuşsa bu olay meydana gelmez. Bu işlevi yerine getirmek için, farklı retina noktaları, primer görme korteksinde olduğu gibi, süperiyor kollikuluslarda da topolojik olarak temsil edilir. Ancak hassasiyeti daha azdır. Bu kadarıyla bile, bir periferik retina alanındaki bir ışık flaşının ana doğrultusu kollikuluslarca haritalanır ve sekonder sinyaller gözleri çevirmek üzere okülomotor çekirdeklere iletilir. Gözlerin bu doğrultusal hareketlerine yardım etmek için, süperiyor kollikuluslar vücuttan gelen somatik duyuların ve kulaklardan gelen akustik sinyallerin topolojik haritalarına da sahiptir.

Gözlerden kollikuluslara giden ve bu hızlı dönme hareketlerinden sorumlu optik sinir lifleri, hızlı ileten Y liflerinin dallarıdır; bir dal görme korteksine ve diğer dal süperiyor kollikuluslara gider. (Süperiyor kollikuluslar ve beyin sapının diğer bölgeleri W tipi sinir liflerinde iletilen görme sinyalleri ile güçlü bir şekilde desteklenirler. Bunlar en eski görme yolunu oluşturur, ancak işlevleri açık değildir.)

Görsel uyarıya doğru gözlerin çevrilmesine ek olarak, tüm başın hatta tüm gövdenin uyaran yönüne doğru çevrilmesini sağlamak üzere, sinyaller süperiyor kollikuluslardan *medyal longitudinal fasikulus* aracılığıyla beyin sapının diğer seviyelerine bağlanır. Güçlü sesler ya da vücudun bir tarafında inme gibi görsel olmayan diğer uyaranlar da süperiyor kollikuluslar sağlam olmak koşuluyla, gözlerin, başın ve vücudun benzer dönüşlerine yol açar. Bu yüzden, süperiyor kollikuluslar görsel, işitsel ya da somatik dış uyaranlara karşı, gözlerin, başın ve vücudun yönlendirilmesinde genel bir rol oynarlar.

İki Gözden Gelen Görsel Resimlerin Birleştirilmesi

Görsel algılamaların daha anlamlı yapılması için, iki gözdeki görsel resimler normal olarak iki retinanın "karşılıklı noktaları" üzerinde birbirleriyle *birleşirler*. Görme korteksi birleşmede önemli bir rol oynar. Bu bölümde daha önce, iki retinanın birbirine karşılık gelen noktalarının, görsel sinyallerini lateral geniküat cismin farklı nöron tabakalarına ilettiği ve sonra bu sinyallerin görme korteksindeki paralel nöronlara ulaştırıldığı vurgulanmıştı. Kortikal nöronlar arasında etkileşimler meydana gelir; bu etkileşimler, iki görsel resim tam "uyum içinde" olmadığı zaman yani, tam olarak birleşmediğinde, özel nöronlarda *interferans uyarılmasına* yol açar. Bu uyarılma, birleşmenin tekrar sağlanabilmesi için olasılıkla okülomotor aygıta iletilen sinyalin gözlerin konverjans veya diverjans ya da rotasyonuna yol açmasını sağlar. Retinanın karşılıklı gelen noktaları birbiri ile hassas bir şekilde uyumlu hale getirilince, görme korteksindeki özel "interferans" hücrelerinin uyarılması kaybolur.

Görsel Nesnelerin Mesafelerini Değerlendiren Stereopsinin Sinirsel Mekanizması

İki gözün birbirinden 5 cm'den daha uzak olması nedeniyle iki retina üzerindeki görüntünün tamamen aynı olmadığı 49. Bölüm'de vurgulanmıştı. Yani, sağ göz nesnenin sağ tarafının biraz daha fazlasını ve sol göz sol tarafın biraz daha fazlasını görür ve nesne yaklaştıkça farklılık artar. Bu yüzden, iki göz birbiriyle tamamen birleşse dahi, iki görsel resmin tüm karşılık gelen noktalarının aynı anda uyumlu hale getirilmeleri yine de

mümkün değildir. Dahası, cisim gözlere yaklaştıkça uyum derecesi azalır. Bu uyumsuzluğun derecesi, yaklaşık 60 metre uzaklıktaki görsel cisimlerin uzaklıklarının tespiti için önemli bir mekanizma olan *stereopsinin* sinirsel mekanizmasını sağlar.

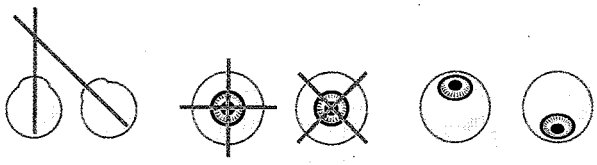
Stereopsinin nörondaki hücresel mekanizması, retinalardan görme korteksine giden bazı lif yollarının, merkezi yolun iki tarafında 1 ila 2 derece ayrılması gerçeğine dayanır. Böylece, iki gözden gelen bazı optik yollar 2 metre uzaktaki cisimler için tam uyumlu iken, başka grup yollar 25 metre uzaktaki cisimler için uyum sağlar. Bu şekilde, mesafe, hangi grup yolların başka hangi grup yolla etkileşimde olduğu ile belirlenir. Bu olay *derinlik algılaması* olarak adlandırılır ve stereopsinin diğer bir ismidir.

Şaşılık (Strabismus)

Şaşılık olarak da adlandırılan strabismus, gözlerin, bir ya da daha fazla görsel koordinatta (yatay, dikey ya da rotasyonel) birleşme eksikliği anlamına gelir. Şaşılığın temel tipleri Şekil 51-10'da görülmektedir: (1) *yatay şaşılık*, (2) *torsiyonel şaşılık* ve (3) *dikey şaşılık*. Şaşılığın iki ya da üç tipinin karışımları sıkça meydana gelir.

Şaşılığa, sıkça, görme sisteminin birleşme mekanizmasının anormal bir "ayarı" neden olur. Yani, bebeğin iki gözünü aynı nesne üzerine fikse etmek üzere yaptığı ilk gayretlerinde, gözlerden biri yeterli şekilde fikse olurken diğeri fikse olamaz ya da ikisi de yeterli şekilde fikse olabilir, ancak bu eşzamanlı değildir. Kısa zaman içinde, sinirsel kontrol yollarında, gözlerin birleşik hareket modelleri anormal şekilde "ayarlanmış" olur, öyle ki gözler hiçbir zaman birleşemezler.

Baskılanmış Bir Gözden Gelen Görsel Resmin Baskılanması. Şaşılığı olan hastaların pek azında, gözler dikkat edilen nesne üzerine sırayla fiksasyon yaparlar. Diğer hastalarda ise, bir göz daima tek başına kullanılırken, diğer göz baskılanmıştır ve hassas görme için hiçbir zaman kullanılmaz. Baskılanmış gözün görme keskinliği pek az gelişir, bazen 20/400 veya daha düşük kalır. Baskın göz sonradan kör olursa, baskılanmış gözün görmesi erişkinde hafifçe gelişirken, küçük çocuklarda çok daha fazla gelişir. Bu durum, görme keskinliğinin, gözlerden gelen merkezi sinaptik bağlantıların uygun gelişimine bağlı olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, normal olarak baskılanmış gözden sinyaller alan kortikal alanlardaki nöron bağlantılarının sayısı anatomik olarak bile azalır.



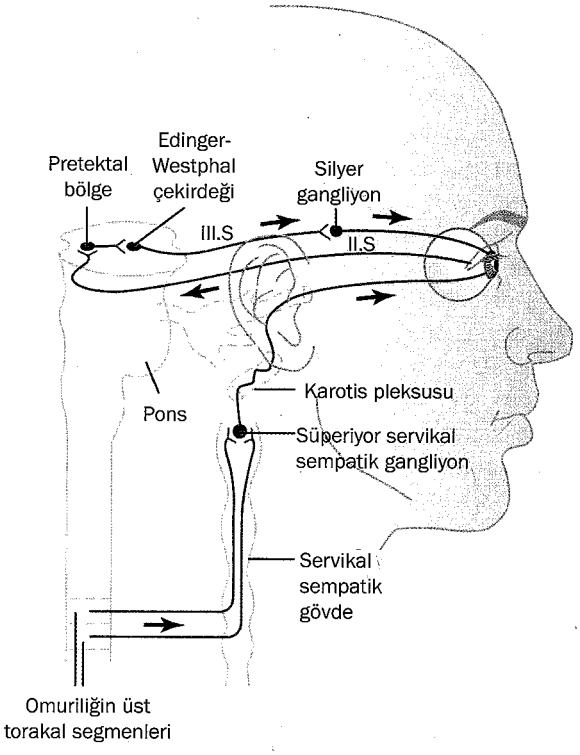
ŞEKİL 51-10

Şaşılığın temel tipleri.

Göz Uyumunun ve Pupilla Açıklığının Otonom Kontrolü

Gözlere Giden Otonom Sinirler. Göz, Şekil 51-11'de görüldüğü gibi hem parasempatik hem de sempatik sinir lifleri ile inerve olur. Parasempatik pregangliyoner lifler *Edinger-Westphal çekirdeğinden* (üçüncü kraniyal sinirin viseral çekirdek kısmı) kalkar ve sonra *üçüncü sinir* içinde gözün hemen arkasında bulunan *silyer gangliyona* geçer. Burada, pregangliyoner lifler, postgangliyoner parasempatik nöronlarla sinaps yaparak, *silyer sinirler yoluyla* göz küresine lifler gönderir. Bu sinirler (1) göz merceğinin odaklanmasını kontrol eden silyer kası ve (2) pupillayı daraltan iris sfinkterini uyarır.

Gözün sempatik inervasyonu, omuriliğin birinci torakal segmentinin *intermedyolateral boynuz hücrelerinden* kaynaklanır. Sempatik lifler buradan sempatik zincire girer ve yukarıya doğru *süperiyor servikal gangliyona* geçer, orada postgangliyoner nöronlarla sinaps yapar. Buralardan çıkan postgangliyonik sempatik lifler karotis arteri ve ardından daha küçük arterlerin yüzeyleri boyunca göze ulaşıncaya kadar yayılırlar. Orada, sempatik lifler, Horner sendromu ile ilgili olarak biraz-



ŞEKİL 51-11

Işık refleksinin refleks yayının da gösterildiği, gözün otonomik inervasyonu. (Ranson SW ve Clark SL'den modifiye edilmiştir. Anatomy of the Nervous System: Its development and function, 10th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 1959).

dan tartışılacak olan, irisin radyal liflerini (bu lifler pupillayı açarlar) ve göz çevresindeki çok sayıda ekstraoküler kası inerve eder.

Uyumun Kontrolü (Gözlerin Odaklanması)

Uyum mekanizması, yani, gözün mercek sistemini odaklayan mekanizma, yüksek derecede bir görme keskinliği için şarttır. Uyum, göz silyer kasının kasılma ya da gevşemesi ile ortaya çıkar. Bölüm 49'da açıklandığı gibi, kasılma mercek sisteminin kırma gücünü artırır ve gevşeme kırma gücünü azaltır. Şimdi cevaplanması gereken soru şudur: Kişi, gözlerini odaklanmış bir şekilde korumak için uyumu her zaman nasıl ayarlıyor?

Merceğin uyumu, merceğin odaklama gücünü en yüksek derecede görme keskinliği için otomatik olarak ayarlayan bir negatif geribildirim mekanizması ile düzenlenir. Gözler uzaktaki bir nesneye fikse edilmişken aniden yakındaki bir nesneye fiksasyon gerektiğinde, mercek en yüksek görme keskinliği için 1 saniyeden daha kısa bir sürede uyum yapar. Gözlerin çabuk ve keskin odaklanmasını sağlayan hassas kontrol mekanizması tam anlaşılmamıştır ama, bilinenlerden bazıları aşağıdadır.

İlk olarak, gözler aniden fiksasyon noktasının mesafesini değiştirince, mercek kırıcılığını uygun yönde değiştirerek yeni bir odak oluşturur. İkinci olarak, merceğin gücünü doğru yönde değiştirmesi için yardımcı olabilecek ipuçları şunlardır:

1. *Renk sapması* (*Kromatik aberasyon*) önemli görünmektedir. Yani, kırmızı ışık ışınları mavi ışık ışınlarının hafifçe arkasında odaklanır, çünkü mercek mavi ışınları kırmızıdan daha çok kırar. Gözler, bu iki tip ışından hangisinin daha iyi odaklandığını tespit edebildiğinden bu ipucu uyum mekanizmasına merceği daha güçlü ya da daha zayıf hale getirmek yönünde bilgi verir.
2. Gözler yakın bir nesneye fikse olduklarında birbirlerine doğru konverjans yaparlar. *Konverjans* için kullanılan sinirsel mekanizma, aynı anda gözün *merceğini güçlendirmek üzere bir sinyale yol açar.*
3. *Fovea retinanın diğer bölümlerinden daha derin bir çöküntü içinde uzandığı için fovea çukurundaki odağın berraklığı, kenarlardaki odağın berraklığından farklıdır.* Bunun da, merceğin gücünün hangi yönde değiştirilmesi gerektiği ile ilgili ipuçlarını verdiği düşünülmektedir.
4. *Merceğin uyum derecesinin* sürekli olarak saniyede ikiye yakın frekansta *hafif bir osilasyon* yaptığı bulunmuştur. Osilasyon sırasında merceğin gücü uygun yönde değiştiğinde görsel resim daha berrak, yanlış yönde değiştiğinde ise daha bulanık hale gelir. Bu ise uygun odaklamanın sağlanması için, merceğin gücünün hangi yönde değiştirilmesi gerektiği hakkında çabuk bir ipucu verebilir.

Uyumu kontrol eden beyindeki korteks alanları, gözlerin fiksasyon hareketlerini kontrol eden alanlara oldukça paralel olup, Brodmann'ın 18. ve 19. kortikal alanlarındaki görme sinyallerinin analiziyle ve motor sinyallerin beyin sapındaki pretektal alan aracılığıyla, silyer kasa ve sonra Edinger-Westphal çekirdeğine ve en sonunda parasempatik sinir lifleri yoluyla gözlere giderek akomodasyonu kontrol eder.

Pupilla Çapının Kontrolü

Parasempatik sinirlerin uyarılması pupillanın sfinkter kasını da uyarır ve pupilla açıklığı azalır; buna *miyozis* adı verilir. Öte yandan, sempatik sinirlerin uyarılması irisin radyal liflerini uyarır ve pupillanın genişlemesine yol açar, buna *midriyazis* adı verilir.

Pupillanın Işık Refleksi. Işık gözlere düşürülünce pupillalar kasılır, bu reaksiyona *pupillanın ışık refleksi* adı verilir. Bu refleks için sinir yolu, Şekil 51-11'de üstteki iki siyah yol ile gösterilmiştir. Işık retinaya düştüğünde, oluşan uyarıların az bir kısmı optik sinirler yoluyla pretektal çekirdeklere geçer. Buradan kalkan uyarılar ikinci olarak *Edinger-Westphal çekirdeğine* ve en son olarak, geriye *parasempatik sinirler* yoluyla irisin sfinkterini daraltmak üzere geçer. Aksine, karanlıkta refleks inhibe olur ve pupilla dilate olur.

Işık refleksinin işlevi, 50. Bölüm'de açıklandığı şekilde, değişen ışık koşullarına gözün çok çabuk biçimde adapte olmasına yardım etmektir. Pupilla çapının sınırları, dar olduğunda yaklaşık 1,5 milimetre, geniş olduğunda ise 8 milimetre kadardır. Bu yüzden, retinada ışığın parlaklığı, pupilla çapının karesiyle orantılı arttığı için pupilla refleksinden etkilenebilen aydınlık ve karanlığa uyumun aralığı yaklaşık 30'dan 1'e kadardır; yani bu durum göze giren ışıkta 30 kata varan miktarda değişikliğe yol açar.

Merkezi Sinir Sistemi Hastalığında Pupilla Refleksleri ya da Reaksiyonları. Bazı merkezi sinir sistemi hastalıkları görsel sinyallerin retinadan Edinger-Westphal çekirdeğine iletilmesini bloke eder. Böyle bloklar, sıklıkla *merkezi sinir sistemi sifilizi, alkolizm, ensefalit* vb. gibi hastalıkların sonucu olarak meydana gelir. Blok, optik sinirlerdeki küçük aferent liflerin tahribi ile de meydana gelebildiği gibi, genellikle beyin sapının pretektal bölgesinde oluşur.

Pretektal alandan Edinger-Westphal çekirdeğine giden yoldaki nihai sinir lifleri baskılayıcı tiptedir. Bu yüzden, baskılayıcı etkileri kaybolduğunda, çekirdek kronik olarak aktif hale gelerek, pupillaların ışığa yanıt vermemelerine ek olarak, çoğunlukla daralmış olarak kalmalarına neden olur.

Ancak pupillalar, Edinger-Westphal çekirdeği başka yol tarafından uyarılırsa, bir miktar daha daralabilir. Örneğin, gözler yakın bir nesneye fikse olduğunda, merceklerin uyumuna ve iki gözün konverjansına yol açan sinyaller aynı zamanda pupillanın hafif derecede

daralmasına da yol açarlar. Buna *pupillanın uyuma reaksiyonu* adı verilir. Işığa cevap vermeyen ancak uyuma cevap veren ve aynı zamanda çok küçük olan böyle bir pupilla (*Argyll Robertson pupillası*) merkezi sinir sistemi hastalıklarında önemli bir tanı belirtisidir (çok sık olarak sifiliz).

Horner Sendromu. Göze giden sempatik sinirler bazen kesintiye uğrarlar. Bu kesinti sıkça servikal sempatik zincirde meydana gelir. Bu durum *Horner Sendromu* ile sonuçlanır ve şu etkiler ortaya çıkar: İlk olarak, pupillanın genişletici kasına giden sempatik lifler kesintiye uğradığı için pupilla sürekli olarak diğer gözün pupillasından daha küçük bir çapta daralmış kalır. İkinci olarak, üst göz kapağı düşer, çünkü bu göz kapağı normalde uyanık olunan saatlerde kısmen kapak içine gömülü olan düz kasın kasılması ile açık tutulur ve bu düz kas sempatik sistem tarafından inerve edilir. Bu yüzden, sempatiklerin hasarı, üst göz kapağının normaldeki açıklığına yakın genişlikte açılmasını imkansız hale getirir. Üçüncü olarak, yüzün ve başın ilgili tarafındaki kan damarları sürekli olarak dilate olurlar. Dördüncü olarak, yüzün ve başın Horner Sendromu tarafından etkilenen tarafında terleme (sempatik sinir sinyallerine bağımlı olduğu için) meydana gelemez.

Kaynaklar

Backharis W, Kliegl R, Werner JS: Color Vision. Berlin: Walter de Gruyter, 1998.

Becker W, Reubel H, Mergner T: Current Oculomotor Research. New York: Plenum Press, 1999.

Burr D: Eye movements: keeping vision stable. Curr Biol 14:R195, 2004.

Buttner-Ennever JA, Eberhorn A, Horn AK: Motor and sensory innervation of extraocular eye muscles. Ann N Y Acad Sci 1004:40, 2003.

Chalupa LM, Gunhan E: Development of on and off retinal pathways and retinogeniculate projections. Prog Retin Eye Res 23:31, 2004.

Crawford JD, Martinez-Trujillo JC, Klier EM: Neural control of three-dimensional eye and head movements. Curr Opin Neurobiol 13:655, 2003.

Dacey DM: Parallel pathways for spectral coding in primate retina. Annu Rev Neurosci 23:743, 2000.

Demer JL: The orbital pulley system: a revolution in concepts of orbital anatomy. Ann N Y Acad Sci 956:17, 2002.

Derrington AM, Webb BS: Visual system: how is the retina wired up to the cortex? Curr Biol 14:R14, 2004.

Ferster D, Miller KD: Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex.Annu Rev Neurosci 23:441, 2000.

Hendee WA,Wells PNT: The Perception of Visual Information. New York: Springer, 1997.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev 80:953, 2000.

Kastner S, Ungerleider LG: Mechanisms of visual attention in the human cortex. Annu Rev Neurosci 23:315, 2000.

Krauzlis RJ: Recasting the smooth pursuit eye movement system. J Neurophysiol 91:591, 2004.

Leigh RJ, Lee DS: The Neurology of Eye Movements. New York: Oxford University Press, 1999.

Mante V, Carandini M: Visual cortex: seeing motion. Curr Biol 13: R906, 2003.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception. Nat Rev Neurosci 5:229, 2004.

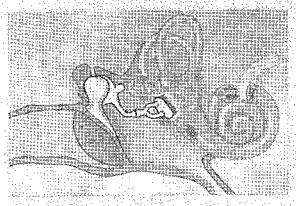
Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat Rev Neurosci 5:218, 2004.

Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM: Eye movement control by the cerebral cortex. Curr Opin Neurol 17:17, 2004.

Treue S: Visual attention: the where, what, how and why of saliency. Curr Opin Neurobiol 13:428, 2003.

Van Wezel RJ, van der Smagt MJ: Motion processing: how low can you go? Curr Biol 13:R840, 2003.

İşitme Duyusu



Bu bölümde, kulağın ses dalgalarını almak, bu dalgaların frekansları arasında ayırım yapmak ve duysal bilgileri, anlamlarının çözümleneceği merkezi sinir sistemine aktarmak için kullandığı mekanizmalar anlatılacaktır.

Kulak Zarı ve Kemikçik Sistemi

Sesin Timpan Zarından Kohleaya İletilmesi

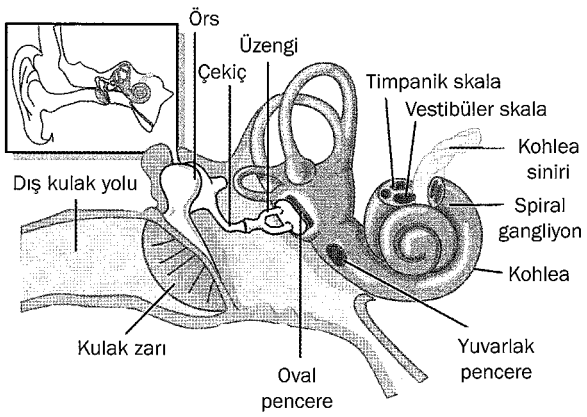
Timpan zarı (çoğu kez *kulak zarı* olarak adlandırılır) ve sesi timpan zarından alıp orta kulak içinden geçirerek *kohlea'ya* (iç kulak) aktaran *kemikçikler* Şekil 52-1'de gösterilmektedir. Timpan zarına *çekiç'in (malleus) sap* kısmı tutturulmuştur. Çekiç ise *örs'e (inkus)*, çekiç hareket ettiğinde örsün de bununla birlikte hareket etmesini sağlayacak şekilde ince bağlarla bağlanmıştır. Örsün diğer ucu ise *üzengi'nin (stapes)* tepesi ile eklem yaparken üzenginin taban bölümü *oval pencere'nin* girişindeki kohleanın *zarsı labirenti* üzerine oturmuştur.

Çekiç kolunun serbest ucu timpan zarının merkezine bağlanmıştır, bu bağlantı noktası, timpan zarını sürekli gergin halde tutmak üzere *tensor timpani kası* tarafından devamlı çekilmektedir. Bu, timpan zarın herhangi bir bölümündeki titreşimin kemikçiklere aktarılmasını sağlar, zar gergin olmasaydı bu gerçekleşmeyecekti.

Orta kulak kemikçikleri ligamentlerle asılı halde tutularak, çekiç ve örsün beraberce tek bir basit kaldıraç oluşturması ve bu kaldıracın dayanak noktasının yaklaşık olarak timpan zarının sınırına isabet etmesi sağlanır.

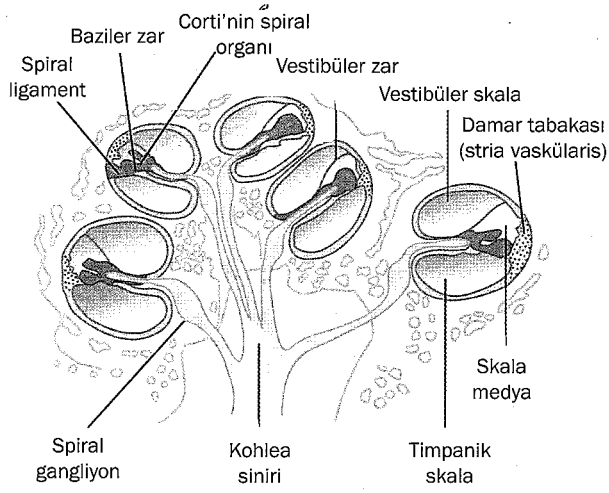
Örs ve üzenginin yaptığı eklem, timpan zarı içeri doğru hareket ettiğinde üzenginin oval pencereyi ve oval pencerenin diğer tarafındaki kohlea sıvısını ileri doğru itmesine, çekicin dışa doğru hareket etmesi halinde ise bu sıvının geri çekilmesine neden olur.

Kemikçik Sisteminin Sağladığı "Empedans Eşleştirilmesi". Bir ses dalgasının üzenginin tabanında meydana getirdiği hareketin genliği bu dalganın çekicin sapında meydana getirdiği hareketin genliğinin sadece dörtte üçüdür. Dolayısı ile kemikçik kaldıraç sistemi genelde sanıldığı gibi üzenginin hareket mesafesinde bir artış meydana getirmez. Bu sistem bunun yerine gerçekte bu mesafeyi azaltmakta ama hareketin *kuvvetini* yaklaşık 1,3 kat arttırmaktadır. Ek olarak, timpan zarının yüzey alanı 55 milimetre kare kadarken üzenginin yüzey alanı ortalama 3,2 milimetre karedir. Bu 17 kat fark çarpı kaldıraç sisteminin 1,3 katlık oranı kohleadaki sıvıya çarpan dalganın *toplam kuvveti*'nin timpanik zara çarpan kuvvetin 22 katına ulaşmasına neden olur. Sıvıların havadan daha büyük bir eylemsizliğe (ataletsizliğe) sahip olmasından ötürü sıvıda titreşim oluşturmak için daha büyük bir kuvvete gereksinim olduğu kolaylıkla anlaşılır. Dolayısı ile timpan zarı ve kemikçik sistemi, havadaki ses dalgaları ile kohlea sıvısındaki ses titreşimleri arasında bir *empedans eşleştirmesi* sağlar. Gerçekte empedans eşleştirmesi, 300-3000 döngü/saniye'lik ses frekansları arasında %50-75 düzeyinde bir mükemmellik gösterir, bu da gelen ses dalgalarındaki enerjinin büyük kısmının kullanılabilmesine olanak sağlar.



ŞEKİL 52-1

Timpan zar, orta kulağın kemikçik sistemi ve iç kulak.



ŞEKİL 52-2

Kohlea (Gray H, Goss CM [eds]: Gray's Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948.)

Kemikçik sistemi ile kulak zarının bulunmaması halinde ses dalgaları yine de orta kulağı hava yolu ile aşıp oval pencere hizasından kohleaya girebilir. Bununla beraber, işitmedeki duyarlılık kemikçik iletimine göre 15-20 desibel azalır bu da orta düzeyde işitilen bir sesin zorlukla algılanabilen bir ses düzeyine düşmesine yol açar.

Tensor Timpani ve Stapedius Kaslarının Kasılmaları ile Sesin Zayıflatılması. Yüksek sesler kemikçik sistemi üzerinden aktarılır ve buradan merkezi sinir sistemine iletilirken sadece 40-80 milisaniyelik bir latent döneme sahip bir refleksle *stapedius kası* ve daha az ölçüde olmak üzere *tensor timpani kası*'nda kasılma meydana getirilir. Tensor timpani kası çekicin sapını içeri doğru çekerken stapedius kası üzengiyi dışarı doğru iter. Bu iki kuvvet birbirini söndürür ve bu yolla kemikçik sisteminin sertliği arttırılır; sonuç olarak, düşük frekanslı 1000 döngü/saniye altındaki seslerin kemik iletimi büyük ölçüde azalır.

Bu *zayıflatma refleksi* iletilen düşük frekanslı ses şiddetinde 30-40 desibel kadar bir azalma yapabilmektedir bu da aşağı yukarı yüksek bir ses ile bir fısıltı arasındaki farka karşılık gelir. Bu mekanizmanın iki yarar sağladığına inanılmaktadır:

1. Kohleayı aşırı derecede yüksek sesin neden olduğu titreşim hasarından *korumak.*
2. Gürültülü bir ortamda düşük frekanslı sesleri *maskelemek.* Bu olay çoğunlukla zemin sesinin büyük bir bölümü ortadan kaldırılır ve kişinin saniyede 1000 döngü üzerinde olan, yani sesli iletişimde gereken bilginin çoğunu aktaran frekanstaki seslere yoğunlaşmasını sağlar.

Tensor timpani ve stapedius kaslarının bir diğer işlevi kişinin kendi sesini duymaya karşı gösterdiği duyarlılığı azaltmaktır. Bu etki, beynin konuşma mekanizmasını etkinleştirmesiyle eşzamanlı olarak bu kaslara ilettiği kollateral sinir uyarıları ile etkin hale geçirilir.

Sesin Kemik Üzerinden İletilmesi

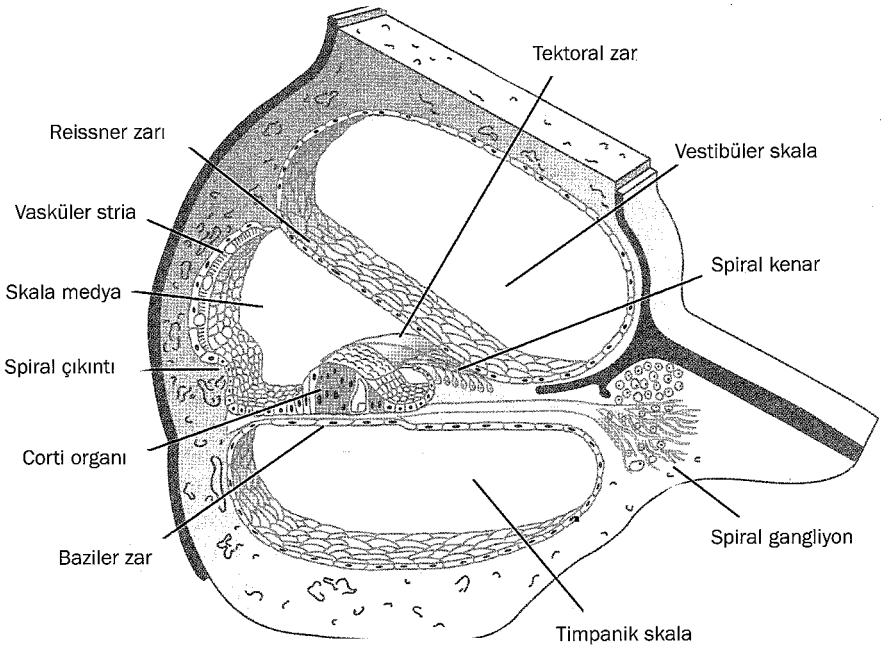
İç kulak temporal kemik içinde, *kemik labirent* adı verilen bir kemik boşluğuna gömülü olduğundan kafatasının tümüne ait titreşimler bizzat *kohlea* içindeki sıvıda titreşime neden olabilir. Dolayısı ile uygun koşullarda, kafatasındaki herhangi bir kemik tümsek ve hele özellikle kulak çevresindeki mastoid çıkıntı üzerine konan bir diyapozon veya elektronik vibratör kişinin sesi duymasını sağlar. Öte yandan, sesin hava içinde kullanabileceği enerji düzeyi, özel bir elektromekanik ses yükseltici aygıt kemiğe uygulanmadığı sürece, bu ses yüksek olsa bile, sesin kemik iletimi yoluyla işitilmesine yetmez.

Kohlea

Kohleanın İşlevsel Anatomisi

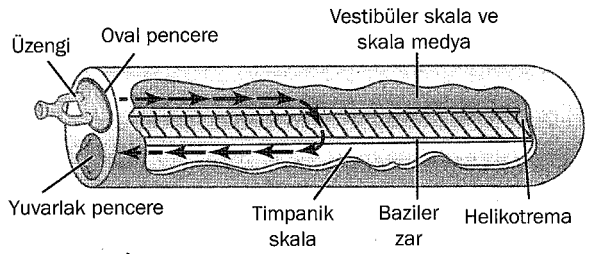
Kohlea bükülmüş borulardan oluşan bir sistemdir, yapısı Şekil 52-1'de, kesit yüzeyi ise Şekil 52-2 ve 52-3'de gösterilmiştir. Kohlea yan yana yerleşmiş üç kıvrık borudan oluşmuştur: (1) *skala vestibüli;* (2) *skala medya;* ve (3) *skala timpani*'dir. Skala vestibüli ve skala medya birbirlerinden Şekil 52-3'de gösterilmiş olan *Reissner zarı* ile (buna *vestibüler membran* da denir) ayrılırken skala timpani ve skala medya birbirlerinden *baziler zar* ile ayrılmışlardır. Baziler zarın yüzeyine, *tüy hücreleri* adı verilen bir dizi elektromekanik duyarlı hücre içeren *Corti organı* oturmuştur. Bu hücreler ses titreşimlerine yanıt olarak sinir uyarıları üreten alıcı son organlardır.

Kıvrımı açılıp düz hale getirilmiş kohleanın ses titreşimlerinin iletilmesinde görev yapan işlevsel bölümleri Şekil 52-4'de şematik olarak çizilmiştir. Bu çizimde ilk dikkat edeceğiniz nokta Reissner zarının çizilme-



ŞEKİL 52-3

Kohleanın bir kıvrımından yapılmış kesit. (Sylvia Colard Keene tarafından çizilmiştir. Fawcett DW: Bloom & Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986).



ŞEKİL 52-4

Üzenginin ileri doğru itmesiyle kohleadaki sıvının hareketi.

miş olduğudur. Bu zar öylesine ince ve öylesine kolaylıkla hareket etmektedir ki ses titreşimlerinin skala vestibüliden skala medyaya geçmesine bir engel oluşturmaz. Dolayısı ile, sesin sıvı içindeki iletimi ele alındığında skala vestibüli ve skala medya tek bir odacık olarak kabul edilir. (Reissner zarının önemi, bu bölümde daha sonra ele alınacak olan ve ses-alıcı tüy hücrelerinin normal işlevi için gereken özel bir sıvıyı skala medya içinde tutmasıdır.)

Ses dalgaları skala vestibüliye oval pencere hizasında üzenginin taban kısmından girer. Taban bölümü bu pencereyi kapatır ve pencerinin çerçevesine çember şeklinde gevşek bir bağla tutunmuş olduğundan ses titreşimleri ile içeri-dışarı hareket edebilir. İçe doğru hareket etmesi sıvıyı skala vestibüli ve skala medyaya doğru itelerken dışa doğru hareket etmesi sıvının geriye doğru akmasına neden olur.

Baziler Zar ve Kohleada Rezonans. Baziler zar skala medyayı skala timpaniden ayıran fibröz bir zardır. Kohleanın kemiksi merkezi olan *modiolus*'tan dış duvara doğru uzanan 20.000-30.000 *baziler lif* içerir. Bu lifler sert, esnek ve kamış şeklinde yapılar olup taban uçları kohleanın merkezi kemik yapısı (modiolus) içinde sabitleştirilmiştir ve gevşek baziler zar içine gömülü tepeleri dışında distal uçları sabit değildir. Bu lifler sert olmaları ve bir uçlarının serbest durumda olması nedeni ile tıpkı bir ağız mızıkasının ses pulları gibi titreşebilir.

Baziler liflerin *boyları* oval pencereden başlayıp kohleanın tabanından tepesine (apeks) doğru giderken giderek *artar* ve oval ve yuvarlak pencere hizasında 0,04 mm kadar olan boyları kohleanın tepesinde ("helikotrema") 0,5 mm'ye ulaşır; bu ise boylarında 12 kat bir artış olduğunu gösterir.

Öte yandan liflerin *çapı,* oval pencereden helikotremaya giderken *azaldığı* için sertlikleri 100 kattan fazla azalır. Sonuç olarak, kohleanın tabanı civarındaki sert, kısa lifler yüksek frekanslarda en yüksek düzeyde titreşim gösterirken kohleanın tepesi civarındaki uzun, ince lifler daha düşük frekansta en iyi titreşime sahiptir.

Yani baziler zarın *yüksek frekans rezonansı*, ses dalgalarının oval pencere üzerinden kohleaya girdiği taban civarında görülür. Öte yandan, *düşük frekans rezonansın* helikotrema civarında görülmesinin ana nedeni, liflerin daha az sert olması ve kohlea tübülü boyunca titreşme zorunda olan fazladan sıvı kütlesinin oluşturduğu artmış "yük"tür.

Ses Dalgalarının Kohlea İçinde İletilmesi - "İlerleyen Dalga"

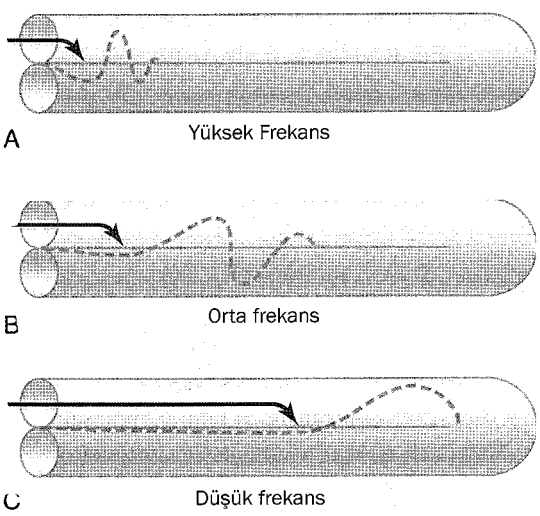
Üzenginin ayağı *oval* pencere üzerinde içeri doğru hareket ettiğinde kohleanın her tarafı kemik duvarlarla sarılı olduğundan *yuvarlak* pencerenin dışarıya doğru kabarması zorunludur. Oval pencereden içeriye giren bir ses dalgasının ilk etkisi baziler zarın, kohleanın tabanı hizasında yuvarlak pencere yönünde bükülmesine neden olmaktır. Öte yandan, baziler liflerde yuvarlak pencereye doğru bükülürken gelişen esnek gerim, Şekil 52-5'de gösterildiği şekilde bir sıvı dalgasının baziler zar boyunca helikotremaya doğru "ilerlemesini" başlatır. Şekil 52-5*A*'da yüksek frekanslı bir dalganın baziler zar üzerinde hareketini; Şekil 52-5*B* orta frekanslı bir dalganın hareketini; ve Şekil 52-5*C* çok düşük frekanslı bir dalganın ilerlemesini göstermektedir. Dalganın baziler zar üzerinde hareket edişi, Bölüm 15'de tartışılmış olan bir basınç dalgasının arter duvarları üzerinde hareket etmesine benzer; bu olay, havuza atılan bir taşın su yüzünde oluşturduğu dalganın hareket etmesine de benzetilebilir.

Baziler Zarın Farklı Ses Frekansları İçin Gösterdiği Titreşim Kalıbı. Şekil 52-5'de gösterildiği gibi farklı frekanslardaki ses dalgalarının farklı iletim kalıpları bulunmaktadır. Her dalga başlangıçta göreceli olarak zayıf iken, o ses frekansına eşit olan doğal rezanons frekansa sahip baziler zar bölümüne ulaştığında şiddeti artmaktadır. Bu noktada baziler zar ileri geri öylesine kolaylıkla titreşebilmektedir ki dalgaya ait enerji tükenip sönmektedir. Sonuç olarak, dalga bu noktada son bulmakta ve artık baziler zarın geri kalan kısmında hareket etmemektedir. Yani, yüksek frekanslı bir ses dalgası baziler zar üzerinde kendisine ait rezonans noktasına ulaşıp ölmeden önce sadece kısa bir mesafe katetmekte, orta frekansta bir ses dalgası yolun yaklaşık yarısını katedip sönmekte ve çok düşük frekanslı bir ses dalgası zar üzerinde boydan boya gitmektedir.

İlerleyen dalganın bir diğer niteliği bunun baziler zarın başlangıç bölümünde hızla hareket ederken kohleaya yaklaştıkça giderek yavaşlamasıdır. Bu olayın nedeni oval pencereye yakın baziler liflerin yüksek bir esneklik katsayısına sahip olmalarına karşın bu katsayının zar üzerinde giderek azalmasıdır. Dalganın bu hızlı başlangıç iletimi, yüksek frekanslı seslerin kohlea üzerinde yayılmalarına ve birbirlerinden ayrılmalarına yetecek kadar uzağa gidebilmelerine olanak sağlamaktadır. Bu sistemin yokluğu halinde yüksek frekanslı seslerin tümü baziler zarın ilk birkaç milimetresi içinde birbirlerine karışacak ve bunlara ait frekansların birbirlerinden ayrıştırılması mümkün olmayacaktı.

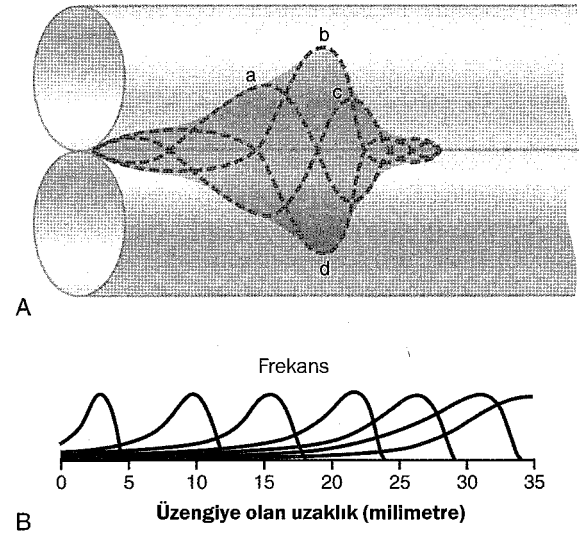
Baziler Zarın Titreşiminin Genlik Kalıbı. Şekil 52-6*A*'daki kesik çizgiler bir ses dalgasının baziler zar üzerinde üzenginin (a) tümüyle içeriye yönelmesi, (b) nötral noktaya tekrar geri dönmesi, (c) tümüyle dışarıya yönelmesi ve (d) nötral noktaya tekrar geri dönmesi fakat bu defa içeriye doğru hareket etmesi durumlarındaki konumunu göstermektedir. Bu farklı dalgaların etrafındaki gölgeli alan tam bir titreşim döngüsü sırasında baziler zardaki titreşimin derecesini göstermektedir. Bu, belli bir ses frekansı için baziler zara ait *titreşimin genlik kalıbı*'dır.

Şekil 52-6*B* farklı frekanslara ait titreşimin genlik kalıplarını göstermektedir, saniyede 8000 döngülük ses



ŞEKİL 52-5

Baziler zar üzerinde yüksek-, orta- ve düşük frekanslı seslere ait "ilerleyen dalgalar".



ŞEKİL 52-6

A. Orta-frekansta bir sese ait baziler zarın titreşimindeki genlik kalıbı. B. Farklı frekanslar için baziler zar üzerindeki en yüksek genlik noktalarını gösteren, saniyede 200 ile 8000 döngü arasındaki frekansta yer alan seslerin genlik kalıpları.

için en yüksek genliğin kohleanın tabanına yakın bir yerleşme gösterdiği, buna karşın saniyede 200 döngüden daha düşük frekansların baziler zarın tepesinde, skala vestibülinin skala timpaniye açıldığı yer olan helikotremaya yakın bir yerde bulunduğunu göstermektedir.

Ses frekanslarının birbirinden ayırd edilmesinde kullanılan başlıca yöntem, daha sonraki bölümde anlatılacağı gibi, baziler zar üzerine oturan Korti organından çıkan sinir liflerinin azami uyarılmaya uğradığı "bölgeye" dayanmaktadır.

Corti Organının İşlevi

Şekil 52-2, 52-3 ve 52-7'de gösterilen Corti organı, baziler zardaki titreşime yanıt olarak sinir uyarıları üreten reseptör organdır. Corti organının baziler zar ve baziler liflerin yüzeyine oturduğuna dikkat ediniz. Corti organında yer alan gerçek duysal reseptörler *tüy hücreleri* adı verilen özelleşmiş iki tip sinir hücresidir, bunlar yaklaşık 12 mikrometre çaplı 3500 *internal* (veya "iç") *tüy hücresi*'nin yaptığı tek bir sıra ile 8 mikrometre kadar çapta yaklaşık 12.000 *eksternal* (veya "dış") *tüy hücresi*'nin yaptığı üç veya dört sıradır. Tüy hücrelerinin taban ve kenarları kohlea sinir sonlanmalarının yaptığı bir ağ ile sinaps yapar. Bu sonlanmaların %90-95'inin iç tüy hücreleri üzerinde sonlanması bu hücrelerin sesin saptanmasındaki özel önemlerini vurgular.

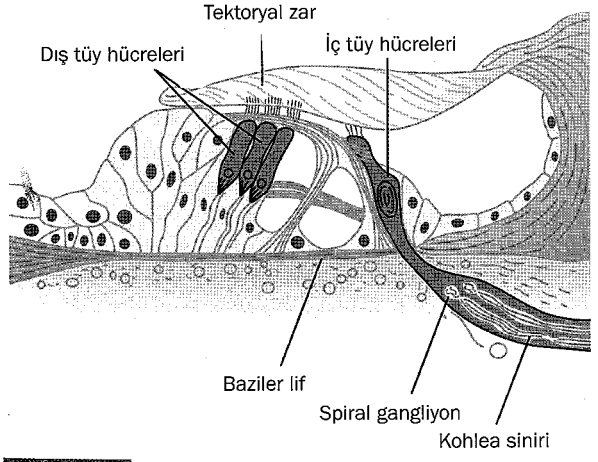
Tüy hücreleri tarafından uyarılan sinir lifleri, kohleanın modiolusunda (merkezinde) yer alan *Corti'nin spiral gangliyonu*'nu uyarır. Spiral gangliyon nöron hücreleri aksonlarını (toplam olarak 30.000 kadardır) kohlea sinirine ve daha sonra üst medulla düzeyinde merkezi sinir sistemine gönderir. Corti organının spiral gangliyon ve kohlea siniriyle olan ilişkisi Şekil 52-2'de sunulmaktadır.

Tüy Hücrelerinin Uyarılmaları. Şekil 52-7'de tüy hücrelerinden yukarı doğru ince tüyler veya *stereosilyumlar*'ın uzandığına ve bu uzantıların, skala medyadaki stereosilyumların hemen üzerinde uzanan *tektoriyal zar*'ın yüzeyel jel kılıfına değdiğine veya bu kılıfın içine gömüldüğüne dikkat ediniz. Bu tüy hücreleri, Bölüm 55'de tartışılan vestibüler aygıtın krista ampullaris ve makulasında bulunan tüy hücrelerine benzemektedir. Tüylerin belli bir yöne doğru eğilmesi tüy hücrelerini depolarize ederken aksi yöne eğilme hücreleri hiperpolarize eder. Bu ise daha sonra, bu hücrelerin tabanlarında bağlantı yapan işitme siniri liflerini uyarır.

Baziler zardaki titreşmenin tüy uçlarını uyarmada kullandığı mekanizma Şekil 52-3'de gösterilmiştir. Tüy hücrelerinin dış uçları, baziler liflere sıkıca bağlanmış üçgen *Corti çubukları* ile desteklenen ve *retiküler lamina* adını alan yassı bir plaktan oluşan sert bir yapı içine sımsıkı tesbit edilmiştir. Baziler lifler, Corti çubukları ve retiküler lamina hep birlikte sert bir birim halinde hareket eder.

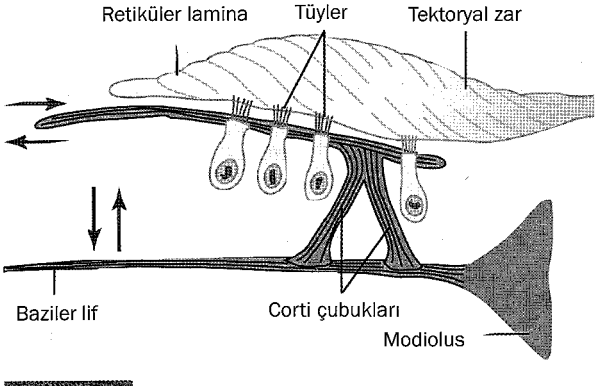
Baziler lifin yukarı doğru hareket etmesi retiküler laminayı yukarı ve modiolusa doğru *içeri* yönde sallar. Daha sonra, baziler zar aşağı doğru hareket edince retiküler lamina aşağı ve *dışa* doğru sallanır. Bu içeriye ve dışarıya doğru hareket tüy hücrelerinin tüylerinin tektoriyal zar üzerinde arkaya ve öne doğru sürtünmesine neden olur. Dolayısı ile baziler zarın titreştiği her durumda tüy hücreleri uyarılmış olacaktır.

İşitme Sinyalleri Temel Olarak İç Tüy Hücreleri Tarafından İletilir. Dış tüy hücre sayısının iç tüy hücre sayısının üç ila dört katı olmasına karşın işitme siniri liflerinin %90 kadarı dış hücreler yerine iç hücreler tarafından uyarılır. Üstelik bu kurguya rağmen, iç hücreler tümüyle işlevsel iken dış hücrelerin tahrip olması halinde önemli derecede işitme kaybı meydana gelir. Bu yüzden, dış tüy hücrelerinin bir şekilde iç tüy hücrelerinin farklı ses tonlarına olan duyarlılığını denetlediğine dair bir açıklama önerilmiştir. Bu olaya reseptör sisteminin "ayarlanması" adı verilmektedir. Bu kavramı destekleyen bir kanıt, bü-



ŞEKİL 52-7

Corti organı. Dışarıya uzanan tüylerin üzerine basınç uygulayan tektoriyal zar ve tüy hücreleri özellikle gösterilmiştir.



ŞEKİL 52-8

Tektoriyal zarın jel kılıfı içine uzanan tüylerin ileri-geri hareketi ile tüy hücrelerinin uyarılmaları.

yük sayıda retrograd sinir liflerinin beyin sapından kalkıp dış tüy hücreleri civarına gelmeleridir. Bu sinir liflerinin uyarılması dış tüy hücrelerinin boylarını gerçekten kısaltmakta ve olasılıkla bunların sertlik derecesini değiştirmektedir. Bu etkiler, kulağın farklı ses tonlarına olan duyarlılığını denetleyen ve dış tüy hücreleri üzerinden giderek devreye sokulan geridönüşlü (retrograd) bir sinirsel mekanizmanın varlığını düşündürmektedir.

Tüy Hücresi Reseptör Potansiyelleri ve İşitme Siniri Liflerinin Uyarılması. Stereosilyumlar (tüy hücrelerinin uçlarından dışarı taşan "tüyler") her bir silyumun sert bir protein iskeletine sahip olması nedeniyle katı yapılardır. Her tüy hücresinin apikal sınırında 100 kadar stereosilyum bulunur. Bu stereosilyumlar modiolustan dışarı doğru gidildikçe daha uzun bir boy alır ve daha kısa stereosilyumların tepeleri ince filamentlerle, kendisine bitişik daha uzun boydaki stereosilyumun arka duvarına bağlanmıştır. Dolayısı ile bir silyum kendisinden daha uzun olan silyumlara doğru bükülecek olursa daha küçük olan stereosilyumların tepeleri tüy hücrelerinin yüzeyinden dışarı doğru kuvvetle çekilecektir. Bu ise, 200-300 adet katyon iletim kanalını açarak mekanik bir dönüşüme neden olacak ve kendisini kuşatan skala medya sıvısındaki artı yüklü potasyum iyonlarının hızla stereosilyumun içine akmasına izin verecektir. Bunun sonucunda tüy hücresi zarı depolarize olacaktır.

Sonuç olarak, baziler lifler skala vestibüliye doğru büküldüğünde tüy hücreleri depolarize olurken aksi yöne büküldüklerinde bu hücreler hiperpolarize olurlar ve bu yolla dalgalı (alternating) bir tüy hücre reseptör potansiyeli üretilir. Bu potansiyel daha sonra tüy hücrelerinin tabanları ile kavşak yapan kohlea siniri uçlarını uyarır. Depolarizasyon sırasında tüy hücrelerinden bu kavşaklarda hızla etki eden bir nörotransmiterin salındığına inanılmaktadır. Bu transmiter maddenin glutamat olması olası ise de bu henüz kesin değildir.

Endokohlea Potansiyeli. Tüy hücreleri tarafından üretilen elektriksel potansiyelleri daha iyi açıklayabilmek için *endokohlea potansiyeli* adı verilen bir başka elektriksel olayı açıklamamız gerekir: Skala medya, vestibüler ve timpanik skalaları dolduran *perilenften* farklılıklar gösteren *endolenf* adlı bir sıvı ile doludur. Skala vestibüli ve skala timpani birbirleri ile beyni çevreleyen subaraknoid mesafe üzerinden doğrudan iletişim içinde bulunduklarından perilenfin yapısı beyin-omur sıvısının yapısı ile hemen hemen aynıdır. Bunun aksine, skala medyayı dolduran endolenf, skala medyanın dış duvarı üzerinde yer alan ileri derecede damarlı bir alan olan *stria vaskülaris* tarafından salgılanan tamamen farklı bir sıvıdır. Endolenfte yüksek derişimde potasyum ve düşük derişimde sodyum bulunurken perilenfte bunun tam tersi söz konusudur.

Endolenf ve perilenf arasında her an +80 milivolt kadar bir elektriksel potansiyel bulunur ve skala medya artı iken dışarısı eksidir. Buna *endokohlea potansiyeli* adı verilir ve artı yüklü potasyum iyonlarının stria vaskülaris tarafından skala medyaya sürekli şekilde salgılanması ile oluşturulur.

Endokohlea potansiyelinin önemli olmasının nedeni tüy hücrelerinin tepelerinin retiküler lamina içinden geçerek skala medyanın endolenfi içinde yüzmesi, öte yandan tüy hücrelerinin daha alttaki gövde kısımlarının perilenf içinde yüzüyor olmasıdır. Ayrıca tüy hücreleri, perilenfe göre -70 mV'luk bir hücreiçi potansiyeline sahiptir, fakat tüylerin retiküler laminadan geçip endolenfe girdikleri üst yüzeylerinde endolenfe göre -150 mV'luk bir hücreiçi potansiyel vardır. Stereosilyumların tepelerindeki bu yüksek potansiyelin hücreyi aşırı duyarlı hale getirdiğine ve böylece hücrenin en hafif sese bile yanıt verebilme yeteneğini arttırdığına inanılmaktadır.

Ses Frekansının Saptanması - "Yer" İlkesi

Daha önce yapılan tartışmalardan açıkça görülebileceği gibi düşük frekanslı sesler kohlea apeksine yakın baziler zarda en yüksek etkinleşmeye neden olurken, yüksek frekanslı sesler baziler zarın kohlea tabanına yakın kısmını etkinleştirmektedir. Ara frekanslardaki sesler ise bu iki uç arasında kalan ara mesafelerde yer alan zarı etkinleştirir. Üstelik, sinir lifleri kohleadan serebral kortekse kadar giden tüm kohlea yolağı boyunca uzamsal bir örgütlenme gösterir. Serebral korteksin işitsel reseptif alanlarında ve beyin sapının işitsel yolaklarında işaretlerin kaydedilmesi özgül ses frekansları ile özgül beyin nöronlarının etkinleştiğini göstermiştir. Dolayısı ile, sinir sisteminin farklı ses frekanslarını belirlemede kullandığı *ana* yöntem baziler zar üzerinde en fazla uyarılan konumu saptamaktır. Bu olaya, ses frekansının saptanması için kullanılan *yer ilkesi* adı verilmektedir.

Şekil 52-6'ya tekrar bakacak olursak, baziler zarın helikotrema hizasındaki distal ucunun saniyede 200 döngü altında kalan tüm ses frekansları tarafından uyarıldığını görebiliriz. Dolayısı ile, 200'den 20'ye kadar olan aralıkta yer alan düşük ses frekansları arasında nasıl ayırım yapıldığını yer ilkesini kullanarak anlamak oldukça zordur. İleri sürülen bir varsayıma göre bu düşük frekanslar birbirlerinden esas olarak *vole* veya *frekans ilkesi* denilen bir olayla ayırt edilmektedir. Şöyle ki, saniyede 20'den 1500-2000 döngüye kadar olan düşük frekanslı sesler, aynı frekanslarda senkronize olmuş sinir impuls voleleri yaratabilmekte ve bu voleler kohlea siniri tarafından beynin kohlea çekirdekleri içine iletilmektedir. Gene aynı bağlamda ileri sürüldüğüne göre kohlea çekirdekleri, vole içindeki farklı frekansları birbirinden ayırt edebilmektedir. Aslında, normalde düşük frekanslı seslerin tümünün saptandığı baziler zarı yıkmak üzere kohleanın tüm apikal yarısının tahrip edilmesi düşük frekanslı sesler arasında ayırım yapabilme becerisini tümüyle ortadan kaldırmamaktadır.

Sesin Yüksekliğinin Saptanması

Sesin yüksekliği işitsel sistem tarafından en az üç yoldan belirlenir.

Öncelikle ses giderek yükselirken baziler zar ve tüy hücrelerinin titreşim genliği de giderek artar ve böylece tüy hücreleri sinir uçlarını çok daha hızlı şekilde uyarır.

İkinci olarak, titreşimin genliği artarken bu olay baziler zarın rezonans gösteren bölümünün saçaklarında kalan tüy hücrelerinin gitgide daha fazla sayıda uyarılmasına, dolayısı ile impulsların *uzamsal birikmesine* neden olur - yani, sadece birkaç sinir lifi yerine çok sayıda sinir lifi iletime katılacaktır.

Üçüncü olarak, baziler zardaki titreşim yüksek bir şiddete ulaşıncaya kadar dış tüy hücreleri uyarılmamış halde kalırlar ve bu hücrelerin de uyarılması olasılıkla sinir sistemine sesin yüksek olduğunu gösterir.

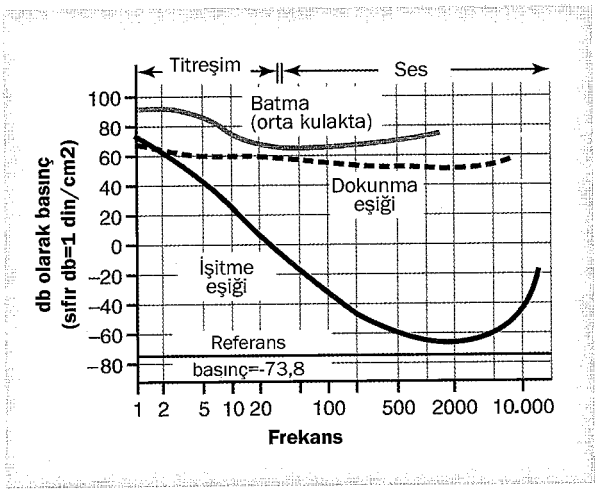
Sesin Yüksekliğindeki Değişikliklerin Saptanması-Kuvvet Yasası. Bölüm 46'da işaret edildiği gibi bir kişi duysal uyarıların şiddetindeki değişiklikleri yaklaşık olarak gerçek şiddetin üslü işlevi (sayısal kuvveti) ile orantılı olarak yorumlamaktadır. Ses örneği için, duyu değişikliği yorumu gerçek ses şiddetinin yaklaşık olarak küp kökü ile orantılıdır. Bu durumu bir başka şekilde ifade edecek olursak kulak, ses şiddetinde çok hafif fısıltıdan olası en yüksek gürültüye kadar olan değişiklikleri ayırt edebilmektedir. Bu ise, ses enerjisinde *yaklaşık 1 trilyon kez* artış olmasına veya baziler zarın hareketinin genliğinde 1 milyon kat artış olmasına eşdeğerdir. Oysa kulak sesteki bu büyük değişikliği 10.000 katlık bir artış olarak yorumlar. Yani şiddet skalası, işitme sisteminin ses algılama mekanizmaları tarafından büyük ölçüde "sıkıştırılmıştır". Bu ise kişiye, ses şiddetindeki değişiklikleri son derece geniş sınırlar içinde yorumlayabilme yetisi sağlamaktadır. Eğer şiddet skalası bu şekilde sıkıştırılmamış olsa idi bu denli geniş sınırları kullanmak mümkün olmayacaktı.

Desibel Birimi. Kulak ses şiddetindeki son derece büyük değişiklikleri algılayıp ayırt edebildiği için ses şiddetleri genellikle gerçek değerler yerine gerçek şiddetin logaritması olarak ifade edilir. Ses enerjisinde 10 kat artış olmasına 1 *bel* denir ve 0,1 bele 1 *desibel* adı verilir. Bir desibel, ses enerjisinde 1,26 kat gerçek bir artış olduğu anlamına gelir.

Ses yüksekliğindeki değişiklikleri ifade etmek için desibel sistemini kullanmanın bir diğer nedeni, iletişimde kullanılan ses şiddeti aralığı içinde, kulağın ses şiddetinde yaklaşık 1 desibellik bir değişikliği zorlukla algılayabilmesidir.

Farklı Frekanslarda Sesin İşitilmesi İçin Eşik. Şekil 52-9, farklı frekanslardaki seslerin kulak tarafından ancak algılanabildiği basınç eşiklerini göstermektedir. Bu şekil, 3000 döngü/sn'lik sesin, 70 desibel kadar düşük bir ses şiddetinde bile işitilebildiğini göstermektedir. 70 desibel 1 din/cm^2'den küçük ses basıncına eşdeğerdir ve cm^2'ye 10 milyonda bir mikrowata karşılık gelir. Bunun aksine, saniyede 100 döngülük bir ses sadece şiddetinin yukarıda verilen rakamın 10.000 katı olması halinde ayırt edilebilmektedir.

İşitmenin Frekans Aralığı. Genç bir kişi saniyede 20'den 20.000 döngüye kadar olan frekanslardaki sesleri işitebilir. Öte yandan, tekrar Şekil 52-9'a bakacak olursak bu ses sınırının büyük ölçüde sesin yüksekliğine bağımlı olduğunu görürüz. Sesin yüksekliği 1 din/cm^2'lik ses basınç düzeyinin 60 desibel altında ise duyulan ses frekansı sınırları saniyede 500-5000 döngüye daralır; sadece şiddetli sesler kullanılacak olursa 20-20.000 döngülük tam bir sınır elde edilebilir. Yaşlılıkta bu frekans sınırı, daha sonra tartışılacağı gibi çoğunlukla saniyede 50-8.000 döngüye kadar daralmıştır.



ŞEKİL 52-9

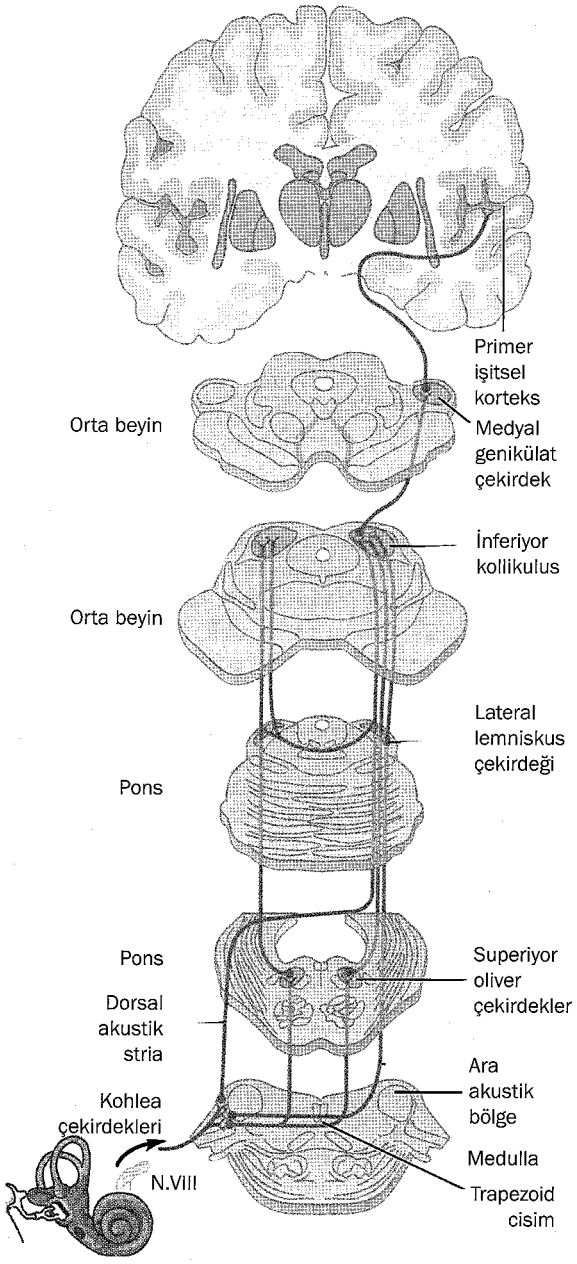
Her ses frekansı düzeyi için ses enerjisi düzeyine karşı verilen işitme eşiği ile somestetik algılama (batma ve dokunmal eşiği) arasındaki ilişki.

Merkezi İşitme Mekanizmaları

İşitsel Sinir Yolakları

Şekil 52-10'da ana işitme yolakları gösterilmiştir. Bu resimde, *Corti'nin spiral gangliyonu*'ndan çıkan sinir liflerinin medullanın üst bölümünde bulunan *dorsal* ve *ventral kohlea çekirdeklerine* girdiği görülmektedir. Burada liflerin tümü kavşak yapmakta ve ikincil nöronlar aksonlarını, superiyor oliver çekirdekte sonlanmak üzere beyin sapının karşı tarafına göndermektedir. Az sayıda ikincil lifi aynı taraftaki superiyor oliver çekirdeğe de gitmektedir. Superiyor oliver çekirdekten kalkan işitme yolağı *lateral lemniskus* içinde yukarıya tırmanır. Bu liflerin bazıları lemniskusun lateral çekirdeğinde sonlanırsa da bunların birçoğu çekirdeği geçer ve işitsel liflerin tümünün veya neredeyse tümünün bağlantı yaptığı inferiyor kollikulusa gider. Yolak buradan kalkıp tüm liflerin kavşak yapacağı *medyal genikülat çekirdeğe* geçer. Yolak son olarak *odituvar radyasyonlar* yoluyla, esas olarak temporal lobun superiyor girusunda yer alan *işitsel korteks'e* doğru ilerler.

Burada önem taşıyan bazı noktalara dikkat edilmesi gerekir. Önce, her iki kulaktan gelen sinyaller beynin her iki yanındaki yolaklar üzerinden taşınır, fakat taşımada karşı taraftaki yolak daha baskındır. Beyin sapının en az üç noktasında bu iki yolak arasında çaprazlanma görülür: (1) trapezoid cisim, (2) lateral lemniskusların iki çekirdeği arasındaki komissura, ve (3) iki



ŞEKİL 52-10

İşitsel sinir yolları. (Brodal A: The auditory system. In Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1982'den değiştirerek alınmıştır.)

inferiyor kollikulusu birbirlerine bağlayan komissura'dır.

İkinci olarak, işitme yolaklarından çıkan çok sayıda kollateral lif *beyin sapının retiküler etkinleştirici sistemine doğrudan gitmektedir.* Bu sistem diffüz bir şekilde yukarda beyin sapına ve aşağıda omuriliğe yayılmakta ve yüksek seslere yanıt olarak tüm sinir sistemini etkin hale geçirmektedir. Diğer *kollateraller beyinciğin vermisi*'ne gider ve burası da ani bir gürültüde derhal etkinleşir.

Üçüncü olarak, kohleadan kortekse kadar giden yol boyunca lif yolaklarının yerleşiminde yüksek derecede bir uzamsal yerleşim sağlanır. Aslında, farklı ses frekanslarının sonlanması için kohlea çekirdeklerinde *üç uzamsal kalıp*, inferiyor kollikuluslarda iki kalıp, işitsel kortekste birbirinden farklı ses frekansları için *tek bir kesin kalıp,* ve işitsel korteks ve işitsel asosiyasyon alanlarında *en az beş tane olan daha az kesin* diğer kalıplar bulunmaktadır.

İşitsel Yolakların Farklı Düzeylerindeki Ateşleme Hızları. İşitsel sinirden gelip kohlea çekirdiğine giren tek sinir lifleri en az saniyede 1000 tane olacak hızda ateşleyebilmektedir. Bu hız esas olarak sesin yüksekliği tarafından belirlenmektedir. Saniyede 2000-4000 döngüye kadar olan ses frekanslarında işitsel sinir impulsları çoğu kez ses dalgaları ile senkronizedir, ancak bu durum her dalga için geçerli değildir.

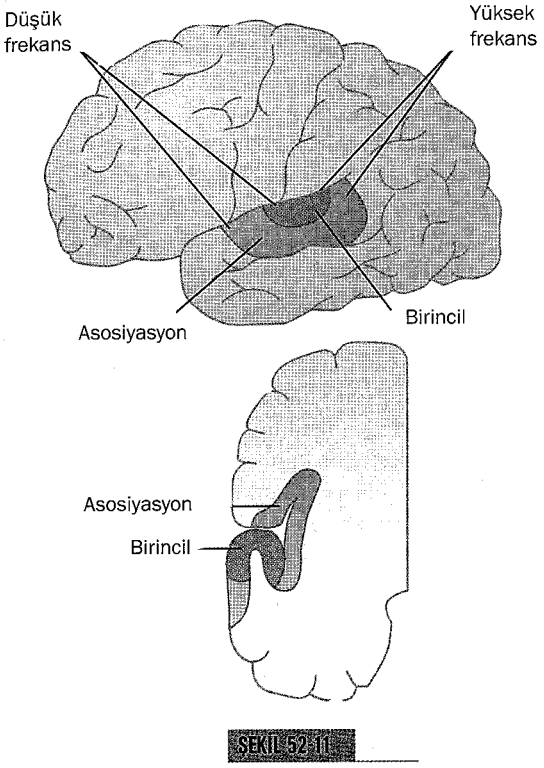
Beyin sapının işitsel yolağında ateşleme, saniyede 200 döngünün altında olan ses frekansları dışında artık ses frekansı ile senkronize değildir. İnferiyor kollikulus düzeyinin üzerinde ise bu senkronizyon da ortadan kalkar. Bu bulgular, ses işaretlerinin kulaktan beynin yüksek merkezlerine hiç değiştirilmeden doğrudan aktarıldığı görüşünü çürütür; gerçekte ses işaretlerinin taşıdığı bilgi daha kohlea çekirdekleri gibi en alt basamaktan başlayarak impuls trafiği içindeki her düzeyde parçalanmaktadır. Özellikle sesin geldiği yönün algılanması ile ilintili olarak kohlea çekirdekleri hakkında daha fazla bilgiyi ileride tartışacağız.

Duymada Serebral Korteksin İşlevi

İşitsel sinyallerin beyin korteksinde ulaştığı alan Şekil 52-11'de gösterilmiştir, buna göre işitme korteksi temel olarak *superiyor temporal* girusun *supratemporal planı*'nda yer almakla beraber *temporal lobun lateral yanına, insular korteksin büyük bölümüne* ve hatta *paryetal operkulum*'un lateral parçasına da yayılmaktadır.

Şekil 52-11'de birbirinden ayrı iki alt bölüm gösterilmiştir, bunlar birincil *işitme korteksi* ve *işitsel asosiyasyon korteksi*'dir (buna *ikincil işitme korteksi* de denir). Birincil işitme korteksi medyal genikülat cisimden gelen bağlantılarla doğrudan uyarılırken işitsel asosiyasyon alanları birincil işitme korteksinden gelen impulsların yanısıra, medyal genikülat cisme bitişik talamik asosiyasyon alanlarından gelen bir kısım bağlantılarla ikincil olarak uyarılır.

Birincil İşitme Korteksinde Ses Frekansının Algılanması. Birincil işitme korteksi ve işitsel asosiyasyon alanlarında en az altı tane *tonotopik haritanın* varlığı bulunmuştur. Bu haritaların her birinde, yüksek frekanslı sesler haritanın bir ucundaki nöronları uyarırken düşük frekanslı sesler karşı uçtaki nöronları uyarmaktadır. Büyük çoğunlukla, Şekil 52-11'de gösterildiği gibi düşük frekanslı sesler anteriyor yerleşim gösterirken yüksek frekanslı sesler posteriyor yerleşim göstermektedir. Bu betimleme haritaların tümü için geçerli değildir. Bu ko-



ŞEKİL 52-11

İşitme korteksi.

nuda kendimize sormak zorunda olduğumuz soru işitme korteksinde neden birbirinden farklı çok sayıda tonotopik haritanın bulunduğudur. Bu sorunun olası yanıtı bu ayrı alanların her birinin sesin bir kısım özgül niteliklerini ele alıp işlemeleridir. Örneğin, birincil işitme korteksindeki geniş haritalardan bir tanesi neredeyse kesinlikle ses frekansları arasında ayırım yapmakta ve kişiye sesin tizliğine ait psikolojik duyguyu sağlamaktadır. Bir diğer harita olasılıkla sesin geldiği yönü belirlemek için kullanılmaktadır. Diğer işitme korteksi alanları seslerin birden başlaması gibi özgül nitelikleri veya olasılıkla, gürültü ile saf frekans sesleri arasında karşılaştırma yapılması gibi özgül modülasyonları belirlemektedir.

İşitme korteksindeki her bireysel nöronun yanıt verdiği frekans sınırı kohlea ve beyin sapı ileti çekirdeklerinde olan sınırdan çok daha dardır. Tekrar Şekil 52-6B'ye bakacak olursak kohleanın tabanına yakın baziler zarın tüm frekanslardaki sesler tarafından uyarıldığı ve kohlea çekirdeklerinde bu geniş ses temsilinin aynen geçerli olduğu görülür. Gene de uyarı beyin korteksine ulaştığı zaman sese yanıt veren nöronların çoğu geniş bir aralık yerine sadece dar bir frekans aralığına yanıt vermektedir. Dolayısı ile, yolak üzerindeki herhangi bir noktada işlemleme mekanizmaları frekans yanıtını "keskinleştirmektedir". Bu keskinleştirme etkisinin esas olarak lateral inhibisyon (yana baskılama) olayı ile sağlandığına inanılmaktadır. Lateral inhibisyon, sinirlerde bilginin iletim mekanizmalarına ilişkin olarak Bölüm 46'da tartışılmıştır. Şöyle ki, kohleanın belli bir frekansla uyarılması bu birincil frekansın her iki yanında yer alan diğer ses frekanslarını inhibe eder; bu olayın nedeni, birincil uyarı yolundan çıkan ve bitişik yollar üzerine inhibitör etki uygulayan kollateral liflerdir. Aynı etkinin somestetik imgeler, görsel imgeler ve diğer tip duyuların keskinleştirilmiş kalıpları için de önem taşıdığı gösterilmiştir.

İşitme korteksinde ve özellikle *işitsel asosiyasyon korteksinde* bulunan nöronların birçoğu sadece kulaktaki özgül ses frekanslarına yanıt vermemektedir. İnanıldığına göre bu nöronlar farklı ses frekanslarının birbirleriyle "bağlantısını" sağlamakta veya ses bilgisini korteksin diğer duysal alanlarından gelen bilgilerle birleştirmektedir. Gerçekten de, işitsel assosiyasyon korteksinin paryetal kısmı somatosensoryel II. alan ile kısmen örtüşmekte ve bu da duysal bilginin somatosensoryel bilgi ile kolayça bağlanabilmesini sağlamaktadır.

Ses "Kalıplarının" İşitme Korteksi Tarafından Ayırt Edilmesi. Bir kedi veya maymunda işitme korteksinin çift taraflı, tamamen çıkartılması sesi algılama veya seslere kabaca da olsa tepki verme yeteneklerini ortadan kaldırmaz. Bununla beraber bu işlem hayvanın farklı ses tizliklerini ayırt edebilme ve özellikle *ses kalıplarını* ayırt etme becerilerini büyük çapta azaltır veya bazen tamamen ortadan kaldırır. Örneğin, ses tonlarının özgün bir kalıba uygun şekilde birbiri ardından gelmesiyle oluşan bir dizi veya örgüyü tanımak üzere eğitilmiş bir hayvan işitme korteksi tahrip edildiği zaman bu becerisini yitirir; üstelik bu hayvan artık bu tür bir beceriyi yeniden de öğrenemez. Dolayısı ile, işitme korteksi *tonal* ve *ardışık ses kalıplarının* ayırt edilebilmesinde özellikle önem taşımaktadır.

İnsanda her iki birincil işitme korteksinin haraplanması kişinin işitme duyarlılığında büyük çapta azalmaya neden olur. Tek taraflı harabiyet karşı taraftaki kulağın işitmesinde sadece hafif bir azalma yapar; bu olayın kulakta sağırlığa yol açmamasının nedeni odituvar nöron yolağında iki taraf arasında çok sayıda çapraz bağlantıların bulunmasıdır. Bununla beraber, bu olay kişinin bir sesin kaynağını lokalize edebilme yeteneğini etkilemektedir. Bunun nedeni lokalizasyon işlevi için her iki kortekse gerek duyulmasıdır.

Birincil işitme korteksine dokunmayıp odituvar asosiyasyon alanlarını etkileyen lezyonlar kişinin duyma ve ses tonlarını ayırt edebilme yeteneğini veya en azından basit ses kalıplarını yorumlayabilme becerisini azaltmaz. Öte yandan bu kişi çoğu kez duyduğu sesin *anlamını* yorumlayamamaktadır. Örneğin, Wernicke alanı adı da verilen ve işitsel asosiyasyon korteksinin bir bölümünü oluşturan superiyor temporal girusun arka kısmında yer alan lezyonlar çoğu kez kişinin sözcüklerin anlamını yorumlamasını olanaksız kılar, ancak bu kişi bu sözcükleri mükemmel şekilde duyabilmekte ve hatta yineleyebilmektedir. İşitsel asosiyasyon alanlarının bu işlevleri ve bu alanların beynin genel entelektüel işlevleri ile olan ilişkileri Bölüm 57'de çok daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

Sesin Geldiği Yönün Belirlenmesi

Bir kişi sesin geldiği yatay yönü iki temel yöntemle belirler: (1) sesin her iki kulağa giriş zamanları arasındaki zaman boşluğu ve (2) sesin her iki kulaktaki şiddetleri arasındaki fark.

İlk mekanizma saniyede 3000 döngünün altındaki frekanslarda en iyi şekilde çalışırken, yüksek frekanslarda baş daha büyük bir ses engeli oluşturduğu için ikinci mekanizma en iyi şekilde görev yapar. Zaman boşluğu mekanizması, bu mekanizmanın dış faktörlere bağımlı olmadığı, sadece iki akustik işaret arasındaki gerçek zaman aralığına bağımlı olduğu için şiddet mekanizmasına göre sesin yönünü çok daha doğru şekilde ayırt eder. Kişi sesin kaynağının tam karşısında durduğunda ses her iki kulağa tümüyle aynı anda ulaşırken, sağ kulağın ses kaynağına sol kulaktan daha yakın olması halinde sağ kulaktan gelen ses işaretleri beyne sol kulaktan gelen işaretlerden daha önce girecektir.

Yukarıda anlatılan iki mekanizma sesin kişinin önü, arkası, veya yukarısı ya da aşağısından gelip gelmediği konusunda herhangi bir bilgi sağlamaz. Bu ayırım esas olarak her iki kulağın *kepçe'leri* tarafından sağlanır. Kulak kepçesinin biçimi, sesin geldiği yöne bağımlı olarak kulağa giren sesin *niteliğinde* değişiklik yapar. Bunu başarabilmesinin nedeni farklı yönlerden gelen özgül ses frekanslarını bu yolla güçlendirebilmesidir.

Sesin Yönünü Belirlemede Kullanılan Nöral Mekanizmalar. İster insan ister daha aşağı hayvanlarda olsun, beynin her iki yanındaki işitme kortekslerinin haraplanması sesin geldiği yönü belirleme becerisini hemen tümüyle ortadan kaldırır. Bu yön belirleme işlemi için kullanılan nöral çözümleme mekanizmaları beyin sapındaki *superiyor oliver çekirdeklerden* başlar, ancak işaretlerin yorumlanabilmesi için bu çekirdeklerden kortekse kadar giden yolun tamamına gereksinim duyulur. Kullanılan mekanizmanın şu şekilde olduğuna inanılmaktadır.

Superiyor oliver çekirdek (1) *medyal superiyor oliver çekirdek* ve (2) *lateral superiyor oliver çekirdek* olarak iki bölüme ayrılır. Lateral çekirdek sesin geldiği yönün belirlenmesi ile ilgilidir, basitçe, iki kulağa ulaşan *sesin şiddetleri arasındaki farkı* karşılaştırmakta ve yönün belirlenmesi için işitme korteksine uygun bir işaret göndermektedir.

Öte yandan *medyal superiyor oliver çekirdek iki kulağa giren akustik sinyaller arasındaki zaman boşluğunu saptayacak özgün* bir mekanizmaya sahiptir. Bu çekirdek, biri sağa diğeri sola giden iki ana dendriti bulunan çok sayıda nöron içermektedir. Sağ kulaktan gelen akustik sinyal sağ dendrite, sol kulaktan gelen de sol dendrite ulaşır. Her nöronunun uyarılma şiddeti iki kulaktan gelen iki akustik sinyal arasındaki özgül zaman boşluğuna ileri derecede duyarlıdır. Çekirdeğin bir kenarındaki nöronlar kısa bir zaman boşluğuna en yüksek yanıtı verirken karşı taraftaki nöronlar uzun bir zaman boşluğuna yanıt vermektedir; bu iki uç arasında kalan nöronlar ise ara değerlere sahip zaman boşluklarına en yüksek yanıtı verirler. Yani, doğrudan başın önünden gelerek bir oliver çekirdek grubunu en yüksek düzeyde uyaran ses ile farklı yan açılardan gelerek karşı taraflardaki diğer nöron grubunu en yüksek düzeyde uyaran seslerden, medyal superiyor oliver çekirdekte nöronal uyarının uzamsal bir kalıbı oluşturulur. Sinyallerin bu uzamsal konuşlandırılması daha sonra işitme korteksine iletilir ve burada sesin geldiği yön, en fazla uyarılmaya uğrayan nöronların yerleşim yerleri tarafından belirlenir. Sesin yönünü belirlemek için kullanılan bu işaretlerin tümünün, sesin ton kalıplarına ait iletim yolundan farklı bir yol üzerinden iletildiğine ve bu sinyallerin serebral kortekste, sesin ton kalıbına ait lokustan farklı bir lokusu uyardığına inanılmaktadır.

Ses yönünün saptanmasında kullanılan bu mekanizma, duysal sinyallerin farklı nöral etkinlik düzeylerinden geçişleri sırasında, içerdikleri özgül bilgilerin nasıl çözümlendiğini bir kez daha göstermektedir. Bu örnekte, sesin yönünün "niteliği" ile ses tonlarının "niteliği" superiyor oliver çekirdek hizasında birbirlerinden ayrılmaktadırlar.

Merkezi Sinir Sisteminden Alt İşitme Merkezlerine Giden Sentrifügal Sinyaller

Geridönüşlü (retrograd) yolların korteksten kulağın içindeki kohleaya kadar işitsel sinir sisteminin her düzeyinde yer aldığı gösterilmiştir. Son yol temel olarak superiyor oliver çekirdekten Corti organındaki ses-reseptörü olan tüy hücrelerine giden yoldur.

Bu retrograd lifler inhibitördür. Gerçekten, oliver çekirdeğin birbirinden farklı noktalarının doğrudan uyarılmasının Corti organındaki özgül alanları inhibe ettiği, bu alanların sese duyarlılıklarını 15-20 desibel azalttığı gösterilmiştir. Bir kişinin dikkatini özel nitelikli seslere yönelttiğinde diğer niteliklere sahip sesleri nasıl reddedebildiği bu yolla kolayca anlaşılabilir. Bu olay senfonik bir orkestrada yer alan tek bir müzik aletinin dinlenmesi sırasında kolaylıkla gösterilir.

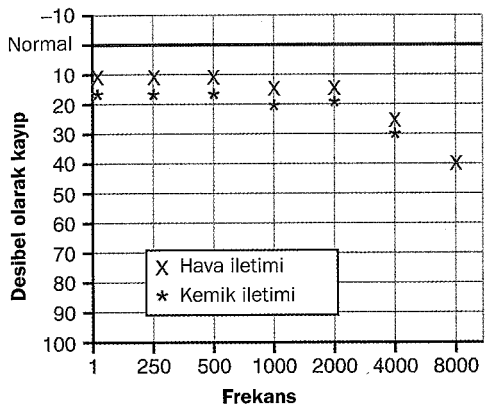
İşitme Bozuklukları

Sağırlık Tipleri

Sağırlık genellikle iki tipe ayrılır: (1) nedeni kohlea veya işitme sinirindeki bozukluk olan ve genellikle "sinir tipi sağırlık" olarak adlandırılan, ve (2) kulağın sesi kohleaya ileten fiziksel yapılarındaki bozukluklara bağlı olan ve genellikle "iletim tipi sağırlık" denilen şekillerdir.

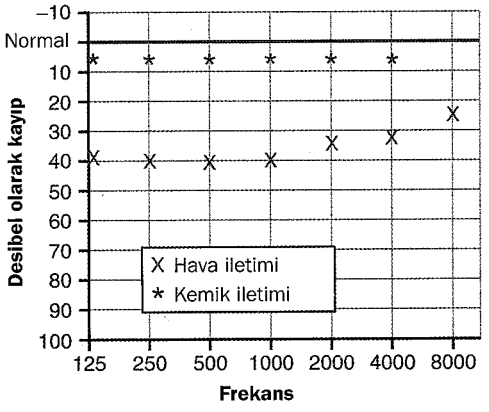
Kohlea veya işitme sinirinden herhangi birisi tahrip olmuşsa kişide kalıcı tipte sağırlık olur. Öte yandan, kohlea ve sinirin sağlam olup kulak zarı-kemikçik sisteminin tahrip olduğu veya ankiloza uğradığı (kemikçiklerin fibrozis veya kalsifikasyon nedeniyle "donmuş" hale geldiği) hallerde ses dalgaları hala kemik iletimi yoluyla veya kulak üzerinde kafatasına uyarlanan bir ses üreteci yoluyla kohleaya iletilebilir.

Odyometre. İşitme bozukluklarının doğasını belirlemek için "odyometre" kullanılır. Bu aygıt basitçe, düşük fre-



SEKİL 52-12

Yaşlı tipi sinir sağırlığına ait odyogram.



SEKİL 52-13

Orta kulak sklerozu sonucu gelişmiş hava iletim tipi sağırlığa ait odyogram.

kanslardan yüksek frekanslara kadar saf tonlar üretebilen elektronik osilatöre bağlanmış bir kulaklıktır. Aygıt, her frekans için normal kulak tarafından zorlukla duyulabilecek yükseklikte üretilen sesi sıfır-şiddet düzeyinde ses olarak kabul edecek şekilde kalibre edilmiştir. Kalibre edilmiş bir hacim kontrolü ile sesin yüksekliği sıfır düzeyinin üzerine yükseltilebilir. Sesin işitilebilmesi için normalin 30 desibel üzerine yükseltilmesi zorunlu olursa bu kişide o özgün frekans için 30 desibel düzeyinde bir *işitme kaybı* bulunduğu söylenir.

Bir odyometre kullanılarak işitme testi uygulanırken işitme spektrumunu kapsayan yaklaşık 8-10 frekans incelenir ve bu frekanslardan herbirine ait işitme kayıpları belirlenir. Daha sonra, işitme spektrumundaki her frekans için işitme kaybını gösteren ve Şekil 52-12 ile 52-13'de örnekleri sunulan bir *odyogram* hazırlanır. Kulakta hava iletimini inceleyen bir kulaklıkla donatılmış odyometreye, mastoid tümsekten kohleaya olan kemik iletimini de incelemek için ek olarak bir elektronik titreşim üreteci de eklenir.

Sinir Tipi Sağırlıkta Odyogram. Kohlea, işitme siniri veya kulaktan itibaren merkezi sinir sistemi devrelerinde meydana gelmiş harabiyetleri kapsayan sinir tipi sağırlıkta hastanın hem hava hem de kemik iletimi yolu ile incelenen sesleri duyma becerisinde azalma veya tam kayıp vardır. Kısmi sinir tipi sağırlığa ait bir odyogram Şekil 52-12'de sunulmuştur. Bu şekilde, sağırlık esas olarak yüksek frekanslı seslere aittir. Bu tip sağırlıkların nedeni kohlea tabanındaki harabiyet olabilir. Bu tip sağırlık, hemen bütün yaşlı kişilerde çeşitli derecelerde görülür.

Sinir tipi sağırlığın sık görülen diğer kalıpları şunlardır: (1) düşük frekanslı seslerin genellikle daha yüksek olmaları ve Corti organını daha fazla tahrip etmeleri nedeniyle çok yüksek seslere uzun süre maruz kalma sonucu (bir rock müzik grubu üyesi veya jet uçağı bakım teknisyeni) ortaya çıkan düşük frekanslı seslere karşı sağırlık, ve (2) Corti organının, özellikle streptomisin, kanamisin ve kloramfenikol gibi bazı antibiyotiklere karşı gösterdiği ilaç duyarlılığına bağlı olarak bütün frekanslara karşı sağırlık.

Orta Kulağın İletim Tipi Sağırlığında Odyogram. Sağırlığın sık rastlanan bir tipinde olayın nedeni yinelenen enfeksiyonlardan sonra orta kulakta görülen fibroz veya *otoskleroz* denilen kalıtsal bir hastalığa bağlı olarak gelişen fibrozdur. Her iki durumda da ses dalgaları kemikçikler tarafından kulak zarından oval pencereye rahatça iletilememektedir. Şekil 52-3'de "orta kulak hava iletim tipi sağırlık" bulunan bir kişiye ait odyogram sunulmuştur. Bu olguda kemik iletimi aslında normaldir, ama kemikçik sistemi ile sağlanan iletim, düşük frekanslarda çok daha fazla olmak üzere, bütün frekanslar için büyük ölçüde azalmıştır. Bazı iletim tipi sağırlıklarda üzenginin taban parçası, kemikte aşırı gelişme sonucu oval pencerenin pervazına kaynamış (ankiloze olmuş) hale gelmiştir. Bu tür olgularda kişi kemikçik iletimi yönünden tümüyle sağırlaşmıştır, ama üzenginin cerrahi olarak çıkartılması ve yerine sesi örsten yuvarlak pencereye iletecek küçük bir teflon veya metal protezin yerleştirilmesi ile normal işitmesini tekrar kazanabilir.

Kaynaklar

Brugge J: Central Auditory Processing and Neural Modelling. New York: Plenum Press, 1998.

Eatock RA: Auditory physiology: listening with K+ channels. Curr Biol 13: R767, 2003

Fettiplace R, Ricci AJ: Adaptation in auditory hair cells. Curr Opin Neurobiol 13: 446, 2003.

Frolenkov GI, Belyantseva IA, Friedman TB, Griffith AJ: Genetic insights into the morphogenesis of inner ear hair cells. Nat Rev Genet 5:489, 2004

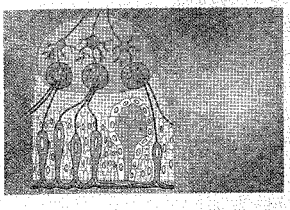
Geisler CD: From Sound to Synapse: Physiology of the Mammalian Ear. New York: Oxford University Press, 1998.

Gillespie PG, Cyr JL: Myosin-1c, the hair cell's adaptation motor. Annu Rev Physiol 66: 521, 2004

Griffiths TD, Warren JD, Scott SK, et al: Cortical processing of complex sound: a way forward? Trends Neurosci 27: 181, 2004

Grothe B: New Roles for synaptic inhibition in sound localization. Nat Rev Neurosci 4: 540, 2003.
Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude-modulated sounds. Physiol Rev 84: 541, 2004
McDermott BM Jr, Lopez-Schier H: Inner ear: Ca2+ you feel the noise? Curr Biol 14: R231, 2004.
Minor LB, Schessel DA, Carey JP: Meniere's disease. Curr Opin Neurol 17: 9, 2004.
Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. Science 295: 1025, 2002.
Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 12: 433, 2002.
Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81: 1305, 2001.
Santos-Sacchi J: New tunes from Corti's organ: the outer hair cell boogie rules. Curr Opi Neurobiol 13: 459, 2003.
Schreiner CE, Read HL, Sutter ML: Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex. Annu Rev Neurosci 23: 501, 2000.
Scott SK, Johnsrude IS: The neuroanatomical and functional organization of speech perception. Trend Neurosci 26: 100, 2003.
Semple MN, Scott BH: Cortical mechanisms in hearing. Curr Opin Neurobiol 13: 167, 2003.
Suga N, Ma X: Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. Nat Rev Neurosci 4: 783, 2003.
Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of Function, and during learning. Physiol Rev 82: 601, 2002.
Trainor LJ, Shahin A, Roberts LE: Effects of musical training on the auditory cortex in children. Ann N Y Acad Sci 999: 506, 2003.
Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. Nat Rev Neurosci 5: 279, 2004.

Kimyasal Duyular - Tat ve Koku



Tat ve koku duyuları yenilmesi zevkli ve besleyici yiyecekler ile hoşa gitmeyen ve hatta öldürücü olan besinler arasında ayırım yapmamıza olanak sağlar. Koku duyusu hayvanlara civarlarında bulunan diğer hayvanları farketmelerini ve hatta hayvanlar arasında tek tek bireyleri ayırt etmelerini mümkün kılar. Son olarak, her iki duyu, sinir sistemimizin ilkel duygusal ve davranışsal işlevleri ile sıkı sıkıya bağlıdır.

Tat Duyusu

Tat temelde ağızdaki *tat tomurcuklarının* bir işlevidir, ama herkesin kendi deneyiminden çok iyi bildiği gibi kişinin koku duyusu tat algılamasına da güçlü bir katkıda bulunur. Ek olarak, ağızdaki dokunma duyuları tarafından saptanan besinin dokusu ve yiyecekte bulunan biber gibi ağrı sonlanmalarını uyaran maddelerin varlığı tat almayı büyük ölçüde değişikliğe uğratır. Tat duyusunu önemli kılan şey kişinin bu duyu sayesinde besinleri zevkine ve çoğu kez vücut dokularının özgül maddelere olan metabolik gereksinimine göre seçmesine olanak sağlamasıdır.

Birincil (Temel) Tatlar

Farklı tat reseptörlerini uyaran özgül kimyasal maddelerin kimlikleri halen bilinmemektedir. Gerçek durum böyle olsa dahi psikofizyolojik ve nörofizyolojik araştırmalar tat hücrelerinde listesi aşağıda sunulmuş olan en az 13 olası kimyasal reseptörü kimliklendirmiştir: 2 sodyum reseptörü, 2 potasyum reseptörü, 1 klorür reseptörü, 1 adenozin reseptörü, 1 inozin reseptörü, 2 tatlı tadı reseptörü, 2 acı tadı reseptörü, 1 glutamat reseptörü ve 1 hidrojen iyon reseptörü.

Tadın pratik analizi için yukarıda anılan reseptör yetenekleri, *birincil tat duyuları* adı da verilen beş genel küme halinde de gruplandırılabilir. Bunlar *ekşi, tuzlu, tatlı, acı* ve *"lezzetli"*dir.

Bir kişi birbirinden farklı yüzlerce tat algılayabilir. Bunların tümünün, tıpkı Bölüm 50'de anlatıldığı şekilde renkleri üç ana rengin bileşimleri olarak algılamamızda olduğu gibi birincil tad duyularının bileşimleri olduğu kabul edilmektedir.

Ekşi Tadı. Ekşi tadın nedeni asitler, yani hidrojen iyon derişimi olup bu tat duyusunun şiddeti hidrojen iyon derişiminin logaritması ile aşağı yukarı orantılıdır. Yani bir besin ne kadar asit ise ekşi tadı o denli fazla olacaktır.

Tuzlu Tadı. Tuzlu tadı iyonize olabilen tuzlar ve temel olarak sodyum iyon derişimi tarafından uyarılır. Tadın niteliği bir tuzdan diğerine bir ölçüde değişkenlik göstermekte olup bu olayın nedeni söz konusu tuzun tuzluluk dışında diğer tadları da uyarmasıdır. Tuzların katyonları ve özellikle sodyum katyonları tuzlu tattan sorumludur, anyonların da bu tada daha az ölçüde katkısı vardır.

Tatlı Tadı. Tatlı tadın nedeni tek bir kimyasal madde sınıfı değildir. Bu tadı meydana getiren bazı kimyasal madde tipleri arasında şekerler, glikoller, alkoller, aldehitler, ketonlar, amitler, esterler, bazı amino asitler, bazı küçük proteinler, sul-

TABLO 53-1

Farklı Maddelerin Görece Tat İndeksleri

Ekşi Maddeler	İndeks	Acı Maddeler	İndeks	Tatlı Maddeler	İndeks	Tuzlu Maddeler	İndeks
Hidroklorik asit	1	Kinin	1	Sükroz	1	NaCl	1
Formik asit	1,1	Brusin	11	1-Proksi-2-amino	50000	NaF	2
Klorasetik asit	0,9	Striknin	3,1	4-nitrobenzene		$CaCl_2$	1
Asetilasetik asit	0,85	Nikotin	1,3	Sakarin	675	NaBr	0,4
Laktik asit	0,85	Feniltiyoüre	0,9	Kloroform	40	Nal	0,35
Tartarik asit	0,7	Kafein	0,4	Früktoz	1,7	LiCl	0,4
Malik asit	0,6	Veratrin	0,2	Alanin	1,3	NH_4Cl	2,5
Potasyum H tartarat	0,58	Pilokarpin	0,16	Glükoz	0,8	KCl	0,6
Asetik asit	0,55	Atropin	0,13	Maltoz	0,45		
Sitrik asit	0,46	Kokain	0,02	Galaktoz	0,32		
Karbonik asit	0,06	Morfin	0,02	Laktoz	0,3		

Pfaffman C: Handbook of Physiology. Böl.1, Cilt I. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, s.507

fonik asitler, halojenli asitler ve kurşun ve berilyumun inorganik tuzları bulunmaktadır. Tatlı duyusuna neden olan maddelerin çoğunun organik kimyasal maddeler olduğuna özellikle dikkat etmeniz gerekir. Burada özellikle ilginç olan bir husus, bir kimyasal maddenin kimyasal yapısında, örneğin basit bir radikal eklenmesi gibi yapılacak ufak tefek değişikliklerin çoğu kez bu maddenin tadını tatlıdan acıya çevirmesidir.

Acı Tadı. Acı tadı tıpkı tatlı tadında olduğu gibi kimyasal maddelerin bir tek tipi tarafından oluşturulmaz. Burada da, acı tat veren maddelerin hemen tümü organik maddelerdir. İki özgün madde sınıfının özellikle acı tat duyusuna neden olması olasıdır: (1) azot içeren uzun zincirli organik maddeler, ve (2) alkaloidler. Alkaloidler kinin, kafein, striknin ve nikotin gibi tıpta kullanılan birçok ilacı kapsamaktadır.

Bazı maddeler önce tatlı tadı uyandırmalarına karşın daha sonra acı tat verirler. Bu durum özellikle sakarin için geçerli olup bu madde bu nedenle bazı kişiler tarafından reddedilir.

Acı tat, yüksek yoğunlukta olduğunda kişi veya hayvanın yiyeceği reddetmesine neden olur. Bu olay kuşkusuz acı tat duyusunun önemli bir işlevidir. Çünkü zehirli bitkilerde bulunan birçok öldürücü toksin alkaloittir ve bunların hemen tümü şiddetli bir acı tat uyandırır ve bu olay genel olarak o besinin reddedilmesine neden olur.

Lezzetli Tadı. Ekşi, tuzlu, tatlı veya acıdan nitel olarak farklı, hoşa giden bir tat duyusunu temsil eder. Lezzetli tadı, et özütleri ve eski peynir gibi L-glutamat içeren besinlerin baskın tadı olup bazı fizyologlar bunu ayrı ve birincil tat uyaranlarının beşincisi olarak kabul etmektedir.

L-glutamata ait bir tat reseptörü, beyindeki sinir kavşaklarında bulunan glutamat reseptörlerinden biri ile ilişkili olabilir. Öte yandan, lezzetli tadından sorumlu kesin moleküler mekanizmalar halen bilinmemektedir.

Tat Eşiği

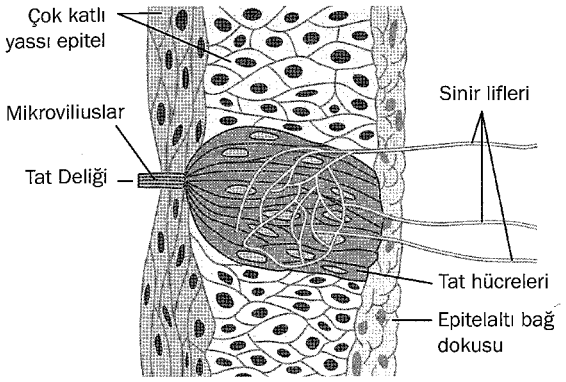
Ekşi tadın uyarılması için eşik ortalama 0,0009 N hidroklorik asit; sodyum klorür tarafından tuzlu tadın uyarılması için eşik 0,01 M; sükroz tarafından tatlı tadın uyarılma eşiği 0,01 M; kinin tarafından acı tadın uyarılma eşiği 0,000008 M'dır. Beklenebileceği gibi, acı tada duyarlığın diğerlerine oranla ne kadar yüksek olduğuna dikkat edin; böylece bu duyu besinlerdeki çok sayıda tehlikeli zehire karşı koruma işlevi yapar.

Tablo 53-1 farklı maddelere ait göreceli tat indekslerini (tat eşiğinin zıttı) vermektedir. Bu tabloda dört temel tadın şiddetleri aynı sırayla hidroklorik asit, kinin, sükroz ve sodyum klorüre gönderme yapılarak ifade edilmiş olup bunların herbirinde tat indeksi rastgele olarak 1 şeklinde kabul edilmiştir.

Tat Körlüğü. Bazı kişiler bazı maddelere ve özellikle tiyoüre bileşiklerinin farklı tiplerine karşı tat körlüğü gösterirler. Tat körlüğünü göstermek için psikologlar tarafından sıkça kullanılan bir madde *feniltiyokarbamit* olup toplam nüfusun %15-30 kadarı tat körlüğü göstermektedir; tat körlüğünün gerçek yüzdesi test yöntemine ve kullanılan maddenin derişimine bağımlıdır.

Tat Tomurcuğu ve İşlevi

Şekil 53-1'de, çapı yaklaşık 1/30 milimetre, boyu yaklaşık 1/16 milimetre olan bir tat tomurcuğu görülmektedir. Tat tomurcuğu değişikliğe uğramış 50 kadar *epitel hücresinden* kurulu olup bu hücrelerin bir kısmı *destek hücreleri*, diğerleri *tat hücreleri*'dir. Tat hücreleri çevrelerindeki epitel hücrelerinin sürekli mitotik bölünmesi ile yenilenmeye uğradığından bunların bazıları genç hücrelerdir. Diğerleri ise olgun hücreler olup tomurcuğun merkezinde yer alır fakat kısa sürede yıkılıp dağılırlar. Her tat hücresinin yaşam süresi aşağı sınıf hayvanlarda 10 gün kadarsa da insanlardaki durum bilinmemektedir.



ŞEKİL 53-1

Tat tomurcuğu.

Tat hücrelerinin dış uçları Şekil 53-1'de gösterildiği gibi küçük bir *tat deliği*'ni çevreler. Her tat hücresinin tepesinden çıkan çok sayıda *mikrovilluslar* veya *tat tüyleri* ağız boşluğuna doğru *tat deliğ*inden çıkar. Bu mikrovilluslar tada ait reseptör yüzeyini sağlamaktadır.

Tat siniri lifleri tat hücrelerinin gövdeleri çevresinde birbiri içine girmiş çok sayıda sonlanan dallardan oluşan bir ağ yapmıştır, bunlar tat reseptör hücreleri tarafından uyarılır. Bu liflerden bazıları tat hücre zarları üzerinde bulunan cepler içine sokulmuştur. Lif civarındaki hücre zarına bitişik olarak çok sayıda vezikül bulunmaktadır. Bu veziküllerin, tat uyarısına yanıt olarak sinir lifi sonlanmalarını uyarmak üzere hücre zarından serbest bırakılan bir nörotransmiter madde içerdiğine inanılmaktadır.

Tat Tomurcuklarının Yerleşimi. Tat tomurcukları dilde bulunan üç tip papillaya aşağıdaki şekilde yerleşmiştir: (1) Büyük sayıda tat tomurcuğu dilin arka kısmının yüzeyinde bir V şekli yapacak tarzda oturmuş olan sirkumvallat papillaları kuşatan oluğun duvarlarına yerleşmiştir. (2) Orta sayıda tat tomurcuğu dilin ön düz yüzeyi üzerine yerleşik fungiform papillalar üzerindedir. (3) orta sayıda tat tomurcuğu, dilin yan yüzleri boyunca uzanan kıvrımlara yerleşik folyat papillalar üzerinde yer almaktadır. Bunlara ek olarak tat tomurcukları damağa da yerleşmiş olup birkaç tanesi bademciklerin bağlantıları üzerine, küçük dile ve hatta proksimal özofagusa yerleşiktir. Erişkinlerde 3.000-10.000 tat tomurcukları bulunurken çocuklarda bu sayı biraz daha fazladır. 45 yaşından sonra tat tomurcuklarının birçoğu bozulur ve bu da ileri yaşlarda tat duyusunun giderek önemini yitirmesine neden olur.

Tat Tomurcuklarının Bir Temel Tat Uyarısına Karşı Özgüllüğü. Tek tek tat tomurcuklarında yapılan mikroelektrot araştırmaları *her tat tomurcuklarının tat maddesi düşük derişimde iken beş temel tattan bir tanesine en fazla yanıt verdiğini göstermiştir.* Ancak yüksek derişimlere çıkıldığında tomurcukların çoğu iki veya daha fazla sayıda temel tat uyarıları ve "birincil" tat kategorisine girmeyen diğer birkaç tat uyaranı tarafından uyarılabilir.

Tat Tomurcuklarının Uyarılma Mekanizmaları

Reseptör Potansiyeli. Tat hücresinin zarı, tıpkı diğer duysal reseptör hücrelerinin çoğunda olduğu gibi zarın içi zarın dışına göre eksi yüklü olacak şekilde bir düzenlemeye sahiptir. Tat tüylerine bir tat maddesinin uygulanması bu eksi potansiyelde kısmi bir kayba neden olur, yani tat hücresi *depolarize* hale geçer. Çoğu durumda potansiyeldeki azalma, geniş bir sınır içinde uyaran madde derişiminin logaritması ile yaklaşık bir orantı gösterir. Tat hücresinin *elektriksel potansiyelindeki* bu *değişikliğe* tadın *reseptör potansiyeli* adı verilir.

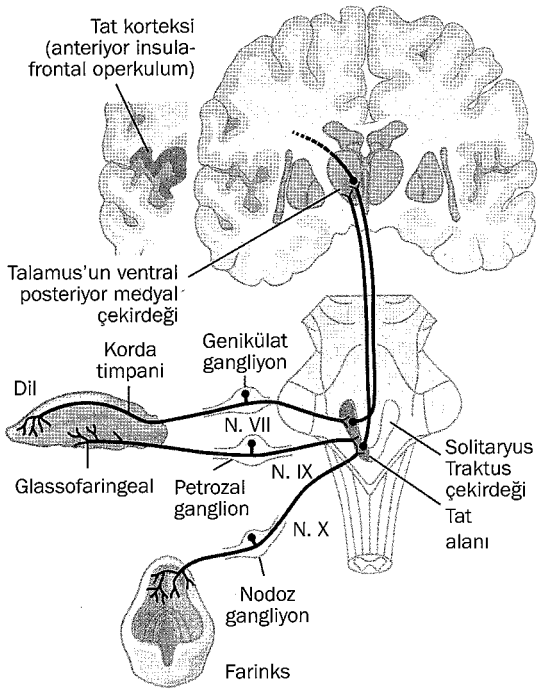
Uyarıcı maddelerin çoğunun reseptör potansiyelini başlatmak üzere tat villusları ile uyarmada kullandığı mekanizma, tat kimyasalının, villus zarı üzerinden dışarı taşan veya bunun yakınında yer alan tat reseptör hücresinin dış yüzeyine yerleşik bir protein reseptör molekülüne bağlanmasıdır. Bu bağlanma daha sonra iyon kanallarını açar ve artı yüklü sodyum iyonları veya hidrojen iyonlarının hücre içine girmesine ve hücrenin normal eksi durumunu depolarize etmesine neden olur. Daha sonra tat kimyasalının kendisi tat villusu üzerinden tükürükle yavaş yavaş yıkanıp uzaklaştırılır ve böylece uyarı ortadan kalkar.

Her tat villusundaki reseptör proteininin tipi, algılayacağı tadın tipini belirler. Tuzlu ve ekşi tatları uyandıran sodyum iyonları ve hidrojen iyonları için reseptör proteinleri tat hücrelerinin apikal zarlarında bulunan özgül iyon kanallarını açar ve böylece reseptörleri etkin hale getirir. Öte yandan tatlı ve acı tat duyuları için, reseptör proteini moleküllerinin apikal zarlardan dışarı taşan bölümleri tat hücreleri içindeki *ikinci haberci transmiter maddeleri* etkinleştirmekte ve bu ikinci haberciler, tat sinyallerini uyandıracak olan hücreiçi kimyasal değişikliklere neden olmaktadır.

Sinir Uyarılarının Tat Tomurcukları Tarafından Oluşturulması. Tat uyaranı ilk kez uygulandığı zaman tat tomurcuklarından çıkan sinir liflerindeki boşalma hızı saniyenin çok küçük bir bölümünde bir doruk noktaya tırmanır fakat sonra izleyen birkaç saniye içinde adaptasyon gelişerek bu boşalma, tat uyarısı devam ettiği sürece devam eden, daha düşük ve kararlı bir düzeye geri döner. Yani, tat siniri tarafından önce hızla güçlü bir sinyal iletilmekte, daha sonra tat tomurcuğunun tat uyaranına maruz kaldığı süre boyunca devam eden, daha zayıf ve kesintisiz bir sinyal gönderilmektedir.

Tat Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İletilmesi

Şekil 53-2'de dil ve yutak bölgesinden kalkan tat sinyallerinin merkezi sinir sistemine iletiminde kullanılan nöron yolları gösterilmiştir. Dilin ön üçte ikisinden kalkan tat impulsları önce *lingual sinir*'e, buradan da *korda timpani* üzerinden *fasiyal sinir*'e, ve son olarak beyin sapındaki *traktus solitarius*'a aktarılmaktadır. Dil sırtında yer alan sirkumvallat papillalardan ve ağız ve boğazın diğer posteriyor bölgelerinden kalkan tat duyuları *glossofaringeal sinir* ile iletilmekte ve bunlar da



ŞEKİL 53-2

Tat sinyallerinin merkezi sinir sistemine aktarılması.

traktus solitarius'a ve fakat biraz daha arka bölgeye girmektedir. Son olarak, az sayıda tat sinyali dilin tabanı ve faringeal bölgenin diğer kısımlarından *vagus siniri* yoluyla *traktus solitarius*'a aktarılmaktadır.

Tat liflerinin tümü arka beyin sapındaki *traktus solitarius çekirdekleri* ile sinaps yapar. Bu çekirdekler ikinci sıra nöronlarının aksonlarını, dorsal kolon-medyal lemniskus sisteminin fasiyal bölgelerinin talamik sonlanmalarının hafifçe medyaline yerleşmiş olan *talamusun ventral posteriyor medyal çekirdeğindeki* küçük bir alana gönderir. Talamustan kalkan üçüncü sıra nöronları uyarıyı *paryetal serebral kortekste postsentral girusun alt ucuna,* bunun silvian yarığının içine kıvrıldığı yere ve bitişiğindeki *operküler insüler alana* aktarır. Bu alan serebral somatik alan I'deki dilin dokunma sinyallerine ait alanın hafifçe lateral, ventral ve rostralinde yer almaktadır. Tat yollarına ait bu tanımlamadan kolayca görüleceği gibi bu alanlar dilden gelen somatosensoriyel yollara çok sıkı bir paralellik göstermektedir.

Tat Refleksleri Beyin Sapında Tümleştirilir. Traktus solitariustan kalkan birçok tat sinyali beyin sapı içinde *superiyor* ve *inferiyor salivator* çekirdeklere doğrudan iletilir ve bu alanlar sinyalleri, besinin yenilmesi ve sindirilmesi sırasında tükürük salgılanmasının denetlenmesine yardım etmek için submandibüler, sublingual ve parotis bezlerine aktarılır.

Tada Karşı Uyum Gelişmesi. Herkes tat duyusunun çok hızlı bir uyum gösterdiğini ve çoğu kez bu olayın, uyarının devam etmesi halinde bir dakika içinde tamamlandığını bilmektedir. Gene de tat sinir lifleri ile yapılan elektrofizyolojik araştırmaların açıkça ortaya koyduğu bir husus tat tomurcuklarında görülen adaptasyonun bu olayın genelde ancak yarısından sorumlu olduğudur. Şu halde, tat duyusunda görülen nihai, ileri derecede adaptasyon hemen hemen tümüyle bizzat merkezi sinir sistemi içinde gerçekleşmekte ise de bunun görüldüğü yer ve kullanılan mekanizma bilinmemektedir. Bu mekanizma, hangi hızda olursa olsun adaptasyonun hemen tümüyle reseptörlerde görüldüğü diğer duysal sistemlerin çoğunda görülen olaydan farklıdır.

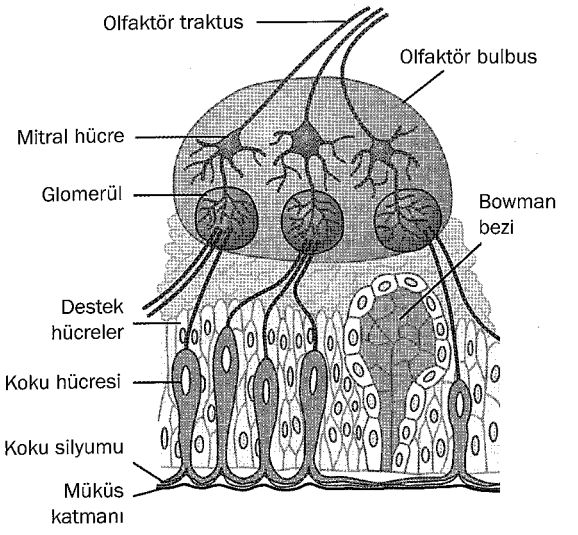
Tat Tercihi ve Diyetin Denetimi

Tat tercihinin en basit anlamı bir hayvanın bazı tip besinleri diğerlerine yeğleyerek seçmesidir, hayvan bu olayı yiyeceği yemeğin tipini denetlemede otomatik olarak kullanır. Üstelik, hayvanın bu lezzet tercihi çoğu kez vücudunun belli özgül maddelere olan gereksinimine göre değişikliğe uğrar.

Aşağıda sunulan deneyler hayvanların bu yeteneklerini vücutlarının gereksinimlerine göre nasıl kullandıklarını göstermektedir. Önce, böbreküstü bezleri çıkartılmış olan, *tuzu-azaltılmış* hayvanlar otomatik olarak saf su yerine yüksek derişimde sodyum klorür içeren suyu içmeyi yeğlerler ve bu eylemleri çoğu kez vücudun gereksinimlerini karşılamaya yeterli olur ve hayvanın tuz azalması nedeniyle ölmesini önler. İkinci olarak, aşırı miktarda insülin injeksiyonu yapılan bir hayvanda kan şekerinde düşme meydana gelir ve bu hayvan otomatik olarak birçok örnek arasından en tatlı olan besini seçer. Üçüncü olarak, kalsiyumu azalmış, paratiroidektomize hayvanlar otomatik olarak yüksek derişimde kalsiyum klorür içeren suyu içmeyi yeğlerler.

Aynı olay günlük yaşamda da gözlenir. Örneğin, çöllerde "yalanan tuzların" birçok hayvanı çok uzaklardan kendisine çektiği bilinmektedir. İnsanlarda, birçok durumda bedenlerini istenmeyen maddelerden korumak için hoşlanmadıkları herhangi bir yiyeceği yemeyi reddederler.

Reseptörler çoğu kez gereksinim duyulan besin maddesine duyarlıdır ama tat tercihinin nedeni merkezi sinir sistemine yerleşik bazı mekanizmalar olup bizzat tat reseptörlerine bağlı bir mekanizma söz konusu değildir. Tat tercihinin temelde merkezi sinir sistemine ait bir olay olduğuna inanılmasının önemli bir nedeni, bir kişinin lezzet tercihinde lezzetli veya lezzetsiz tatlar hakkındaki daha önceye ait deneyimlerinin baskın rol oynamasıdır. Örneğin bir kişi belli tipte bir besini aldıktan hemen sonra hastalanmışsa bu kişide genellikle daha sonra o belli gıdaya karşı negatif bir tat tercihi veya *tattan kaçınma* gelişir; aynı etki aşağı sınıf hayvanlarda deneysel olarak gösterilebilmektedir.



ŞEKİL 53-3

Koku zarı ve koku soğanının yapısı ve olfaktör yolağa olan bağlantılar.

Koku Duyusu

Koku, duyularımız arasında en az anlaşılmış olanıdır. Bu durum kısmen koku duyusunun öznel bir olay olması ve aşağı sınıf hayvanlarda kolaylıkla incelenememesidir. Durumu daha da karmaşık hale sokan bir diğer sorun, birçok aşağı sınıf hayvandaki koku duyusuna oranla insanda koku duyusunun pek az gelişmiş olmasıdır.

Koku Zarı

Histolojisi Şekil 53-3'de verilmiş olan koku (olfaktör) zarı her burun deliğinin üst bölümünde yer alır. Medyalde koku zarı superiyor septumun yüzeyi üzerinde aşağı doğru kıvrılır; lateralde superiyor türbinat üzerine kıvırılır ve orta türbinatın üst yüzeyinin küçük bir bölümünün üzerini de kaplar. Her burun deliğinde, koku zarının yüzey alanı yaklaşık 2,4 santimetre karedir.

Koku Hücreleri. Koku duyusuna ait reseptör hücreleri, aslında bizzat merkezi sinir sisteminden köken almış bipolar sinir hücreleri olan *olfaktör hücreler*'dir (Bkz. Şekil 53-3). Şekil 53-3'de gösterildiği gibi koku epitelinde bu hücreler, *destek hücreleri* arasına dağılmıştır, sayıları 100 milyon kadardır. Olfaktör hücrenin mukozal ucu bir düğme oluşturur ve buradan çıkan çapları 0,3 mikrometre, boyları 200 mikrometreye kadar olan 4-25 *olfaktör tüy* (bunlara *olfaktör silyumlar* da denir) burun boşluğunun iç yüzünü kaplayan müküs içine uzanır. Dışarıya uzanan olfaktör silyumlar müküs içinde yoğun bir örtü yapar ve işte bu silyumlar havadaki kokulara yanıt verir ve daha sonra anlatıldığı şekilde olfaktör hücreleri uyarır. Koku zarı içinde olfaktör hücreler arasında çok sayıda küçük *Bowman* bezleri yerleşmiştir, bu bezler koku zarının yüzeyine müküs salgılarlar.

Koku Hücrelerinin Uyarılması

Koku Hücrelerinde Uyarılma Mekanizması. Her koku hücresinin koku veren kimyasal uyarana yanıt veren bölümü *koku silyumları*'dır. Koku maddesi koku zarının yüzeyi ile temas ettiği zaman önce silyayı örten müküs içine yayılır. Daha sonra her silyumun zarında bulunan reseptör proteinlerine bağlanır. Her *reseptör proteini* aslında uzun bir molekül olup içe ve dışa katlanarak zarı yaklaşık yedi kez geçer. Koku maddesi reseptör proteininin dışarı katlanan kısmına bağlanır. Öte yandan katlanan bu proteinin içerdeki kısmı, kendisi de üç altbirimden oluşmuş bir *G-proteini* ile eşleşir. Reseptör proteini uyarıldığında G-proteinden bir *alfa* altbirimi koparak ayrılır ve reseptör hücre gövdesi yakınında silyer zarın iç yüzüne bağlanmış *adenilil siklazı* etkinleştirir. Etkinleşen siklaz çok sayıda hücreiçi *adenozin trifosfat* molekülünü siklik *adenozin monofosfat* (cAMP) haline çevirir. Son olarak bu cAMP, bir diğer zar proteini olan kapılı *sodyum iyon kanalını* etkinleştirir, bunun "kapısını" açar ve çok büyük sayıda sodyum iyonu zarı aşarak reseptör hücresinin sitoplazmasına akar. Bu sodyum iyonları hücre zarı içindeki elektriksel potansiyeli artı yönde değiştirir, böylece koku nöronu uyarılır ve aksiyon potansiyelleri *koku siniri* yoluyla merkezi sinir sistemine aktarır.

Koku sinirlerinin etkinleştirilmesinde kullanılan bu mekanizmanın önemi, uyarıcı etkiyi, en güçsüz koku maddesi için bile büyük çapta arttırmasıdır. Özetle: (1) Reseptör proteininin koku maddesi tarafından etkinleştirilmesi G-protein kompleksini etkinleştirir. (2) Bu koku hücre zarında yer alan çok sayıda adenilil siklaz molekülünü etkinleştirir. (3) Bu kat kat fazla sayıda cAMP molekülü oluşmasına neden olur. (4) Son olarak, cAMP gene çok daha fazla sayıda sodyum iyon kanalını açar. Dolayısı ile, özgül bir koku maddesinin en küçük derişimleri dahi son derece büyük sayıda sodyum kanalını açacak bir zincir etkisi başlatır. Bu olay, koku maddesinin en küçük miktarına bile koku nöronlarının gösterdiği olağanüstü duyarlılıktan sorumludur.

Koku hücrelerinin uyarılması için kullanılan temel kimyasal mekanizmaya ek olarak birçok fizyolojik etmen uyarılmanın derecesini etkilemektedir. Öncelikle sadece burun deliklerine alınabilen uçucu maddeler koklanabilirler. İkinci olarak, uyarıcı maddenin suda en azından hafifçe çözülüyor olması zorunludur, bu madde ancak bu niteliği ile müküs katmanını aşıp koku silyumlarına ulaşabilir. Üçüncü olarak, maddenin en azından hafifçe yağda çözünür olması gerekir, bunun olası nedeni silyumun lipit yapıtaşlarının lipit içinde çözülmeyen koku maddelerine karşı zayıf bir engel oluşturmasıdır.

Koku Hücrelerinde Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri. Uyarılmamış koku hücrelerinin mikroelektrotlarla ölçülen zar potansiyelleri ortalama olarak hücreiçinde -55 milivolttur. Bu potansiyel düzeyinde hücrelerin çoğu, her 20 saniyede bir saniyede 2-3 tane olacak şekilde değişen çok yavaş hızda sürekli aksiyon potansiyelleri üretir.

Koku maddelerinin çoğu koku hücre zarında *depolarizasyona* neden olur ve hücre içindeki -55 milivoltluk normal eksi potansiyeli -30 milivolt veya altına indirir - yani, voltaj artı yönde değişmektedir. Bunun yanı sıra aksiyon potansiyellerinin sayısı da saniyede 20-30'a yükselir, ince bir koku sinir lifi için bu sayı çok yüksek bir hızdır.

Geniş bir aralık içinde, koku sinir impulslarının hızı yaklaşık olarak uyarı şiddetinin logaritması ile orantılı bir değişikliğe uğrar, bu da koku reseptörlerinin, diğer duysal reseptörlere benzer şekilde aynı iletilme ilkelerine uyduğunu gösterir.

Uyum (Adaptasyon). Koku reseptörleri uyarılmalarını izleyen ilk saniye içinde yaklaşık %50 oranında uyum kazanırlar. Daha sonra uyum çok az ve çok yavaştır. Yine de kendi deneyimlerimizden bildiğimiz gibi koku duyusu, çok güçlü kokular bulunan bir atmosfere girildiğinde ilk bir dakika içinde hemen tümüyle uyum sağlamaktadır. Bu psikolojik uyum reseptörlerin yaptığı uyumdan kat kat fazla olduğundan bu ek uyumun büyük kısmının merkezi sinir sisteminde gerçekleştiği hemen hemen kesindir. Bu durum tat duyuları için de geçerli gibi gözükmektedir.

Uyum için ileri sürülen nöron mekanizmalarından biri şudur: Büyük sayıda sentrifügal sinir lifi beynin koku bölgelerinden kalkıp koku yolağı boyunca geriye doğru inmekte ve koku soğanında yer alan özgül baskılayıcı hücreler olan *granül hücreleri* üzerinde sonlanmaktadır. Merkezi sinir sisteminin, bir koku uyarısının başlamasından sonra koku soğanı içinde koku sinyallerinin iletilmesini baskılamak üzere hızla bir geribildirim geliştirdiği ileri sürülmüştür.

Temel Koku Duyularının Araştırılması. Geçmiş yıllarda fizyologların çoğu, görme ve tadın birkaç temel duyuya indirgenebilmesi gibi çok sayıda koku duyusunun da birkaç tane fakat birbirlerinden kesinlikle farklı temel duyuya ayrılabileceğini düşünmüştür. Yapılan psikolojik araştırmalara dayanarak bu duyuları sınıflandırmak için yapılan bir girişim aşağıda sunulmaktadır:

1. Kafur
2. Misk
3. Çiçek
4. Nane
5. Eter
6. Keskin acı
7. Kokuşmuş

Bu listenin gerçek temel kokuları temsil etmediği kesindir. Yakın tarihlerde, reseptör proteinlerini kodlayan genler hakkında yapılmış özgül araştırmaları da kapsayan çok sayıda ipucu kokunun en az 100 temel biçiminin bulunduğunu düşündürmektedir. Bu durum, göz tarafından sadece üç temel rengin ve dil tarafından sadece dört veya beş temel tat duyusunun algılanması ile belirgin bir zıtlık gösterir. Koku için çok sayıda temel duyunun bulunduğu görüşünü destekleyen bir diğer kanıt, tek bir maddeye karşı *koku körlüğü* gösteren kişilerin saptanmış olmasıdır ve bu tür yalın koku körlüğü 50'den fazla birbirinden farklı madde için belirlenmiştir. Bu maddelerin her birine karşı görülen koku körlüğünün, o madde için koku hücrelerinde uygun reseptör proteininin bulunmamasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

"Kokunun Duygusal Doğası". Koku, tat duyusundan bile daha fazla *hoşa gitme* ve *hoşa gitmeme* gibi duygusal niteliklere sahiptir. Bu nedenle besin seçiminde koku olasılıkla tat duyusundan çok daha fazla önem taşımaktadır. Gerçekten de, daha önce hoşlanmadığı bir yiyecek yemiş bir kişi aynı gıdayla ikinci kez karşılaştığında bunun kokusunu almakla midesinin bulandığını ifade eder. Bunun aksine, doğru nitelikte seçilmiş bir parfüm insan duygularını ayaklandırabilir. Ek olarak, bazı aşağı sınıf hayvanlarda kokular cinsel yönelimin ana uyarıcısıdır.

Koku Eşiği. Kokunun başlıca niteliklerinden bir tanesi havada çok küçük nicelikte bulunan uyarıcı bir ajanın bir koku duygusu uyandırabilmesidir. Örneğin, bir mililitre havada 1 gramın sadece 25 milyarda biri düzeyinde bulunan *metilmerkaptan* adlı maddenin varlığı koku yolu ile anlaşılabilir. Bu son derece küçük eşik nedeni ile bu madde, taşıyıcı borulardan çok küçük düzeyde bir gaz kaçağının bile gaz kokusuyla fark edilebilmesi için doğal gaza eklenmektedir.

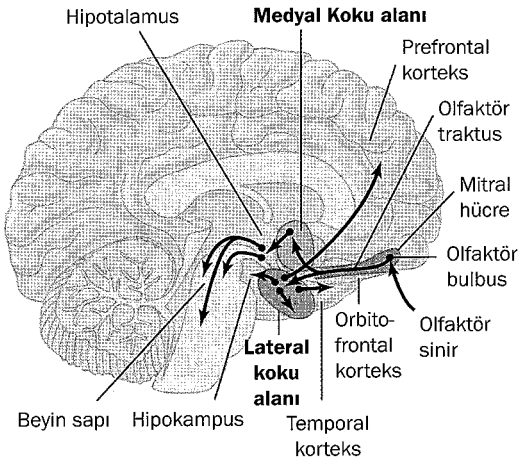
Koku Şiddetlerinin Derecelendirilmesi. Maddelerin koku duyusu uyandıran eşik derişimlerinin son derece düşük olmasına karşın birçok (eğer hepsi değilse) koku maddesi eşiğin sadece 10-50 katı daha yüksek derişimde bulunduğunda kokunun en yüksek şiddette algılanmasını sağlar. Bu durum yoğunluk ayrımının çok ince biçimde yapılabildiği vücuttaki diğer duysal sistemlerin çoğu ile zıtlık göstermektedir. Örneğin gözde 500.000'de 1, kulakta 1 trilyonda 1'lik fark ayırt edilebilmektedir. Bu farklılık, koku duyusunun kokunun nicel saptanmasından çok aslında kokunun varlığı veya yokluğu ile ilgileniyor olması ile açıklanabilir.

Koku İşaretlerinin Merkezi Sinir Sistemine Aktarılması

Beynin koku bölümleri ilkel hayvanlarda gelişmiş olan ilk beyin yapıları arasında yer alır ve beynin geri kalan kısmının büyük bölümü koku ile ilgili bu başlangıç bölümünün çevresinde gelişmiştir. Gerçekten de, başlangıçta koku almaya hizmet veren beynin bu bölümü daha sonra evrim sonucu duygular ve insan davranışının diğer yönlerini denetleyen bazal beyin yapılarına dönüşmüştür; bu sistem *limbik sistem* adını alır ve Bölüm 58'de ele alınmıştır.

Koku Sinyallerinin Koku Soğanına Aktarılması. Şekil 53-4'de koku soğanı (olfaktör bulbus) gösterilmiştir. Bulbustan geriye doğru yönelen *koku siniri* liflerine *1.kafa siniri* veya *koku yolağı* adı verilir. Öte yandan aslında hem yolak hem de bulbus beyin dokusunun beyin tabanından ileri doğru gelişmesinden ibarettir; bunun ucunda yer alan soğanımsı genişleme olan *koku soğanı*, beyin boşluğunu burun boşluğunun tavanından ayıran *kribriform kemiğin* hemen üzerine yerleşmiştir. Kribriform kemik üzerinde çok sayıda küçük delikler bulunur burun boşluğundaki koku zarından kalkıp yukarıya doğru yönelen aynı sayıda küçük sinirler bu deliklerden geçip kafatası boşluğundaki koku soğanına girerler. Şekil 53-3'de koku zarındaki *koku hücreleri* ile koku soğanı arasındaki sıkı ilişki gösterilmiş olup koku hücrelerinden çıkan kısa aksonlar koku soğanı içinde, *glomerüller* adı verilen çok sayıda globüler yapıda sonlanır. Her soğanda bu glomerüllerden binlerce bulunur, bunların her biri koku hücrelerinden gelen yaklaşık 25.000 aksonun sonlanma noktasıdır. Her glomerülde 25 kadar iri *mitral hücre* ile 60 kadar *tüy demeti hücresinin* dendritleri de sonlanır, bu hücrelerin gövdeleri koku soğanı içinde glomerüllerin üstünde yer almaktadır. Bu dendritler koku hücre nöronları ile bağlantı kurmakta ve mitral ve tüy demeti hücreleri aksonlarını koku yolağı içinden geçirerek koku sinyallerini merkezi sinir sisteminin daha üst düzeylerine aktarmaktadır.

Yapılan bazı araştırmalar farklı glomerüllerin farklı kokulara yanıt verdiğini düşündürmektedir. Dolayısı ile merkezi sinir sistemine iletilen farklı koku işaretlerinin çözümlenmesi için özgül glomerüllerin gerçek anahtar rolü yüklenmesi olasıdır.



ŞEKİL 53-4

Olfaktör sistemin nöral bağlantıları.

Merkezi Sinir Sistemine Giden Çok Eski, Eski ve Yeni Koku Yolları

Koku yolağı beyine mezensefalon ve serebrum arasındaki ön kavşaktan girer; yolak burada Şekil 53-4'de gösterildiği gibi iki yola ayrılır bunlardan bir tanesi medyal olarak beyin sapının *medyal koku alanı*'na, diğeri lateral olarak *lateral koku alanı*'na gider. Medyal koku alanı çok eski koku sistemini temsil ederken lateral koku alanı hem (1) çok eski koku sistemine ve hem (2) yeni bir sisteme girdi sağlar.

Çok Eski Koku Sistemi – Medyal Koku Alanı. Medyal koku alanı hipotalamusun hemen önünde beynin midbazal bölümlerine yerleşmiş bir grup çekirdekten oluşmaktadır. Buradaki en belirgin yapılar *septal çekirdeklerdir* ve orta hat üzerinde yer alan bu çekirdekler hipotalamusu ve limbik sistemin diğer ilkel bölümlerini besler. Bu bölgeler çoğunlukla temel davranışlarla ilişkilidir (bölüm 58'de tanımlanmıştır).

Deney hayvanlarında beynin her iki tarafındaki lateral koku alanlarının çıkartılması ve sadece medyal sistemin yerinde bırakılması ile neyin olup bittiği incelenerek medyal koku alanının önemi en iyi şekilde anlaşılabilir. Yapılan bu işlem yiyeceğin kokusu veya kokuya eşlik eden ilkel duygusal dürtülerin neden olduğu dudakları yalamak, tükürük salgılanması ve diğer beslenme yanıtları gibi kokuya verilen daha ilkel yanıtların pek az etkilendiğini göstermiştir. Bunun aksine, lateral alanların çıkartılması çok daha karmaşık olfaktör koşullu refleksleri ortadan kaldırmaktadır.

Eski koku Sistemi - Lateral Koku Alanı. Lateral koku alanı temel olarak pre*piriform* ve *piriform korteks* ile *amigdaloid çekirdeklerin kortikal bölümü*'nden meydana gelmiştir. Bu alanlardan kalkan işaret yolları, bireyin daha önceki deneyimlerine dayanarak bazı besinleri sevmeyi veya kaçınmayı öğrenmesinde en büyük önemi taşıyan yapı olan, limbik sistemin hipokampus gibi özellikle daha az ilkel bölümleri başta olmak üzere, hemen tüm bölümlerine gider. Örneğin, bu lateral koku alanı ve bunun limbik davranış sistemi ile olan çok sayıda bağlantısının, bir kişinin daha önce bulantı ve kusmaya neden olmuş gıdalara karşı mutlak bir kaçınma geliştirmesine neden olduğuna inanılmaktadır.

Lateral koku alanının önemli bir niteliği, bu alandan çıkan çok sayıda sinyal yolunun *temporal lobun anteromedyal* bölümünde yer alan ve *paleokorteks* adı verilen *serebral korteksin daha eski bir bölümünü* de doğrudan besliyor olmasıdır. Bu bölge, duysal işaretlerin önce talamusa uğramaksızın doğrudan kortekse ulaştığı, tüm serebral korteksteki tek alandır.

Yeni Yol. Günümüzde, talamusu boylu boyunca aşıp dorsotalamik çekirdekten geçerek orbitofrontal korteksin lateroposteriyor çeyreğine ulaşan yeni bir koku yolu bulunmuştur. Maymunlarda yapılan deneyler esas alındığında, bu yeni sistem olasılıkla kokunun bilinçli analizine yardım etmektedir.

Özet. Sonuç olarak, sanki *çok eski* koku sistemi temel koku reflekslerine hizmet etmekte, *eski* sistem gıda alımı ile zehirli ve sağlıksız gıdalardan kaçınmanın otomatik fakat kısmen öğrenilebilen denetimini sağlamakta, *yeni* bir sistem ise diğer kortikal duyu sistemlerinin çoğu ile uygunluk göstermekte ve kokunun bilinçli algılanması ve analizi için kullanılmaktadır.

Koku Soğanındaki Etkinliğin Merkezi Sinir Sistemi Tarafından Sentrifügal Denetimi. Beynin koku bölümlerinden kaynaklanan sinir liflerinin birçoğu beyinden başlayarak olfaktör yolak içinde koku soğanına doğru dışarı yönde gider (yani, beyinden perifere "sentrifügal" olarak). Bu lifler koku soğanındaki mitral ve tüy demeti hücreler arasına yerleşmiş büyük sayıda küçük granül hücresi üzerinde sonlanır. *Granül hücreleri* mitral ve tüy demeti hücrelerine baskılayıcı sinyaller gönderir. İşte bu baskılayıcı geribildirimin, kişinin bir kokuyu diğerinden ayırmak için sahip olduğu özgül yeteneği keskinleştirmekte kullanılabileceğine inanılmaktadır.

Kaynaklar

Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory. Nat Rev Neurosci 5: 209, 2004

Dohlman HG: G proteins and pheromone signaling. Annu Rev Physiol 64: 129, 2002.

Gibson AD, Garbers DL: Guanyly cylases as a family of putative odorant receptors. Annu Rev Neurosci 23: 417, 2000.

Herness MS, Gilbertson TA: Cellular mechanisms of taste transduction. Annu Rev Physiol 61: 873, 1999.

Levine AS, Kotz CM, Gosnell BA: Sugars and fats: the neurobiology of preferance. J Nutr 133: 831S, 2003

Lledo PM, Gheusi G: Olfactory processing in a changing brain. Neuroreport 14: 1655, 2003

Lowe G: Electrical signaling in the olfactory bulb. Curr Opin Neurobiol 13: 476, 2003

Margolskee RF: Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. J Biol Cheml 277: 1, 2002

Matthews HR, Reisert J: Calcium, the two-faced Messenger of olfactory transduction and Adaptation. Curr Opin Neurobiol 13: 469, 2003.

Menini A, Lagostena L, Boccaccio A: Olfaction: from odorant molecules to the olfactory Cortex. News Physiol Sci 19: 101, 2004.

Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 5: 263, 2004.

Mombaerts P: Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. Curr Opin Neurobiol 14: 31, 2004.

Montmayeur JP, Matsunami H: Receptors for bitter and sweet taste. Curr Opin Neurobiol 12: 366, 2002.

Reed RR: The contribution of signaling pathways to olfactory organization and development Curr Opin Neurobiol 13: 482, 2003.

Ronnett GV, Moon C: G proteins and olfactory signal transduction. Annu Rev Physiol 64: 189, 2002.

Sewards TV: Dual separate pathways for sensory and hedonic aspects of taste. Brain Res Bull 62: 271, 2004.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste. Sci Am 284: 32, 2001.

Sinir Sistemi: C. Motor ve Bütünleştirici Nörofizyoloji

54. Omuriliğin Motor İşlevleri; Omurilik Refleksleri

55. Motor İşlevin Korteks ve Beyin Sapı Tarafından Kontrolü

56. Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları

57. Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek

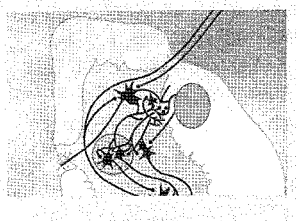
58. Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları-Limbik Sistem ve Hipotalamus

59. Beynin Etkinlik Durumları-Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar

60. Otonom Sinir Sistemi ve Adrenal Medulla

61. Beyin Kan Akımı, Serebrospinal Sıvı ve Beyin Metabolizması

Omuriliğin Motor İşlevleri; Omurilik Refleksleri



Duysal bilginin sinir sisteminin tüm düzeylerinde bütünleştirilerek uygun motor yanıtlara neden olduğunu daha önce belirtmiştik. Omurilikte oldukça basit kas refleksleriyle başlayan düzenlemeler, beyin sapında daha karmaşık cevaplarla devam eder ve nihayet en karmaşık kas becerilerinin kontrol edildiği serebruma uzanır.

Bu bölümde, kas işlevlerinin omurilik tarafından kontrolünü tartışacağız. Omurilik beyne gidecek duyu sinyalleri veya beyinden geriye, perifere ulaşacak motor sinyaller için sadece bir geçiş yolu değildir. Gerçekten, omuriliğin özel nöron devreleri olmaksızın, beyindeki en karmaşık motor kontrol sistemleri bile amaca yönelik bir kas hareketini başaramaz. Bir örnek vermek gerekirse, beynin herhangi bir yerinde, bacakların, yürümek için gerekli olan öne ve arkaya doğru özel hareketlerini doğuracak nöron devresi yoktur. Oysa bu hareketlerin devreleri omuriliktedir ve yürüme işlemini harekete geçirmek için beyin basitçe *emir sinyallerini* gönderir.

Bu arada beynin rolünü de küçümsemeyelim. Çünkü beyin gerektiğinde dönme hareketlerini sağlamak, hızlanma süresince vücudu öne eğmek, yürüme hareketini gittikçe sıçramaya dönüştürmek, dengeyi sürekli izlemek ve korumak için omuriliğin aktivitesini düzenleyen ardışık emirler verir. Bunların hepsi beyinden gelen "emir" ve "analitik" sinyaller sayesinde yapılır. Fakat bu, omuriliğin bizzat emirlere hedef olan çok sayıda nöron devresini de gerektirir. Bu devreler, küçük bir kısmı hariç tüm kasların doğrudan kontrolünü sağlarlar.

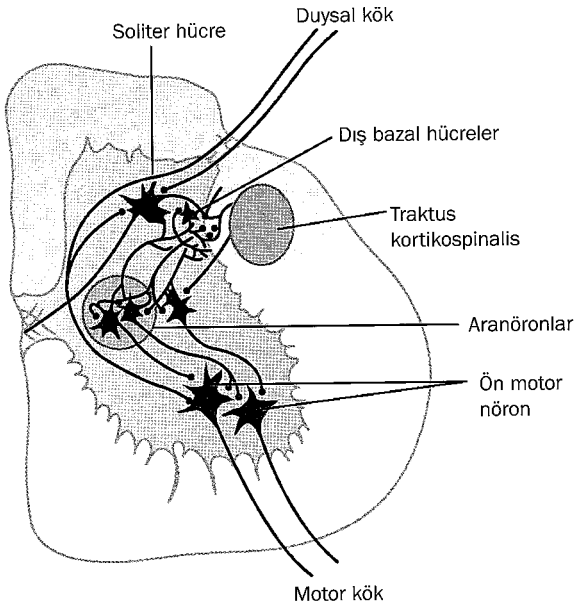
Spinal Hayvan ve Deserebre Hayvan. Omurilik fonksiyonları üzerinde yapılan çalışmalarda özellikle faydalı iki tip deneysel model bulunmaktadır: *(1) Spinal hayvan*: Omurilik sıklıkla boyun bölgesinden kesilir ve bu şekilde omuriliğin büyük bölümü yine de fonksiyonel kalır. *(2) Deserebre hayvan*: Bu durumda beyin sapı mezensefalonun ortası ile aşağısı arasından kesilir.

Bir *spinal hayvanın* hazırlanmasından hemen sonra kesitin altında kalan omurilik fonksiyonlarının çoğu şiddetli bir şekilde baskılanır. Sıçan ve kedilerde birkaç saat, maymunlarda birkaç hafta sonra omurilik intrensek fonksiyonlarının çoğu hemen hemen normale döner ve araştırmalar için uygun bir deneysel düzenek haline gelir.

Deserebre hayvanda, beyin sapı orta-aşağı mezensefalon seviyesinden kesilir ve bu durumda beynin yüksek kontrol merkezlerinden pons ve vestibüler kas kontrol çekirdeklerine gelen *normal baskılayıcı sinyaller engellenir*. Bu işlem bu çekirdeklerde tonik aktiviteye ve omuriliğin motor kontrol devrelerinin çoğuna kolaylaştırıcı sinyallerin taşınmasına sebep olur. Sonuçta omurilik motor refleksleri aşırı uyarılabilir hale gelir ve bu yüzden omurilik en düşük duysal uyaranla bile kolayca aktive olur. Bu düzenek kullanılarak omuriliğin kendi intrensek uyarıcı motor işlevleri üzerinde çalışma yapılabilir.

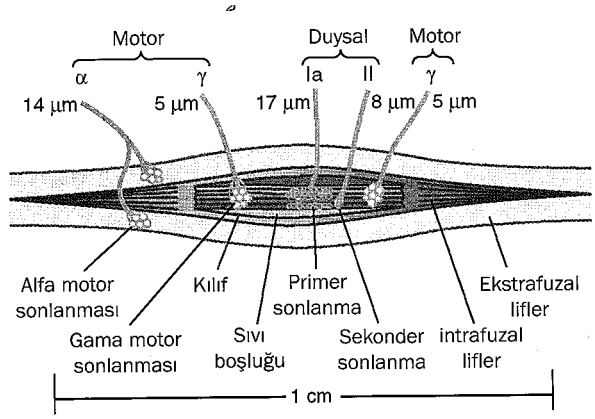
Motor İşlevler İçin Omuriliğin Organizasyonu

Omuriliğin gri maddesi spinal refleksler ve diğer motor işlevler için bütünleştirme alanıdır. Şekil 54-1, tek bir omurilik segmentinde, gri maddenin tipik organizasyonunu göstermektedir. Duysal sinyaller omuriliğe neredeyse tamamen duysal (posteriyor) köklerle girer. Omuriliğe girdikten sonra, her duysal sinyal iki ayrı yönde



ŞEKİL 54-1

Periferik duysal lifler ve kortikospinal liflerin omuriliğin ara nöronları ve ön motor nöronlarla bağlantıları.



ŞEKİL 54-2

Kas iğciğinin büyük ekstrafüzal iskelet kas lifleriyle ilişkisi gösterilmektedir. Kas iğciğinin hem motor hem de duyusal inervasyonuna dikkat ediniz.

yol alır: (1) Duysal sinirin bir dalı omuriliğin gri maddesinde sonlanır ve lokal segmenter refleksleri ve diğer lokal etkileri meydana getirir. (2) Diğer bir dalı, sinyalleri sinir sisteminin daha yüksek seviyelerine (daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi omuriliğin daha yüksek düzeylerine, beyin sapına ve hatta serebral kortekse) gönderir. Omuriliğin her segmenti (her bir spinal sinir seviyesi), gri madde içerisinde bulunan birkaç milyon nörona sahiptir. Bölüm 47 ve 48'de tartışılan duysal ileti nöronları dışındaki, diğer nöronlar iki tiptir: *(1) Ön motor nöronlar ve (2) aranöronlar.*

Ön Motor Nöronlar. Omurilik gri maddesi ön boynuzunun her segmentinde binlerce nöron yer almaktadır. Öteki nöronların çoğundan yüzde 50 ila yüzde 100 kadar daha büyük olan bu nöronlar *anteriyör ön motor nöron* adını alır. Bu nöronlardan başlayan sinir lifleri ön köklerle omurilikten ayrılarak doğrudan iskelet kası liflerini inerve ederler. Bu nöronlar iki tiptir, *alfa motor nöronlar ve gama motor nöronlar.*

Alfa Motor Nöronlar. Alfa motor nöronlardan, çapları ortalama 14 mikrometre olan kalın tip A alfa (Aα) sinir lifleri başlar. Bu lifler kasa girdikten sonra birçok kez dallanırlar ve büyük iskelet kas liflerini inerve ederler. Tek bir alfa sinir lifinin uyarılmasıyla uyarılan iskelet kası liflerinin sayısı üç gibi az sayıda liften yüzlerce life kadar olabilir ve bir sinir lifi ile uyardığı liflerin tümüne birden *motor ünite* adı verilir. Sinir impulslarının iskelet kaslarına iletilmesi ve bunların kasları uyarması Bölüm 6 ve 7'de tartışılmıştı.

Gama Motor Nöronlar. Omuriliğin ön boynuzlarında, iskelet kası liflerinin kasılmasını sağlayan alfa motor nöronlarla birlikte, onların yarısı kadar bir sayıda ve daha küçük olan *gama motor nöronlar* bulunmaktadır. Şekil 54-2'de görüldüğü gibi, bu gama motor nöronlar impulsları ortalama 5 mikron çapında olan daha küçük tipteki A gama (Aγ) motor sinir lifleri yoluyla intrafuzal lifler olarak adlandırılan küçük ve özel iskelet kası liflerine iletir. *İntrafuzal* lifler, bu bölümün sonunda tartışılacak olan ve temel kas "tonusunun" kontrolüne yardımcı olan kas iğciklerinin orta bölümünü oluştururlar.

Aranöronlar. Aranöronlar omurilik gri maddesinin bütün alanlarında -arka boynuzlarda, ön boynuzlarda ve Şekil 54-1'de görüldüğü gibi bu ikisinin arasındaki alanda bulunur. Bu hücrelerin sayısı yaklaşık ön motor nöronlarının 30 katı kadardır. Küçük olan ve çok kolay uyarılan bu hücreler, sıklıkla kendiliğinden aktif duruma geçerler ve saniyede 1500 kadar hızla deşarj yapabilirler. Birbirleriyle pek çok bağlantıları vardır ve ayrıca Şekil 54-1'de gösterildiği gibi çoğu doğrudan anteriyör motor nöronlarla sinaps yaparlar.

Aranöronlar ve ön motor nöronlar arasındaki ara bağlantılar, bu bölümün sonunda ele alınacak olan omuriliğin bütünleştirici işlevlerinin çoğundan sorumludur. Aslında Bölüm 46'da tanımlanan nöron devrelerinin, tüm farklı tipleri, *diverjan, konverjan ve tekrarlayan-deşarj devreleri* de dahil, omurilik ara nöron hücre havuzunda bulunmaktadır. Bu bölümde, omuriliğin özel refleks aktivitesinin çalışmasında bu farklı devrelerin birçok uygulamasını göreceğiz.

Spinal sinirlerden gelen duysal sinyallerin ya da beyinden gelen sinyallerin ancak çok azı doğrudan anteriyör motor nöronlarda sonlanır. Bu sinyallerin çoğu önce ara nöronlara taşınarak uygun şekilde işlem görür. Böylece, Şekil 54-1'de gösterildiği gibi, beyinden

kaynaklanan kortikospinal yol neredeyse tamamen ara nöronlar üzerinde sonlanır. Ancak, bu yoldaki sinyaller, ara nöron havuzunda öteki spinal yollardan ya da spinal sinirlerden gelen sinyallerle entegre edildikten sonra, nihayet kas fonksiyonunun kontrolü için anteriyör motor nöronlarda sonlanır.

Renshaw Hücresi Baskılayıcı Sistemi. Omuriliğin yine ön boynuzunda bulunan ve motor nöronlarla yakın ilişkili olan, çok sayıdaki küçük ara nöronlara *Renshaw hücreleri* denir. Bir akson anteriyör motor nöronun gövdesinden ayrılır ayrılmaz, kollateral dallar derhal aksondan ayrılıp komşu Renshaw hücrelerine uzanır. Bunlar *baskılayıcı hücrelerdir* ve çevredeki motor nöronlara baskılayıcı impulslar gönderirler. Böylece, her motor nöronun uyarılması, *lateral inhibisyon* denen bir etki ile komşu motor nöronları baskılama eğilimi gösterir. Bu etki belki de şu ana nedenle önemlidir: Bu etki, motor sistemin, duysal sistemin kullandığı ilkeye uygun olarak, sinyallerini odaklaştırmak ya da keskinleştirmek için bu lateral inhibisyonu kullandığını göstermektedir; yani sinyallerin komşu nöronlara yayılma eğilimi önlenerek, primer sinyal iletisinin azalmadan yerine ulaşması sağlanmaktadır.

Bir Omurilik Düzeyinden Diğer Düzeylere Multisegmenter Bağlantılar - Propriyospinal Lifler

Omurilikte yukarı çıkan ve aşağı inen bütün liflerin yarıdan fazlası *propriyospinal liflerdir*. Bunlar omuriliğin bir segmentinden ötekine giderler. Ayrıca, duysal lifler arka köklerden omuriliğe girdiklerinde aşağı ve yukarı giden dallara ayrılır. Bu dallardan bazıları sinyalleri her iki yönde sadece bir ya da iki segmente iletirken, ötekileri birçok segmente taşır. Omuriliğin bu çıkan ve inen propriyospinal lifleri, bu bölümde daha sonra anlatılan multisegmenter refleks yollarını yapar. Ön ve arka ekstremitelerin eşzamanlı hareketlerini düzenleyen refleksler de bunlara dahildir.

Kas Duysal Reseptörleri - Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organları-ve Kas Kontrolündeki Rolleri

Kas işlevinin uygun şekilde kontrolü, sadece omuriliğin ön motor nöronlarıyla kasın uyarılmasını gerektirmekle kalmaz, aynı zamanda her bir kasın her andaki işlevsel durumunu sürekli olarak omuriliğe bildiren duysal geribildirim bilgilerini de gerektirir. Yani, kasın boyu ne kadardır, o andaki gerim derecesi nedir ve boyu ya da gerimi hangi hızda değişmektedir? Bu bilgiyi sağlamak için, kaslar ve kasların tendonları, çok sayıda iki özel tip duysal reseptörle donatılmıştır: (1) *Kas iğcikleri* (bak Şekil 54-2), bunlar kasın orta bölümleri boyunca yer alır ve sinir sistemine ya kasın boyu veya boyundaki değişmelerin hızıyla ilgili bilgileri gönderir, ve (2) *Golgi tendon organları* (Bkz. Şekil 54-7), kasın tendonunda yer alırlar ve tendonun gerimi veya gerimin değişme hızı ile ilgili bilgileri iletirler.

Bu iki reseptörden gelen sinyaller, tümüyle ya da neredeyse tümüyle kasın kendi kendini kontrol etmesine hizmet ederler, çünkü neredeyse tümüyle bilinçaltı düzeyde çalışırlar. Buna rağmen, çok miktardaki bilgiyi yalnız omuriliğe değil aynı zamanda serebelluma ve serebral kortekse de göndererek, sinir sisteminin bütün bu bölümlerinin, kas kasılmasının kontrolü işlevlerine yardımcı olurlar.

Kas İğciklerinin Reseptör Fonksiyonu

Kas İğciğinin Yapısı ve Motor İnervasyonu. Kas iğciklerinin organizasyonu Şekil 54-2'de gösterilmektedir. Her iğcik, 3-10 milimetre uzunluğundadır. Her iğcik, uçlarında sivrileşen ve etrafındaki büyük ekstrafuzal iskelet kas liflerinin glikokaliksine tutunan 3-12 kadar çok küçük *intrafuzal kas lifinden* meydana gelmektedir. Her intrafuzal lif, çok küçük bir iskelet kası lifidir. Bununla beraber, bu liflerin her birinin orta böümünde, -yani iki uç arasındaki orta bölgede- aktin ve miyozin filamentleri yok veya çok azdır.

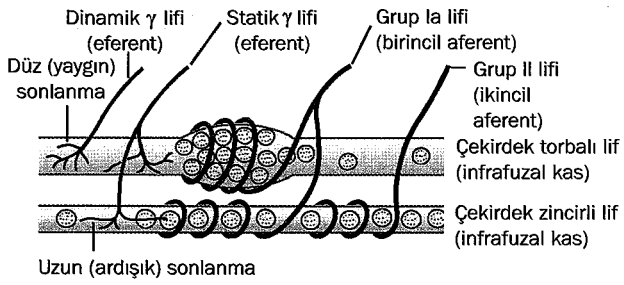
Bu nedenle, uçlar kasıldığı zaman bu merkezi bölge kasılmaz. Bunun yerine daha sonra açıklayacağımız gibi, bir duysal reseptör olarak görev yapar. İğciğin kasılan uç kısımları, daha önce tanımlandığı gibi omuriliğin ön boynuzundaki küçük tip A gama motor nöronlardan kaynaklanan *küçük gama motor sinir lifleriyle* uyarılır. Bu gama motor sinir liflerine aynı zamanda, ekstrafuzal iskelet kaslarını inerve eden büyük *alfa eferent liflerin* (tip A alfa sinir lifleri) aksine, *gama eferent lifler* de denir.

Kas İğciklerinin Duysal İnervasyonu. İntrafuzal liflerin kasılabilir eleman (miyozin ve aktin) taşımayan orta bölümü, kas iğciğinin reseptör parçasıdır. Şekil 54-2'de ve daha ayrıntılı olarak Şekil 54-3'de gösterildiği gibi, duysal lifler bu bölgeden başlar ve bunlar iğciğin orta bölgesinin gerilmesiyle uyarılır. Kolayca anlaşıldığı gibi, kas iğciği reseptörü iki yoldan uyarılabilir:

1. Kasın tümüyle uzaması, iğciğin orta bölümünü gererek reseptörü uyarır.
2. Kasın boyu tümüyle değişmese bile, iğcikteki intrafuzal liflerin uç bölümlerinin kasılması da liflerin orta kısmını gerer ve sonuçta reseptörü uyarır.

Kas iğciğinin merkezi reseptör alanında iki tip duysal sonlanma bulunmaktadır. Bunlar birincil ve ikincil sonlanmalardır.

Birincil Sonlanma. Reseptörün ortasında büyük bir duysal lif, her intrafuzal lifin etrafını spiral şeklinde sararak, *birincil sonlanma*, veya *anülospiral sonlanma* denen yapıyı oluşturur. Bu sinir lifi ortalama çapı 17 mikrometre kadar olan Ia tipindedir ve duysal sinyalle-



ŞEKİL 54-3

Çekirdek torbalı ve çekirdek zincirli kas iğciği liflerinin üzerindeki sinirsel bağlantıların detayları. (Stein RB'den değiştirilerek: Peripheral control of movement. Physiol Rev 54: 225, 1974.)

ri omuriliğe iletme hızı tüm vücuttaki herhangi bir duysal sinirinki kadar hızlı olup, 70-120 m/sn kadardır.

İkincil Sonlanma. Tip II lifleri, Şekil 54-2 ve 54-3'de gösterildiği gibi, ortalama çapları 8 mikrometre olan ve genelde bir fakat bazen iki olan daha küçük duyu lifleri olup birincil sonlanmanın bir tarafından veya her iki tarafından reseptör bölgesini innerve eder. Bu duysal sonlanmaya ikincil sonlanma adı verilir; genelde *ikincil sonlanma*, Ia liflerinin intrafuzal lifleri sardığı şekilde sarar, fakat sıklıkla bir çalının dalları gibi yayılır.

İntrafuzal Liflerin Çekirdek Torbalı ve Çekirdek Zincirli Liflere Ayrılması - Kas İğciklerinin Dinamik ve Statik Yanıtı. Kas iğciğindeki intrafuzal liflerin de iki tipi vardır: (1) *çekirdek torbalı kas lifleri* (her bir iğcikte bir ila üç kadar): Şekil 54-3'te üstteki lifte görüldüğü gibi, birkaç tane kas lifi çekirdeği, reseptör alanının orta kısmında genişlemiş bir "kese" içinde toplanmıştır, ve (2) *çekirdek zincirli* lifler (üç ila dokuz kadar): çekirdek torbalı liflerin yarısı kalınlığında ve uzunluğundadır. Şekilde alttaki lifte görüldüğü gibi, reseptör alanı boyunca bir zincir gibi sıralanmış çekirdekler bulunmaktadır. Primer duysal sinir sonlanması (17 mikrometrelik duysal lif), hem çekirdek torbalı intrafuzal lifler hem de çekirdek zincirli lifler tarafından uyarılır. Öte yandan, ikincil sonlanma (8 mikrometrelik duysal lif), ise genelde yalnız çekirdek zincirli lifler tarafından uyarılır. Bu ilişkiler Şekil 54-3'de gösterilmiştir.

Birincil ve İkincil Sonlanmaların Reseptör Uzunluğuna Yanıtı - "Statik" Yanıt. Kas iğciğinin reseptör bölümü *yavaşça* gerildiği zaman, birincil ve ikincil sonlanmaların her ikisinden iletilen impulsların sayısı, hemen hemen gerilme derecesiyle doğru orantılı olarak artar ve sinir uçları bu impulsları dakikalarca iletmeye devam ederler. Bu etki, iğcik reseptörünün *statik* yanıtı olarak adlandırılır. Bunun anlamı basitçe, primer ve sekonder sonlanmaların reseptörün kendisi gerilmiş durumda kaldığı sürece sinyalleri sürekli olarak iletmeleridir.

Birincil Sonlanmaların (İkincil Sonlanma Değil), Reseptör Boyunun Değişme Hızına Yanıtı- "Dinamik" Yanıt. İğcik reseptörlerinin boyu ani olarak arttığında, özellikle birincil sonlanma (ikincil sonlanma değil) kuvvetli bir şekilde uyarılır. Birincil sonlanmanın bu aşırı uyarımına *dinamik yanıt* adı verilir, yani birincil sonlanmalar iğcik boyundaki *hızlı bir değişmeye* son derece aktif yanıt verirler. Hatta bir iğcik reseptörünün boyu, sadece mikrometrenin bir bölümü kadar artarsa ve bu artma saniyenin kesri içinde ortaya çıkarsa, birincil reseptörlerden büyük, (17-mikrometre) duysal sinir lifine, *sadece boy gerçekten artarken* çok büyük sayıda fazladan impuls iletilir. Boydaki artma durduğu anda bu fazladan impuls deşarjının hızı sinyalde çok daha küçük statik yanıtın düzeyine geri döner.

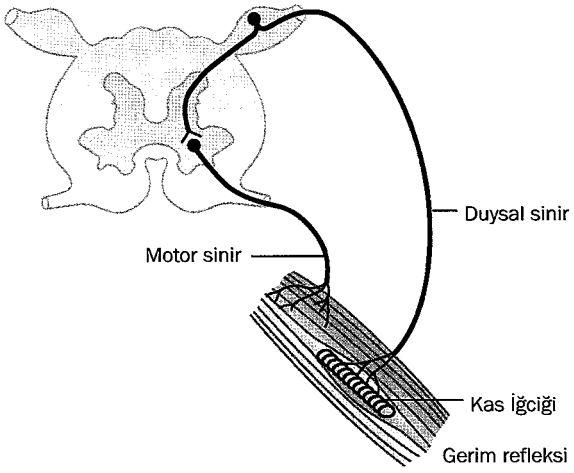
Tersine, iğcik reseptörü kısaldığı zaman, duysal sinyaller aksi yönde oluşur. Böylece, primer sonlanmalar, iğcik reseptörünün boyundaki herhangi bir değişmeyi bildirmek için omuriliğe her birisi negatif veya pozitif son derece güçlü sinyaller gönderir.

Statik ve Dinamik Yanıt Şiddetinin Gama Motor Sinirlerle Kontrolü. Kas iğciklerine giden gama motor sinirler iki tipe ayrılır: Gama-dinamik (gama- d) ve gama statik (gama-s). Bunlardan ilki, esas olarak çekirdek torbalı intrafuzal lifleri ve ikincisi de başlıca çekirdek zincirli intrafuzal lifleri uyarır. Gama-d lifleri çekirdek torbalı lifleri uyardığı zaman, kas iğciğinin dinamik cevabı aşırı derecede artar, oysa statik cevap pek az etkilenir. Öte yandan, zincir çekirdekli lifleri uyaran gama-s liflerinin stimülasyonu statik cevabı artırırken dinamik cevap üzerinde daha az etkiye neden olur. İlerideki paragraflarda kas iğciğinin bu iki tip cevabının kas kontrolünün farklı tiplerinde önemli olduğu gösterilmektedir.

Normal Koşullarda Kas İğciklerinin Sürekli Deşarjı. Normalde, özellikle gama lifi bir miktar uyarıldığında, kas iğcikleri sürekli olarak duysal sinir impulsları oluştururlar. Kas iğciklerinin gerilmesi deşarj frekansını artırır, halbuki iğciğin kısalması deşarj hızını düşürür. Böylece iğcikler omuriliğe ya *pozitif sinyaller* gönderir, -yani, impuls sayısının artması bir kasın gerildiğini bildirir -ya da *negatif sinyaller* gönderir ve impuls sayısının normal düzeyin altına düşmesi kasın gerilmediğini gösterir.

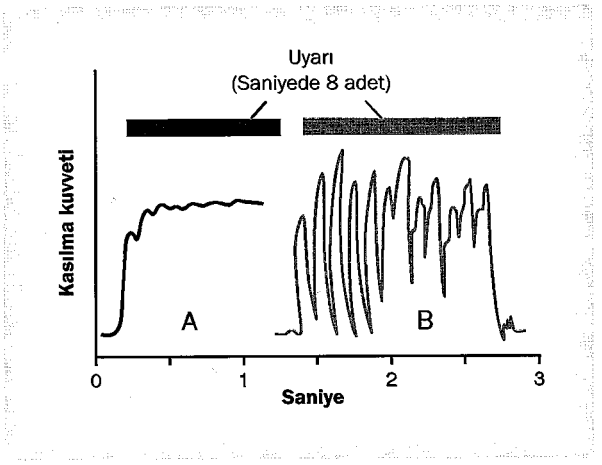
Kas Gerim Refleksi

Kas iğciği işlevinin en basit göstergesi, *kas gerim refleksidir*. Bir kas ne zaman hızlıca gerilirse, iğciklerin uyarılması aynı kasın ve yakın işbirliği yapan sinerjis-



ŞEKİL 54-4

Gerim refleksinin nöron devresi.



ŞEKİL 54-5

Omurilikten gelen bir sinyal ile kasın iki koşulda kasılması: A eğrisi, normal kasta, ve B eğrisi, 82 gün önce omuriliğin arka kökleri kesilerek, kas iğcikleri denerve edilmiş bir kasta. A eğrisinde kas iğciği refleksinin düzeltici etkisine dikkat ediniz (Creed RS ve ark.'dan değiştirilerek: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932)

tik kaslarda büyük iskelet kas liflerinin refleks kasılmalarına neden olur.

Gerim Refleksinin Nöron Devresi. Şekil 54-4, kas iğciği gerim refleksinin temel devresini göstermektedir. Görüldüğü gibi, Ia tipi bir propriyoseptör sinir lifi, bir kas iğciğinden başlamakta ve omuriliğin dorsal köklerine girmektedir. Bu liflerin bir dalı doğrudan omuriliğin gri maddesinin ön boynuzuna giderek ön motor nöronlarla sinaps yaptıktan sonra, motor sinir lifleri geriye, kas iğciği liflerinin başladığı aynı kasa giderler. Bu yol, iğciğin uyarılmasından sonra refleks sinyalinin mümkün olan en kısa gecikme ile geriye, kasa dönmesini sağlayan bir *monosinaptik* yoldur. Kas iğciğinden kaynaklanan tip II liflerinin çoğu omurilik gri maddesindeki çok sayıda ara nöron üzerinde sonlanır, sonra bunlar ön motor nöronlara daha gecikmeli sinyalleri iletir veya diğer görevleri yaparlar.

Dinamik Gerim Refleksi ve Statik Gerim Refleksleri. Gerim refleksi, dinamik gerim refleksi ve statik gerim refleksi olmak üzere iki bileşene ayrılabilir. *Dinamik gerim refleksi*, hızlı gerilme veya gerilmeme nedeniyle kas iğciklerinin birincil duysal sonlanmalarından iletilen güçlü dinamik sinyalle uyarılır.

Yani, kas ani olarak gerildiği veya gerilmediği zaman, omuriliğe güçlü bir sinyal iletilir ve bu, sinyalin doğduğu kasta anında güçlü bir refleks tarzında kasılmaya (veya kasılmada azalmaya) neden olur. Böylece, *bu refleks kasın boyundaki ani değişmelere karşı koymak üzere işlev görür*. Dinamik gerim refleksi, kas yeni uzunluğuna ulaşıncaya kadar gerildikten (veya gerilmedikten) sonra saniyenin bir kesri kadar bir süre içerisinde ortadan kalkar, ancak daha zayıf olan statik gerim refleksi, bundan sonra da uzun bir süre devam eder. Bu refleks hem birincil hem de ikincil sonlanmalarla iletilen sürekli statik reseptör sinyallerince oluşturulur. Statik gerim refleksinin önemi, kasın kasılma derecesinin belli bir süre değişmeden sabit kalabilmesine sebep olmasıdır (kişinin sinir sistemi özellikle başka türlü istediği zamanlar hariç).

Dinamik ve Statik Gerim Reflekslerinin "Söndürme" Fonksiyonu

Gerim refleksinin özellikle önemli bir fonksiyonu, dalgalanmaları ya da sıçrayıcı tipte bazı vücut hareketlerini önleme yeteneğidir. Bu söndürücü ya da düzgünleştirici işlevin bir örneği aşağıdaki paragrafta açıklanmaktadır.

Kas Kasılmasını Düzgünleştirmede Söndürme Mekanizması. Omurilikten bir kasa iletilen sinyaller sıklıkla düzensiz bir biçimdedir, şiddetleri önce birkaç milisaniye artar sonra azalır, daha sonra başka bir şiddet düzeyine dönüşür ve böylece devam eder. Kas iğciği apareyi yeterli görev yapmadığı zaman, böyle bir sinyalin oluşumu süresince kas kasılması sıçrayıcı karakterde gerçekleşir. Bu etki Şekil 54-5'te gösterilmektedir. A eğrisinde, uyarılan kasın kas iğciği refleksi sağlamdır. Motor sinirin saniyede 8 gibi düşük bir frekansla uyarıldığı zaman bile kasılmanın nisbeten düzgün olduğuna dikkat ediniz. B eğrisi, üç ay önce kas iğciğinin duysal siniri kesilen hayvanda aynı deneyi göstermektedir. Kas kasılmasının burada düzensiz olduğuna dikkat ediniz. Böylece, A eğrisi, kasın motor sistemine gelen giriş sinyallerinin sıçrayıcı karakterde olması durumunda bile, kas iğciğinin pürüzsüz kasılmayı sağlamak üzere söndürücü mekanizma yeteneğini grafiksel olarak göstermektedir. Bu etki, kas iğciği refleksinin, *sinyalin ortalama değerini bulma fonksiyonu* olarak da adlandırılabilir.

İstemli Motor Aktivitede Kas İğciğinin Rolü

Gama eferent sisteminin önemini vurgulamak için, kasa giden tüm motor sinirlerin yüzde 31'inin, kalın A alfa tipi motor liflerden ziyade, ince A gama tipi eferent lifler olduğunu bilmek yeterlidir. Motor korteks ya da beynin diğer alanlarından doğan sinyaller alfa motor nöronlara geldiğinde genel olarak, gama motor nöronlar da eşzamanlı bir şekilde uyarılırlar. Buna alfa ve gama motor nöronların *koaktivasyonu* (eş-etkinleşme) denir. Bu, ekstrafuzal iskelet kas lifleri ve kas iğciği intrafuzal liflerinin her ikisinin de aynı zamanda kasılmasına yol açar.

Kas iğciği intrafuzal liflerinin, kalın iskelet kası lifleriyle aynı zamanda kasılması iki amaca hizmet eder: İlk olarak kasın tamamının kasılma süreci boyunca, kas iğciğinin reseptör bölümünün uzunluğunu değişmeden korur. Böylece eş-etkinleşme kas iğciği refleksinin kas kasılmasına zıt bir etki yapmasını önler. İkinci olarak, kasın boyundaki değişmeye bağlı olmaksızın kas iğciğinin uygun söndürme işlevini devam ettirir. Örneğin, eğer kas iğciği, kalın kas lifleriyle birlikte kasılıp gevşemeseydi, iğciğin reseptör bölümü bazen gevşek kalacak, bazen de aşırı gergin duruma gelecekti. Her iki durumda da, kas iğciği optimal koşullarda çalışmamış olurdu.

Gama Motor Sistemini Kontrol Eden Beyin Alanları

Gama eferent sistem, beyin sapının bulboretiküler kolaylaştırıcı bölgesinden gelen sinyallerle ve ikincil olarak da *(1) serebellumdan, (2) bazal gangliyonlardan ve (3) serebral korteksten* bulboretiküler bölgeye iletilen impulslarla özgül olarak uyarılır.

Gama efferent sisteminin tam olarak kontrol mekanizmaları hakkında bilgimiz çok azdır. Bununla birlikte, bulboretiküler kolaylaştırıcı alan özellikle yer çekimi karşıtı kasılmalarla ilgili olduğundan ve yer çekimi karşıtı kaslarında kas iğcikleri özellikle çok yoğun olarak bulunduğundan, yürüme ve koşma sırasında vücudun değişik kısımlarındaki hareketlerin söndürülmesinde gama efferent mekanizmanın önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır.

Kas İğciği Sistemi Germe Eylemi Süresince Vücudun Pozisyonunu Sabitleştirir

Kas iğciği sisteminin en önemli işlevlerinden biri gergin motor hareket sırasında vücut pozisyonunu stabil hale getirmektir. Bunu yapmak için, bulboretiküler kolaylaştırıcı bölge ile beyin sapının ilgili alanları gama sinir lifleri yoluyla uyarıcı sinyalleri kas iğciklerinin intrafuzal kas liflerine iletir. Sinyaller iğciklerin uçlarını kısaltıp, ortadaki reseptör bölgeleri gererek, iğcik reseptöründen sinyal çıkışını artırır. Bununla birlikte, her eklemin her iki tarafındaki iğcikler aynı anda uyarılırlarsa, eklemin her iki tarafındaki iskelet kaslarının refleks yoldan uyarılması da artacak ve eklemde birbirine zıt yönde etki gösteren sert, sıkı kaslar oluşacaktır. Net etki olarak, eklem pozisyonu kuvvetli bir şekilde stabilize olur ve oldukça duyarlı hale gelen gerim refleksi, eklemin mevcut durumunu değiştirmeye yönelik herhangi bir kuvvete karşı koyar.

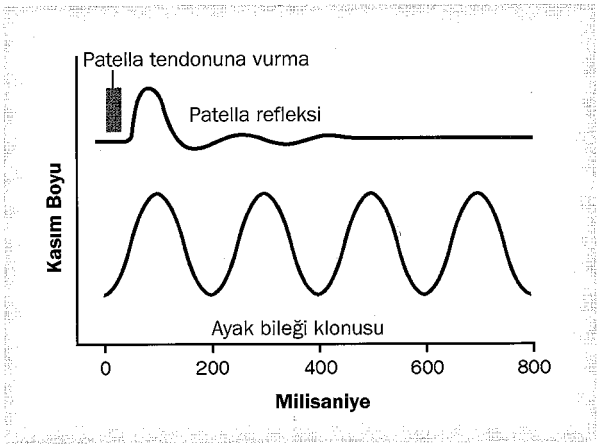
Bir kişi yüksek derecede hassas ve kesin pozisyon ayarı gerektiren bir kas işlevi gerçekleştirmek zorunda kaldığında, beyin sapının bulboretiküler kolaylaştırıcı bölgesinden gelen sinyaller ile uygun kas iğciklerinin eksitasyonu ana eklemlerin pozisyonunu sabitleştirir. Bu stabilizasyon, karmaşık motor işlemleri gerektiren ayrıntılı ve istemli ilave hareketleri (parmak veya diğer vücut kısımlarının hareketi) yapmada çok fazla yardımcı olur.

Gerim Refleksinin Klinik Uygulamaları

Bir klinisyen bir hastanın fizik muayenesini gerçekleştirirken hemen her seferinde hastanın çoklu gerim reflekslerini kontrol eder. Burada amaç, beynin omuriliğe gönderdiği arka plan uyarının ne miktarda olduğunu, veya "tonus"u belirlemektir. Bu refleks aşağıdaki gibi değerlendirilir.

Patella Refleksi ve Diğer Kas Reflekseleri. Patella ve diğer kas reflekslerinin değerlendirilmesi, klinik olarak gerim reflekslerinin duyarlığını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Patella refleksi, bir refleks çekici ile basitçe patella tendonuna vurularak uyarılabilir; bu işlem hemen kuadriseps kasını gerer ve *dinamik gerim refleksini* başlatarak bacağın ileri doğru "fırlamasına" neden olur. Şekil 54-6'ın üst bölümü, patella refleksi sırasında kuadriseps kasından kaydedilmiş bir miyogramı göstermektedir.

Benzer refleksler hemen hemen vücuttaki tüm kaslardan, ya kasın tendonuna veya kasın orta bölgesine vurularak alınabilir. Diğer bir deyişle, dinamik bir gerim ref-



ŞEKİL 54-6

Patella refleksi sırasında kuadriseps kasından (üstte) ve ayak bileği klonusu sırasında gastroknemius kasından (altta) kaydedilen miyogramlar.

leksini elde etmek için, tek gerekli olan kas iğciklerinin ani olarak gerilmesidir. Kas refleksleri, nörologlar tarafından, omurilik merkezlerinin fasilitasyon (kolaylaştırma) derecesini saptamak için kullanılır. Merkezi sinir sisteminin üst bölümlerinden omuriliğe çok sayıda kolaylaştırıcı impuls iletildiği zaman, kas refleksleri büyük ölçüde şiddetlenir. Öte yandan, kolaylaştırıcı impulslar bastırılır ya da ortadan kalkarsa, kas refleksleri çok zayıflar ya da kaybolur. Bu refleksler çoğunlukla beynin motor alanlarındaki lezyonlardan sonra veya beyin sapının bulboretiküler kolaylaştırıcı alanını uyaran hastalıkların neden olduğu kas spastisitesinin bulunup bulunmadığını belirlemek için kullanılırlar. Genellikle, *serebral korteksin motor alanlarındaki geniş lezyonlar* (fakat alt motor kontrol alanlarını kapsamayan ve özellikle inme ve beyin tümörlerinden kaynaklanan lezyonlar), vücudun karşı tarafındaki kaslarda çok abartılı kas reflekslerine neden olurlar.

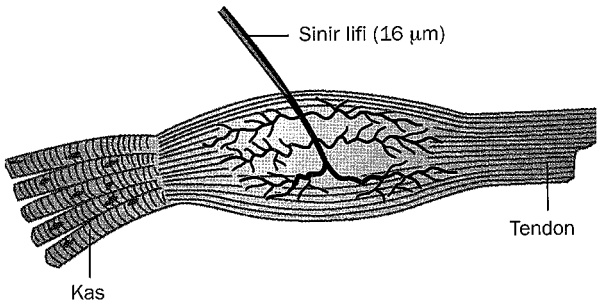
Klonus-Kas Kasılmalarının Dalgalanmaları. Bazı koşullar altında kas refleksleri osilasyon gösterebilir, bu olaya *klonus* denir (Şekil 54-6'da alt bölümdeki miyograma bakınız). Bu osilasyon hareketi özellikle aşil klonusu ile ilgili olarak aşağıdaki gibi açıklanabilir:

Ayak parmakları üzerinde duran bir şahıs, gastroknemius kaslarından birini gerecek şekilde vücudunu aniden aşağıya doğru bırakırsa, kas iğciklerinden doğan gerim refleksi impulsları omuriliğe iletilir. Bu impulslar gerilmiş olan kası refleks yoldan uyarır ve vücut tekrar yukarıya doğru kalkar. Saniyenin bir bölümü kadar bir zaman içinde, kasın refleks kasılması söner ve vücut tekrar düşer, bu ise iğcikleri ikinci kez gerer. Yeniden bir dinamik gerim refleksi vücudu kaldırır, fakat bu da saniyenin bir kesri içinde söner ve vücut bir kere daha düşerek yeni bir siklusu başlatır. Bu şekilde, gastroknemius kasının gerim refleksi genellikle uzun bir süre boyunca dalgalanmaya devam eder; bu klonustur.

Klonus genellikle, gerim refleksi beyinden gelen kolaylaştırıcı impulslarla fazla duyarlı hale geldiğinde ortaya çıkar. Örneğin, deserebre hayvanda gerim refleksleri fazlaca kolaylaştırmaya uğradığı için klonus kolaylıkla ortaya çıkar. Bu nedenle, omuriliğin fasilitasyon derecesini saptamak amacıyla nörologlar hastalarda klonusu araştırırlar. Kası ani olarak germek ve sabit bir gerim kuvvetini uygulamak yoluyla bu araştırılır. Eğer klonus ortaya çıkarsa, fasilitasyon derecesinin yüksek olduğu anlaşılır.

Golgi Tendon Refleksi

Golgi Tendon Organı Kas Geriminin Kontrolüne Yardım Eder. Golgi tendon organı, Şekil 54-7'de gösterildiği gibi, içinden kas tendon liflerinin geçtiği kapsüllü bir duysal reseptördür. Genellikle her Golgi tendon organına 10-15 kadar kas lifi seri olarak bağlanır ve organ, kasın gerilmesi veya kasılması sonucu bu küçük kas demeti "gerildiğinde" uyarılır. Kas iğciği ile Golgi tendon organının uyarılmaları arasındaki temel fark, kendisindeki gerimin yansıması olarak *tendon organı kasın gerimini algılarken, iğciğin kasın uzunluğunu ve kas uzunluğundaki değişimleri* algılamasıdır.



ŞEKİL 54-7

Golgi tendon organı.

Tendon organı, kas iğciğinin birincil reseptörü gibi, hem *dinamik* hem de *statik yanıtlar* meydana getirir. Kasın gerimi ani olarak arttığı zaman (dinamik yanıt) yoğun şekilde yanıt oluşturur. Fakat saniyenin bir bölümü kadar zaman içinde daha aşağı düzeyde, kas gerginliği ile hemen hemen doğrudan orantılı sabit bir deşarj değerine ayarlanır (statik yanıt). Böylece, Golgi tendon organları, her kasın en küçük segmentindeki gerim derecesi hakkındaki bilgiyi anında merkezi sinir sistemine iletir.

İmpulsların Tendon Organından Merkezi Sinir Sistemine İletisi. Tendon organından kaynaklanan sinyaller, kalın ve hızlı ileten Ib tipi sinir lifleriyle taşınır. Ortalama çapları 16 mikrometre kadar olan bu lifler, kas iğciklerindeki primer sonlanmalardan biraz daha incedir. Primer sonlanmalar gibi bu lifler de sinyalleri hem omurilikteki lokal alanlara, hem de spinoserebellar yollar gibi uzun liflerin oluşturduğu yollar ile serebelluma ve başka yollarla da serebral kortekse taşırlar. Lokal omurilik sinyali tek bir baskılayıcı ara nöronu uyarır, o da, anteriyör motor nöronu baskılar. Bu lokal devre, komşu kasları etkilemeden, doğrudan ilgili kası inhibe etmektedir. Beyine giden sinyaller arasındaki ilişki ve kas kontrolünde yer alan diğer beyin bölümleri ve serebellumun işlevleri Bölüm 56'da tartışılacaktır.

Tendon Refleksinin Baskılayıcı Yapısı ve Önemi

Kasa bağlı olarak gerimdeki artışla bir kas tendonunun Golgi tendon organları uyarıldığında omuriliğe taşınan sinyaller o kasta refleks etkilere sebep olur. Bu refleks tümüyle *baskılayıcı* karakter taşımaktadır. Böylece, bu refleks kasta aşırı gerilmenin gelişmesini önleyen bir *negatif geri bildirim* mekanizmayı sağlamaktadır. Kasta ve buna bağlı olarak tendondaki gerim aşırı bir hal aldığı zaman, tendon organından gelen baskılayıcı etki omurilikte ani bir reaksiyona ve bütün kasın ansızın gevşemesine sebep olacak kadar büyük olabilir. Bu etkiye *uzama reaksiyonu* adı verilir; bunun olasılıkla kasın yırtılmasını veya tendonun bağlandığı kemikten kopmasını önleyen bir koruyucu mekanizma olduğu sanılmaktadır. Örneğin, laboratuvarda kasların elektrikle doğrudan uyarılması halinde bu negatif refleks ile engelleme olmadığından, böyle tahrip edici etkiler ortaya çıkabilir.

Tendon Refleksinin Olası İşlevi Kas Lifleri Arasında Kasılma Gücünü Eşitlemektir. Golgi tendon refleksinin bir başka muhtemel fonksiyonu ayrı kas liflerinin oluşturduğu kasılma kuvvetlerini eşitlemektir. Fazla uyarılan kas liflerinde gerim refleks yolla azaltılır, az gerilmiş liflerse refleksin olmaması nedeniyle daha fazla uyarılır. Bu durum kas yükünü bütün kas liflerine dağıtır ve özellikle aşırı yüklenme olasılığı olan az sayıda kas lifinin bulunabileceği izole kas alanlarında hasarı önler.

Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organlarının Motor Kontrolde Beynin Yüksek Seviyeleri ile Birlikte İşlevleri

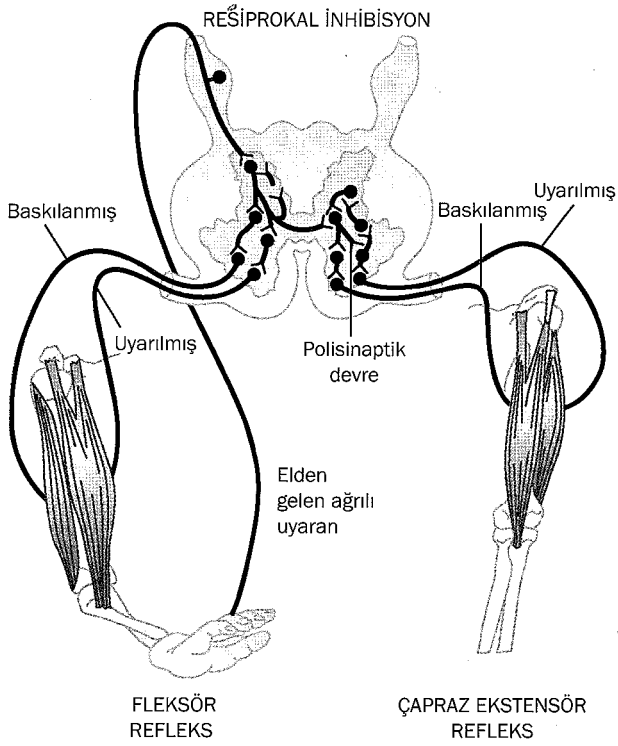
Kas iğcikleri ve Golgi tendon organlarının motor işlevin omurilikten kontrolündeki işlevini vurguladık, aynı zamanda bu iki duyusal organ yüksek motor kontrol merkezlerine kaslarda meydana gelen ani değişiklikleri de bildirir. Örneğin, dorsal spinoserebellar yollar hem kas iğciklerinden hem de Golgi tendon organlarından aldıkları anlık bilgiyi, 120 m/saniyeye yaklaşan ileti hızıyla, beyin veya omuriliğin herhangi bir yerindeki iletiden çok daha hızlı bir şekilde, doğrudan serebelluma iletirler. Bundan başka yollar benzer bilgileri beyin sapının retiküler bölgelerine, daha az ölçüde serebral korteksin motor alanlarına kadar taşır. Bölüm 55 ve 56'da, bu reseptörlerden gelen bilgilerin, tüm bu alanlardan kaynaklanan motor sinyallerin geribildirim kontrolü için, çok önemli olduğundan bahsedilecek.

Fleksör Refleks ve Geriçekme Refleksleri

Spinal ya da deserebre hayvanda bir ayak derisine uygulanan herhangi bir tipte duysal uyaran, ayakta fleksör kasların kasılmasına ve böylece ayağın uyaran objeden çekilmesine yol açar. Buna *fleksör refleks* denir. Klasik şekliyle, fleksör refleks iğne batırma veya sıcaklık uygulaması yoluyla ağrı uçlarının kuvvetle uyarılması sonucu elde edildiği için, buna *nosiseptif refleks* veya basitçe bir *ağrı refleksi* denir. Dokunma reseptörlerinin uyarılması da daha hafif ve daha kısa süren bir fleksör refleks doğurabilir.

Ayakların dışında, vücudun diğer bazı bölümleri de ağrılı bir şekilde uyarıldığında benzer şekilde o bölgeler de *uyarandan geri çekilir*. Temelde bu aynı tip refleks olduğu halde, bu refleks fleksiyon kaslarıyla sınırlı kalmaz. Bu nedenle, vücudun farklı bölgelerindeki bu reflekslerin birçok şekline *geriçekme refleksleri* adı verilmektedir.

Fleksör Refleksin Nöronal Mekanizması. Şekil 54-8'in sol tarafında fleksör refleksin nöronal yolları gösterilmektedir. Bu örnekte, ele ağrılı bir uyaran verilmekte, so-



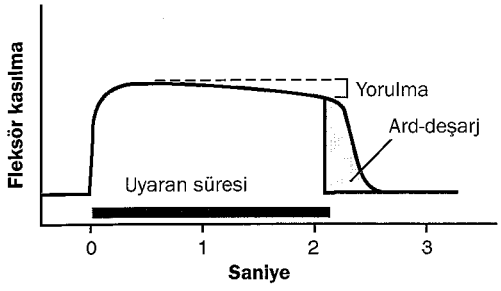
ŞEKİL 54-8

Fleksör refleks, çapraz ekstensör refleks ve resiprokal baskılama.

nuçta üst kolun fleksör kasları kasılmakta ve böylece el ağrılı uyarandan çekilmektedir.

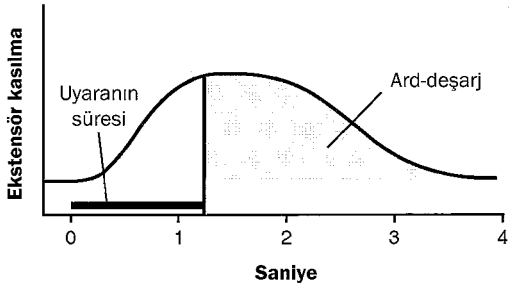
Fleksör refleksi oluşturan yollar, doğrudan ön motor nöronlara geçmez, bunun yerine önce ara nöron havuzuna uğrar, ancak ikinci aşamada motor nöronlara geçer. Mümkün olan en kısa devre üç ya da dört nöronlu yoldur; bununla birlikte refleks sinyallerinin çoğu, bundan daha fazla nörondan geçer. Başlıca devre tipleri şöyle sıralanabilir; (1) geri çekme için gerekli olan kaslara refleksi yaymak üzere dağılan devreler, (2) antagonist kasları baskılayan resiprokal baskılama devreleri, ve (3) uyarıdan sonra saniyenin küçük bir kesrinde sonlanan ard-deşarjları oluşturan devreler.

Şekil 54-9, bir fleksör refleks sırasında fleksör kastan kaydedilen tipik bir miyogramı göstermektedir. Bir ağrı sinirinin uyarılmasından birkaç milisaniye sonra fleksör yanıt ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki birkaç saniyede de refleks yorulmaya başlar. Bu durum, aslında, omuriliğin daha karmaşık bütünleştirici reflekslerinin özelliğidir. Nihayet, uyaran geçtikten sonra, kas kasılması bazal düzeyine dönmeye başlar, fakat ard-deşarjlar nedeniyle bu dönüş için milisaniyelerce zaman gereklidir. Ard-deşarjların süresi, refleksi başlatan duysal uyaranın şiddetine bağlıdır. Güçlü bir ağrı uyaranı sonrası bir veya daha fazla saniye sürebilen bir ard-deşarja karşın, zayıf bir dokunma uyaranı hemen hemen hiç ard-deşarj oluşturmaz.



ŞEKİL 54-9

Fleksör refleksin miyogramında refleksin hızlı başlangıcı, yorgunluk dönemi ve uyarı bittikten sonra da ard-deşarj görülmektedir.



ŞEKİL 54-10

Bir çapraz ekstensör refleks miyogramı. Yavaş başlayan fakat uzayan bir ard-deşarj görülmektedir.

Fleksör reflekste görülen ard-deşarj çok büyük olasılıkla Bölüm 46'da tartışılan her iki tip tekrarlayan deşarj devrelerinden kaynaklanmaktadır. Elektrofizyolojik çalışmalar 6-8 milisaniye süren kısa süreli ard-deşarjların, uyarılan aranöronların tekrarlayan deşarjlarından kaynaklandığını göstermektedir. Ayrıca güçlü bir ağrılı uyarandan sonra görülen uzun süreli ard-deşarja neredeyse kesin olarak yansımalı aranöron devrelerini uyaran rekurrent yollar sebep olur. Bu devreler bazen, gelen duysal sinyaller kesildikten saniyeler sonra bile ön motor nöronlara impuls taşır.

Böylece, fleksör refleks, ağrıyan ya da başka bir şekilde irritasyona uğrayan vücut bölümünü, bir uyarandan uzaklaştırmak için uygun şekilde organize edilmektedir. Ayrıca, bu refleks ard-deşarjların yardımıyla, irritasyon kesildikten sonra da 0,1-3 saniye süreyle, vücudun o bölümünü uyarandan uzak tutar. Bu süre içinde, öteki refleksler ile merkez sinir sisteminin işe karışması bütün vücudu ağrılı uyarandan uzaklaştırabilir.

Geriçekme Kalıbı. Fleksör refleks uyarıldığı zaman ortaya çıkan geriçekme biçimi, hangi duysal sinirin uyarıldığına bağlıdır. Böylece, kolun iç kısmına uygulanan bir ağrılı uyaran, sadece kolun fleksör kasının kontraksiyonuyla kalmaz, aynı zamanda kolu dışa doğru çekecek abdüktör kaslarda da kasılmaya neden olur. Başka bir deyişle, omuriliğin bütünleştirici merkezleri, vücudun ağrılı bölümünü ağrıya sebep olan nesneden en etkin şekilde uzaklaştırabilen kasların da kasılmasını sağlar. "Lokal işaret" denen bu ilke, vücudun bütün bölümlerine uygulanabilir, ama özellikle fleksör refleksleri çok iyi gelişmiş olan ekstremitelere uygulanabilir.

Çapraz Ekstensör Refleks

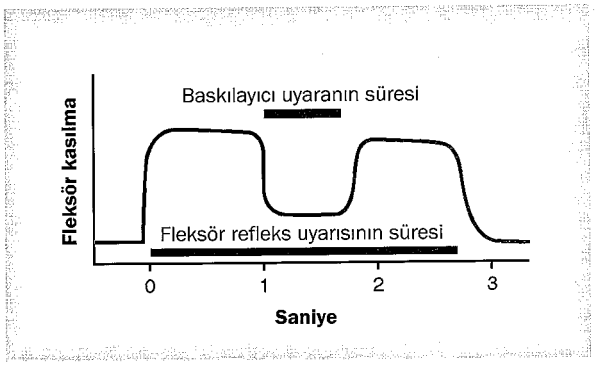
Bir uyaran, bir ekstremitede fleksör refleksi oluşturduktan yaklaşık 0,2-0,5 saniye sonra karşı ekstremitede ekstansiyon başlar. Buna *çapraz ekstensör refleks* denmektedir. Karşı taraftaki ekstremitenin gerilmesi, bütün vücudu, geri çekilen ekstremitede ağrıya yol açan nesneden uzaklaştırabilir.

Çapraz Ekstensör Refleksin Nöron Mekanizması. Şekil 54-8'in sağ tarafında, çapraz ekstensör reflekslerden sorumlu olan nöron devresi görülmektedir. Burada, duysal sinirlerden gelen sinyaller omurilikte karşı tarafa geçerek ekstensör kasları uyarırlar. Çapraz ekstensör refleks, genellikle ilk ağrılı uyarandan 200-500 milisaniye sonra başladığı için, gelen duysal nöronlarla çapraz ekstansiyondan sorumlu omuriliğin karşı tarafındaki motor nöronlar arasındaki devrede birçok aranöronun olduğu kesindir. Ağrılı uyaran uzaklaştırıldıktan sonra, çapraz ekstensör refleks, fleksör refleksten daha uzun bir süre ard-deşarjlara devam eder. Bu nedenle, bu uzamış ard-deşarjların aranöronlar arasındaki yansıyan devrelerden kaynaklandığı söylenebilir.

Şekil 54-10, çapraz ekstensör reflekse katılan bir kastan alınmış tipik miyogramı göstermektedir. Bu şekil, refleks başlamadan önce nispeten uzun olan latent dönemi ve uyaran kesildikten sonra da uzun süre devam eden ard-deşarj dönemini göstermektedir. Diğer sinirsel reaksiyonlar vücudu uzaklaştırana kadar, uzun süre devam eden ard-deşarj vücudu ağrılı uyarandan uzak tutmak gibi bir yarar sağlayabilir.

Resiprok Baskılama ve Resiprok İnervasyon

Önceki paragraflarda, birçok kez, bir grup kasın uyarılmasının, genellikle başka bir grup kasın baskılanmasıyla birlikte olduğuna işaret etmiştik. Örneğin, bir gerim refleksi bir kası uyardığında çoğunlukla antagonist kasları da eşzamanlı olarak baskılar. Bu olaya *resiprok (zıt) baskılama* ve bu resiprok ilişkiye neden olan nöron devresine de *resiprok inervasyon* denir. Benzer şekildeki resiprok ilişkiler, yukarıda tanım-



ŞEKİL 54-11

Bir fleksör refleks miyogramı. Vücudun karşı ekstremitedeki daha kuvvetli bir fleksör refleksten kaynaklanan bir baskılayıcı uyaranın oluşturduğu resiprok inhibisyon gösterilmektedir.

lanan fleksör ve ekstensör refleks örneğinde olduğu gibi, vücudun iki yanındaki kaslar arasında da çoğunlukla bulunmaktadır.

Şekil 54-11, resiprok baskılamanın tipik bir örneğini göstermektedir. Bu örnekte, vücudun bir ekstremitesinde orta şiddette fakat uzamış bir fleksör refleks uyarılmakta; bu refleks sürerken, vücudun karşı tarafındaki ekstremitede daha kuvvetli bir fleksör refleks başlatılmaktadır. Bu refleks resiprok baskılayıcı sinyallerini ilk uyarılan ekstremiteye gönderir ve onun fleksiyon derecesini azaltır. Nihayet, güçlü refleksin kaldırılması, orijinal refleksin daha önceki şiddetine dönmesini sağlar.

Duruş ve Hareket Refleksleri

Omuriliğin Duruş ve Hareketle İlgili Refleksleri

Pozitif Destekleyici Reaksiyon. Deserebre hayvanın tabanına bastırmak, ayağa uygulanmakta olan basınca karşı ekstremitenin gerilmesine yol açar. Gerçekten, bu refleks o kadar güçlüdür ki, aylarca önce omuriliği kesilmiş olan bir hayvan -yani refleksleri şiddetlendikten sonra- ayakları üstünde durabilir ve bu refleks, ekstremiteleri vücudun ağırlığını taşıyacak kadar sertleştirir. Bu refleks *pozitif destekleyici* reaksiyon olarak adlandırılır. Pozitif destekleyici reaksiyon, fleksör ve çapraz ekstensör reflekslerden sorumlu devrelere benzeyen karmaşık bir aranöron devresini gerektirir. Ayak tabanında basıncın uygulandığı yer ekstremitenin gerileceği yönü belirler; ayağın bir yanına yapılan basınç, o yönde bir ekstansiyona yol açar. Bu etkiye *mıknatıs reaksiyonu* denir. Bu, hayvanın o tarafa düşmesini engellemeye yardım eder.

Omuriliğin "Doğrulma" Refleksleri. Spinal bir hayvan bir tarafına yatırıldığında, ayağa kalkmaya yönelik düzensiz hareketler yapar. Buna, *omuriliğin doğrulma* refleksi denir. Böyle bir refleks, postürle ilgili nispeten karmaşık bazı reflekslerin omurilikte bütünleştirildiğini göstermektedir.

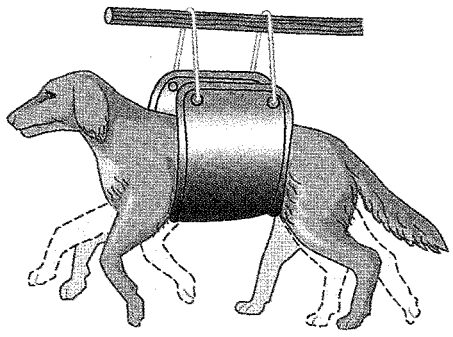
Gerçekten, omuriliği ön ayaklar ile arka ayakların innervasyon düzeyleri arasındaki torakal seviyeden kesilmiş ve iyice iyileşmiş bir hayvan, yatar durumdan doğrulabilir ve hatta arka ayakları üzerinde yürüyebilir. Omuriliği torakal bölgeden benzer şekilde kesilmiş bir opossumda (keseli sıçangillerden bir hayvan) arka ayakların yürüme hareketi, normal opossumunkinden güçlükle ayırt edilir - ancak arka ayakların yürüme hareketleri ön ayakların hareketiyle ile eşzamanlı değildir.

Adım Atma ve Yürüme Hareketleri

Tek Bir Ekstremitenin Ritmik Adım Atma Hareketleri. Spinal hayvanın ekstremitelerinde sıklıkla ritmik adım atma hareketleri görülür. Gerçekten, omuriliğin lomber bölümü diğer kısımlarından ayrıldığında ve iki ekstremite ile omuriliğin iki yarısı arasındaki nöron bağlantıları engellemek için omuriliğin merkezine kadar inen uzunlamasına bir kesi yapıldığında bile her bir arka ekstremite hala adım atma görevini yerine getirebilir. Bacağın öne fleksiyonunu bir saniye kadar sonra arkaya ekstansiyonu izler. Sonra yeniden fleksiyon olur ve siklus ardarda tekrarlanır. Fleksör ve ekstensör kaslar arasındaki bu öne ve arkaya osilasyonlar, duysal sinirler kesildikten sonra bile devam edebilir. Agonist ve antagonist kasları kontrol eden nöronlar arasındaki osilasyonun, omuriliğin kendi matriksindeki resiprokal inhibisyon devreleri sonucu olduğu sanılmaktadır. Ayak tabanlarından ve eklemlerin etrafındaki durum reseptörlerinden gelen duyusal sinyaller ayak basıncını ve bir yüzey üzerinde yürüme sırasında adımların hızını kontrol etmede önemli rol oynarlar. Gerçekte, adım atmayı kontrol eden omurilik mekanizması daha da karmaşık olabilir. Örneğin, ayak öne doğru itildiği sırada, ayak ucu bir engelle karşılaşırsa, öne doğru hamle geçici olarak durur, fakat sonra, hızla ayak daha yükseğe kaldırılarak öne doğru uzatılıp engelin üzerinden aşırılır. Bu duruma *tökezleme refleksi* denir. Böylece, omurilik zeki bir yürüme denetleyicisi gibi çalışmaktadır.

Karşıt Ekstremitelerin Resiprok Adım Atma Hareketi. Eğer omuriliğin lomber bölgesi ortasından ayrılmamışsa, bir bacak öne doğru adım atma hareketi yaparken, karşı bacakta genellikle geriye doğru adım atma hareketi görülür. Bu hareket iki bacak arasındaki resiprok inervasyonla sağlanmaktadır.

Dört Ekstremitenin Çapraz Adım Atma Hareketi - "Yerine Sayma" Refleksi. Omuriliği boyun düzeyinde ön ayak bölgesinin üstündeki bir seviyeden kesilmiş olan spinal hayvan, iyice iyileştikten sonra Şekil 54-12'de görüldüğü gibi yerden yukarı kaldırılır ve bacakları aşağıya sarkıtılırsa, ekstremitelerin gerilmesi dört bacağın tümünde adım atma refleksini doğurur. Genel olarak, adım atma hareketi, ön ve arka bacaklar arasında çapraz olarak ortaya çıkar. Bu çapraz cevap, bu kez ön ayaklar ile arka ayaklar arasındaki tüm omurilik boyunca aşağı ve yukarı doğru meydana gelen resiprok baskılamanın başka bir görünü-



ŞEKİL 54-12

Spinal bir hayvanın sergilediği çapraz adım atma hareketleri.

müdür. Böyle bir yürüme şekline *yerinde sayma refleksi* adı verilmektedir.

Dörtnala Koşma Refleksi. Spinal hayvanda bazen ortaya çıkan diğer bir refleks tipi de dörtnala koşma refleksidir. Burada her iki ön ekstremite birlikte, arkaya giderken, her iki arka ekstremite öne doğru gider. Dörtnala koşma refleksi, vücudun iki tarafındaki ekstremitelere aynı anda ve tamamen eşit şiddette gerim veya basınç uyaranı verildiğinde çok sık meydana gelirken; eşit olmayan uyarı çapraz yürüme refleksini ortaya çıkarır. Bu, yürüme ve dörtnala koşmanın normal biçimlerine uygundur, çünkü yürümede, her seferinde sadece bir ön ekstremite ile bir arka ekstremite uyarılır ve bu sürekli yürümeyi sağlar. Tam tersine, hayvan dörtnala giderken yere çarptığında her iki taraftaki ön ve arka ekstremiteler yaklaşık eşit olarak uyarılırlar; bu dörtnala koşmaya yatkınlığı daha da artırır ve böylece bu hareket şekli devam eder.

Kaşınma Refleksi

Bazı hayvanlardaki önemli bir omurilik refleksi de, *kaşınma ve gıdıklanma duyusuyla* başlayan kaşınma refleksidir. Bu refleks iki işlev içermektedir: (1) Pençenin, vücut yüzeyindeki tahriş noktasını tam olarak bulmasını sağlayan *pozisyon duyusu* ve (2) *ileri-geri kaşınma* hareketi.

Kaşınma refleksinin *pozisyon duyusu* çok gelişmiş bir işlevdir. Öyle ki, spinal hayvan, omuzuna doğru yürüyen, bir pirenin yerini, arka pençesiyle bulabilir. Üstelik pençeyi yürüyen pirenin tam üzerine getirmek için, ekstremitedeki 19 farklı kasın hassas bir biçimde, eşzamanlı olarak kasılması gerekir. Refleksi daha da kompeks duruma getiren bir olay da pire orta çizgiden karşıya geçtiği zaman, ilk pençenin kaşınma hareketinin durması ve karşı taraftaki pençenin ileri geri hareketlere başlayarak, sonunda pireyi bulmasıdır.

Yürürken adım atma hareketi gibi, ileri-geri hareket de osilasyonu sağlayacak resiprokal inervasyon devrelerini gerektirir. Bunlar, temel yürüme hareketlerinde olduğu gibi, osilasyon yapan ekstremiteden gelen bütün duysal lifler kesildiğinde bile işlev yaparlar.

Kas Spazmını Oluşturan Omurilik Refleksleri

İnsanda lokal kas spazmları sık görülür. Tümünde olmasa bile lokal spazmların çoğunda neden lokal ağrıdır.

Kemik Kırığından Kaynaklanan Kas Spazmı. Kırılan kemiklerin çevresindeki kaslarda görülen spazm, klinik bakımdan önemli bir spazm tipidir. Bunun nedeni, kırılan kemiğin kenarlarından başlayan ağrı impulslarının, kırık alanını çevreleyen kaslarda yarattığı güçlü ve tonik kasılmalardır. Kemiğin kırık uçlarına lokal bir anestetik enjeksiyonu ağrıyı ortadan kaldırır ve spazmı çözer; eter anestezisi gibi vücudun tamamına uygulanan derin bir genel anestezi de spazmı önlemektedir. Kemiğin iki ucunu eski uygun durumuna getirirken, kas spazmını yeteri kadar giderebilmek için çoğu kez bu anestezi işlemlerinden birini uygulamak gerekir.

Peritonitte Karın Kaslarının Spazmı. Omurilik reflekslerinin başlattığı başka bir tip lokal spazm da, peritonitte, paryetal peritonun iritasyonundan doğan abdominal spazmdır. Burada da, peritonitin neden olduğu ağrının giderilmesi, spastik kasın gevşemesini sağlar. Hemen hemen aynı tip spazm sıklıkla cerrahi girişimler sırasında da görülür; paryetal peritondan doğan ağrı impulsları, abdominal kasların aşırı kasılmasına neden olur ve bazen, barsakların insizyon yerinden dışarı çıkmasına yol açar. Bu nedenle karıniçi ameliyatlarda genellikle derin anestezi gerekir.

Kas Krampları. Lokal spazmın bir başka çeşidi de tipik kas krampıdır. Elektromiyografik incelemeler, kas kramplarının, en azından bazılarının aşağıdaki gibi ortaya çıktığını göstermektedir: Şiddetli soğuk, kan akımının kesilmesi veya aşırı egzersiz gibi lokal irite edici herhangi bir faktör veya kastaki metabolik bir anomali, ağrı ya da başka tipte duysal impulslar doğurur. Bu impulsların kastan omuriliğe ulaşması, kasta refleks geribildirim şeklinde kasılmaya neden olur. Bu kasılmanın aynı duysal reseptörleri daha fazla uyardığına inanılır. Bu da omuriliğin, kasılmanın şiddetini artırmasına yol açar. Böylece bir pozitif geribildirim gelişerek başlangıçtaki hafif iritasyon gittikçe daha fazla kasılmaya neden olur ve nihayet tam bir kas krampı görülür.

Omurilikteki Otonom Refleksler

Omurilikte, çoğu diğer bölümlerde tartışılan çok çeşitli segmenter otonom refleks meydana gelir. Bunlar kısaca: (1) deride lokal ısı değişikliklerinden dolayı damar tonusundaki değişmeler (Bk. Bölüm 73); (2) vücut yüzeyinin lokal olarak ısınmasına bağlı terleme (Bk. Bölüm 73); (3) barsağın bazı motor fonksiyonlarını kontrol eden intestinointestinal refleksler (Bk. Bölüm 62); (4) peritonun iritasyonuna yanıt olarak gastrointestinal hareketleri inhibe eden peritoneointestinal refleksler (Bk. Bölüm 66); ve (5) dolu idrar kesesinin (Bk. Bölüm 31) veya kolonun (Bk. Bölüm 63) boşalmasını sağlayan reflekslerdir. Ayrıca, tüm segmenter refleksler, birazdan belirtileceği gibi *kütle refleksi* şeklinde eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir.

Kütle Refleksi. Spinal bir hayvan veya insanda, omurilik bazen ansızın aşırı şekilde aktif duruma gelir ve omuriliğin büyük bölümünde masif deşarjlara sebep olur. Genelde bunu doğuran uyaran, deriye uygulanan kuvvetli bir ağrı uyaranı veya idrar kesesi ya da barsak gibi içi boş bir organın aşırı dolmasıdır. Uyaranın çeşidine bağlı olmaksızın, ortaya çıkan reflekse kütle refleksi denir. Bu yanıtın oluşumuna omuriliğin büyük bir bölümü ve hatta bütün omurilik katılır ve reaksiyonun şekli her zaman aynı olur. Etkileri şöyle sıralanabilir: (1) vücudun iskelet kaslarının büyük bir bölümü kuvvetli bir fleksör spazma uğrar; (2) kolon ve idrar kesesi boşalabilir; (3) arter basıncı çoğu kez maksimal değerlere yükselir, bazen sistolik basınç 200 mmHg'nin üzerine çıkar; ve (4) vücudun büyük bir bölümünde yoğun bir terleme görülür. Bu refleks dakikalarca sürdüğü için olasılıkla, omurilikte geniş alanları uyaran çok sayıda yansıyan devrenin aynı anda aktivasyonu sonucu olmaktadır. Bu mekanizma, yine yansımalı devrelerin yer aldığı fakat omurilik yerine beyinde meydana gelen epileptik nöbetlerin mekanizmasına benzemektedir.

Omurilik Kesilmesi ve Spinal Şok

Omurilik aniden üst boyun seviyesinden kesildiğinde, refleksler dahil omurilik fonksiyonlarının tamamı sessizlik derecesinde deprese olur, bu tepkiye *spinal şok* denir. Bunun sebebi, omurilik nöronlarındaki normal aktivitenin büyük ölçüde yüksek merkezlerden, özellikle retikülospinal, vestibulospinal ve kortikospinal yollardan omuriliğe giren sinir liflerinin deşarjlarıyla oluşan sürekli tonik eksitasyona bağlı olmasıdır. Spinal şoktan sonra, birkaç saat ile birkaç hafta içerisinde spinal nöronlar uyarılabilirliklerini yavaş yavaş yeniden kazanırlar. Bu, sinir sisteminin her tarafındaki nöronların doğal bir özelliği gibi görünmektedir. Başka bir deyişle, uyarıcı uyaranlarının kaynağını kaybeden nöronlar kendi doğal uyarılabilirliklerinin derecesini arttırarak kaybettiklerini en azından kısmen karşılamaya çalışırlar. Primatlar dışındaki hayvanların çoğunda omurilik merkezlerinin duyarlılığı genelde birkaç saat ya da bir günlük bir süre içinde normale döner, fakat insanda bu dönüş sıklıkla birkaç hafta gecikir ve bazen asla tam olmaz. Buna karşılık bazen iyileşme aşırı olup, omurilik fonksiyonlarının bir kısmında ya da tümünde aşırı uyarılabilirlik meydana gelir. Spinal şok sırasında ya da sonrasında, özellikle etkilenen bazı spinal işlevler şöyle sıralanabilir:

1. Arteryel kan basıncı hemen ve aşırı miktarda düşer- bazen 40 mmHg'ya kadar iner- bu sempatik aktivitenin neredeyse ortadan kalkma derecesinde engellendiğini gösterir. Basınç, insanda bile, genellikle birkaç gün içinde normal değerine döner.
2. Omurilikte bütünleştirilen tüm iskelet kası refleksleri, şokun başlangıç dönemlerinde bloke olurlar. Aşağı sınıf hayvanlarda, bu reflekslerin normale geri dönmesi için birkaç saatten birkaç güne kadar bir süreye ihtiyaç olabilir. İnsanda ise bu süre genelde 2 hafta ile birkaç ay kadardır. Bazen, hem hayvanlarda hem de insanlarda, bazı refleksler giderek aşırı duyarlı hale gelir; özellikle, beyinle omurilik arasında birkaç uyarıcı yol sağlam bırakılıp omuriliğin kalanı kesildiği zaman bu durum ortaya çıkar. İlk olarak gerim refleksleri geri döner, sonra bunları sırasıyla daha kompleks şu refleksler izler: fleksör refleksler, yer çekimine karşı durum refleksleri ve adım atma reflekslerinin kalıntıları.
3. İdrar kesesi ve kolonun boşalmasını kontrol eden sakral refleksler, insanda omurilik kesildikten sonra ilk birkaç hafta için baskılanır, fakat daha sonra bu refleksler de geri döner. Bu etkiler Bölüm 31 ve 66'da tartışılmaktadır.

Kaynaklar

Buffelli M, Busetto G, Bidoia C, et al: Activity-dependent synaptic competition at mammalian neuromuscular junctions. News Physiol Sci 19:85, 2004.

Chen HH, Hippenmeyer S, Arber S, Frank E: Development of the monosynaptic stretch reflex circuit. Curr Opin Neurobiol 13:96, 2003.

Dietz V: Proprioception and locomotor disorders. Nat Rev Neurosci 3:781, 2002.

Dietz V: Spinal cord pattern generators for locomotion. Clin Neurophysiol 114:1379, 2003.

Dobkin BH, Havton LA: Basic advances and new avenues in therapy of spinal cord injury. Annu Rev Med 55:255, 2004.

Duysens J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. Physiol Rev 80:83, 2000.

Garwicz M: Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules Ñrelevance for motor coordination. Brain Res Brain Res Rev 40:152, 2002.

Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. Physiol Rev 80:615, 2000.

Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 4:573, 2003.

Grillner S: Muscle twitches during sleep shape the precise muscles of the withdrawal reflex. Trends Neurosci 27:169, 2004.

Guthrie S: Neuronal development: putting motor neurons in their place. Curr Biol 14:R166, 2004.

Haines DE: Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Haines DE, Lancon JA: Review of Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 2003.

Helms AW, Johnson JE: Specification of dorsal spinal cord interneurons. Curr Opin Neurobiol 13:42, 2003.

Jankowska E: Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. J Physiol 533:31, 2001.

Jankowska E, Hammar I: Spinal interneurons: how can studies in animals contribute to the understanding of spinal interneuronal systems in man? Brain Res Brain Res Rev 40:19, 2002.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Marder E, Bucher D: Central pattern generators and the control of rhythmic movements. Curr Biol 11:R986, 2001.

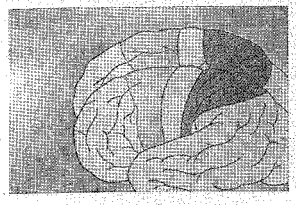
Marder E, Prinz AA: Current compensation in neuronal homeostasis. Neuron 37:2, 2003.

Pearson KG: Generating the walking gait: role of sensory feedback. Prog Brain Res 143:123, 2004.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.

Rossignol S, Bouyer L, Barthelemy D, et al: Recovery of locomotion in the cat following spinal cord lesions. Brain Res Brain Res Rev 40:257, 2002.

Motor İşlevin Korteks ve Beyin Sapı Tarafından Kontrolü



Bu bölümde, vücut hareketlerinin beyin korteksi ve beyin sapı tarafından kontrolünü tartışacağız.

Hemen hemen bütün "istemli" hareketler, beyin korteksinde daha alt beyin alanlarında -omurilik, beyin, sapı, bazal gangliyonlar ve serebellum- bulunan çeşitli işlev "kalıpları"nın kortikal aktivasyonu ile başlatılır. Bu alt merkezler aktive edici özgül sinyallerini kaslara gönderirler.

Buna rağmen, özellikle parmak ve ellerin ustalıklı hareketleri gibi birkaç çeşit hareketin düzenlenmesi için, korteksten başlayıp yol üzerindeki diğer motor merkezleri atlayarak omuriliğin ön motor nöronlarında sonlanan neredeyse doğrudan bir yol da bulunmaktadır. İstemli motor işlevin bu genel sentezini sağlayan omurilik ve beynin farklı motor alanları arasındaki karşılıklı etkileşim, bu bölüm ve 56. Bölüm'de açıklanmaktadır.

MOTOR KORTEKS VE KORTİKOSPİNAL YOL

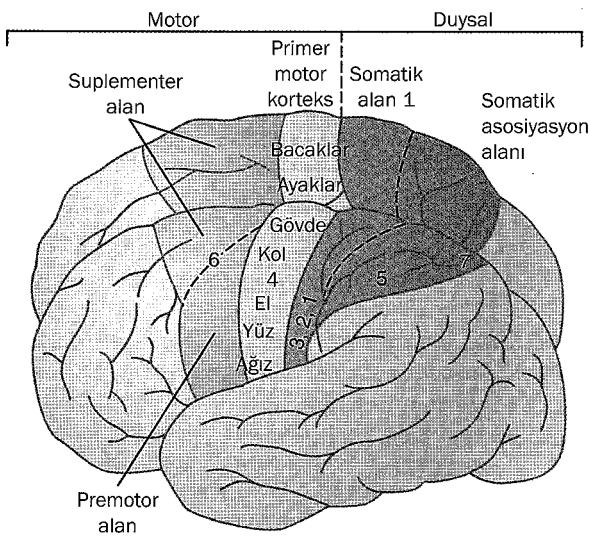
Şekil 55-1 beyin korteksinin işlevsel alanlarını göstermektedir. Santral sulkusun önünde, frontal lobların yaklaşık olarak arka üçte birini kaplayan alan *motor korteksdir*. Santral sulkusun arkasındaki alan, motor aktivitelerin kontrolü için birçok sinyali motor kortekse ileten ve önceki bölümlerde ayrıntılı bir şekilde tartışılan *somatik duysal kortekstir*.

Motor korteks, kendi içinde herbiri vücudun özgül motor işlevleri ve kas gruplarının topografik temsilini içeren 3 alt alana ayrılır: (1) *Primer motor korteks*, (2) *Premotor alan* ve (3) *Suplementer motor alan*.

Primer Motor Korteks

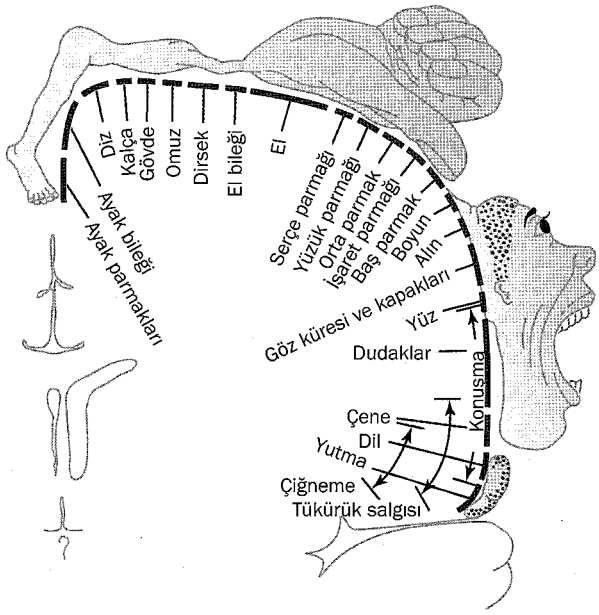
Primer motor korteks, Şekil 55-1'de görüldüğü gibi, santral sulkusun önünde frontal lobun ilk kıvrımında uzanmaktadır. Lateral olarak sylvian yarıktan başlar, yukarıda beynin en üst kısımlarına yayılır ve sonra longitüdinal yarık içindeki derinliğe dalar. Bu alan, Şekil 47-5'de gösterildiği gibi beyin korteksi alanlarının Brodmann sınıflandırmasındaki alan 4'ün karşılığıdır.

Sylvian yarığa yakın ağız ve yüzle başlamak üzere primer motor korteksin orta kısımlarında el ve kol alanları, beyin üst ucuna yakın gövde, longitüdinal fisüre inen primer motor korteks kısmında ayak ve bacakla devam eden vücudun farklı kas alanlarının primer motor korteksteki topografik temsili Şekil 55-1'de sıralanmıştır. Bu topografik organizasyon çok daha şematik olarak Penfield ve Rasmussen tarafından haritalandırılarak Şekil 55-2'de gösterildiği gibi farklı kas alanlarının temsil edilme derecelerini göstermektedir. Bu harita, beyin cerrahisi ameliyatı geçiren insanlarda motor korteksin farklı alanlarının elektriksel olarak uyarılmasıyla elde edilmiştir. Tüm primer motor korteksin yarısından fazlasının el ve konuşma kaslarının kontrolü ile ilgili olduğuna dikkat ediniz. Bu el ve konuşma motor alanlarına verilen nokta uyaranlar nadiren tek bir kasın kasılmasına sebep olur. Fakat uyarılma sıklıkla bir kas grubunu kapsar. Bunu başka bir şe-



ŞEKİL 55-1

Beyin korteksinin motor ve somatik duysal alanları. 4, 5, 6 ve 7 sayıları Bölüm 47'de açıklandığı gibi Brodmann'ın kortikal alanlarıdır.



ŞEKİL 55-2

Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsil dereceleri (Penfield ve Rasmussen'den: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York. Hafner, 1968.)

kilde ifade etmek gerekirse, tek bir motor korteks nöronunun uyarılması tek bir özel kası uyarmak yerine sıklıkla özel bir hareketi uyarır. Bunu yapmak için, uyaran farklı kasları bir kalıp doğrultusunda uyarır, bu kasların herbiri kendi hareket yönü ve kas gücü ile hareket kalıbına katkıda bulunur.

Premotor Alan

Şekil 55-1'de de görüldüğü gibi premotor alan primer motor korteksin hemen önünde yer alır. Öne 1-3 cm, aşağıya sylvian yarığın içine ve yukarıya longitüdinal yarığa uzanıp, işlevleri premotor alana benzeyen süplementer motor alana dayanır. Premotor korteksin topografik organizasyonu kabaca primer motor korteksteki gibidir. Yanda ağız ve yüz alanları, sonra yukarıya doğru el, kol, gövde ve bacak alanları bulunur.

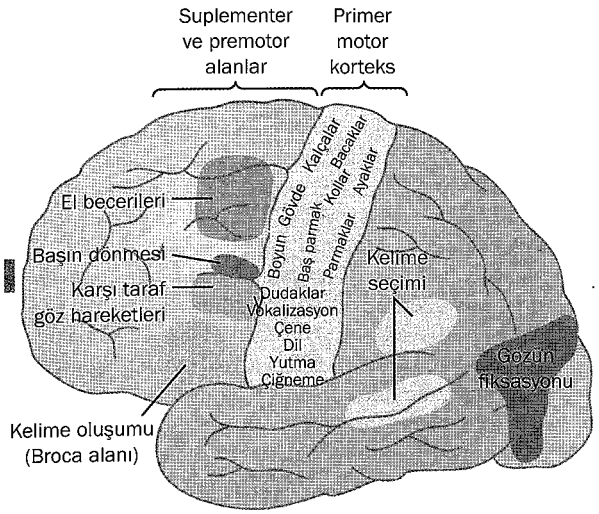
Premotor alandan doğan sinir sinyalleri primer motor kortekste oluşturulan ayrı kalıplardan çok hareketin daha kompleks "kalıplarına" neden olur. Örneğin yapılacak iş, omuz ve kollara biçim verdirerek ellerin özgül bir görevi yapacak şekilde yöneltilmesi olabilir. Premotor alanın en ön bölümü bu sonuçları elde etmek için önce yapılacak tüm kas hareketinin "motor bir şablonunu" oluşturur. Sonra arka premotor kortekste bu şablon düşünüleni gerçekleştirmek için gereken kas aktivitesinin her ardışık kalıbını uyarır. Premotor korteksin bu arka kısmı sinyallerini özgül kasları uyarmak için ya doğrudan primer motor kortekse ya da, sıklıkla, bazal gangliyonlar ve talamus yoluyla geriye primer motor kortekse gönderir. Böylece premotor korteks, bazal gangliyonlar, talamus ve primer motor korteks vücutta eşgüdümlü kas aktivitesini düzenleyen kompleks bir genel sistem oluşturur.

Suplementer Motor Alan

Suplementer motor alan, motor işlevin kontrolünde ayrı bir topografik organizasyona sahiptir. Premotor alanın hemen üzerinde ve esas olarak longitüdinal fisürde yer alır, fakat üst frontal korteksin üzerine birkaç santimetre uzanır. Bu alanın uyarılması ile elde edilen kasılmalar sıklıkla tek taraflı değil çift taraflıdır. Örneğin, uyarılma sıklıkla her iki elin eşzamanlı olarak kavrama hareketine yol açar; bu hareketler belki de tırmanma için gerekli olan el işlevlerinin kalıntılarıdır. Genel olarak bu alan premotor alan ile uyum içinde işlev görerek vücudun duruş hareketlerini, vücudun farklı bölgelerinin sabitleme hareketlerini, baş ve gözlerin pozisyona bağlı hareketlerini vb. hareketleri sağlar, el ve kolların primer motor korteks ve premotor alanla sağlanan hassas motor kontrolü için uygun zemini sağlar.

İnsan Motor Korteksinde Motor Kontrolün Bazı Özelleşmiş Alanları

Şekil 55-3'te görüldüğü gibi, beyin cerrahları insan beyin korteksinde özgül motor işlevleri kontrol eden, yüksek derecede özelleşmiş birkaç motor bölge buldu-



ŞEKİL 55-3

Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsili ve özgül motor hareketlerden sorumlu olan diğer kortikal alanların bulunduğu yerler.

lar. Bu bölgeler, ya elektriksel uyarma ile veya özgül korteks alanlarında tahrip edici lezyonlar oluştuğu zaman ortaya çıkan motor işlev kaybı farkedilerek belirlenmiştir. Bunlardan çok önemli olan birkaç tanesi aşağıdadır:

Broca Alanı ve Konuşma. Şekil 55-3 sylvian fisürün hemen üstünde, primer motor korteksin önünde uzanan ve "kelime oluşumu" diye belirtilen bir premotor alanı göstermektedir. Bu bölgeye *Broca alanı* denir. Bu bölgenin hasara uğraması kişinin ses çıkarmasını önlemez, fakat uyumsuz sözler veya arasıra "evet", "hayır" gibi kelimeler dışında kelimeleri tam olarak söylemesi imkansız hale gelir. Bununla yakın ilişkili bir kortikal alan, uygun solunum işlevi sağlayarak, konuşma sırasında ağız ve dil hareketleri ile ses tellerinin solunumla aktivasyonunun eşzamanlılığını sağlar. Bu yüzden konuşmayla ilgili premotor sinirsel aktiviteler oldukça karmaşıktır.

"İstemli" Göz Hareketi Alanı. Broca alanının hemen üstü, göz hareketlerini kontrol eden bir bölgedir. Bu alandaki hasar kişinin gözlerini farklı cisimlere doğru *istemli* olarak çevirmesini önler. Bunun yerine, gözler Bölüm 51'de açıklandığı gibi oksipital görme korteksinden gelen sinyallerin etkisiyle özgül cisimlere kilitlenmeye eğilimlidir. Bu frontal alan göz kapaklarının göz kırpma gibi hareketlerini de kontrol eder.

Baş Çevirme Alanı. Motor asosiyasyon alanlarının biraz üstündedir ve elektriksel uyarılması başın çevrilmesine yol açar. Göz hareket alanıyla yakın ilişki içinde olan bu alan başın farklı cisimlere doğru çevrilmesiyle ilgilidir.

El Becerileri Alanı. Primer motor korteksin el ve parmaklarla ilgili bölgesinin hemen önündeki premotor alanda, beyin cerrahlarının el becerileri alanı dedikleri bir bölge bulunur. Tümörler ya da diğer lezyonlar bu alanda tahribata yol açınca, el hareketleri eşgüdümsüz ve amaçsız hale gelir. Bu duruma *motor apraksi* denir.

Sinyallerin Motor Korteksten Kaslara Taşınması

Motor sinyaller korteksten omuriliğe doğrudan *kortikospinal yolla*; dolaylı olarak ise *bazal gangliyonlar, beyincik* ve *çeşitli beyin sapı çekirdeklerinin* işe karıştığı birçok ikinci dereceden yol aracılığıyla taşınır. Genel olarak doğrudan yollar, özellikle kol ve bacakların uç bölümlerinin, bilhassa el ve parmakların ayrı ve ayrıntılı hareketleriyle ilgilidir.

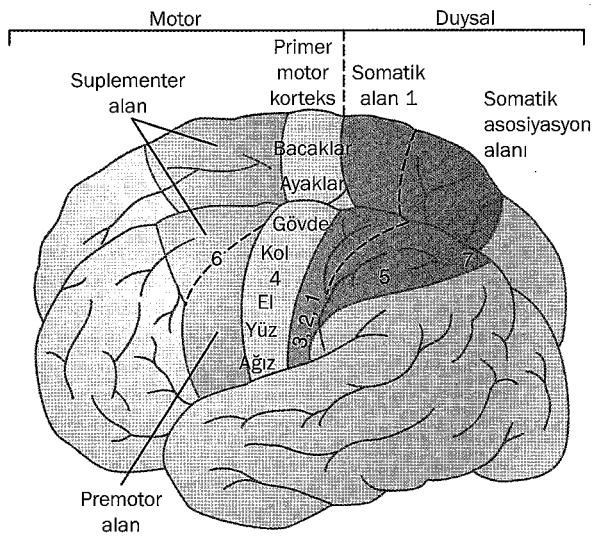
Kortikospinal Yol (Piramidal Yol)

Şekil 55-4'te görüldüğü gibi motor korteksten çıkan en önemli yol *piramidal yol* da denen *kortikospinal yoldur*. Kortikospinal yolun yüzde 30'u primer motor korteksten, yüzde 30'u premotor ve suplementer motor alanlardan ve yüzde 40'ı da santral sulkusun arkasındaki somatik duysal alanlardan köken almaktadır.

Kortikospinal yol korteksten ayrıldıktan sonra internal kapsülün arka kolundan (bazal gangliyonların putamen ile nükleus kaudatus çekirdekleri arasından) geçer ve sonra aşağıya inerek *medulla piramitlerini* oluşturur. Piramidal liflerin büyük çoğunluğu karşı tarafa geçer ve omuriliğin *yan kortikospinal yolları* içinde aşağı iner, en son olarak başlıca omurilik gri maddesinin geçiş bölgelerindeki aranöronları üzerinde sonlanır; az bir kısmı arka boynuzdaki duysal aradurak nöronlarında ve çok az bir kısmı da doğrudan kas kasılmasına neden olan ön motor nöronlar üzerinde sonlanır.

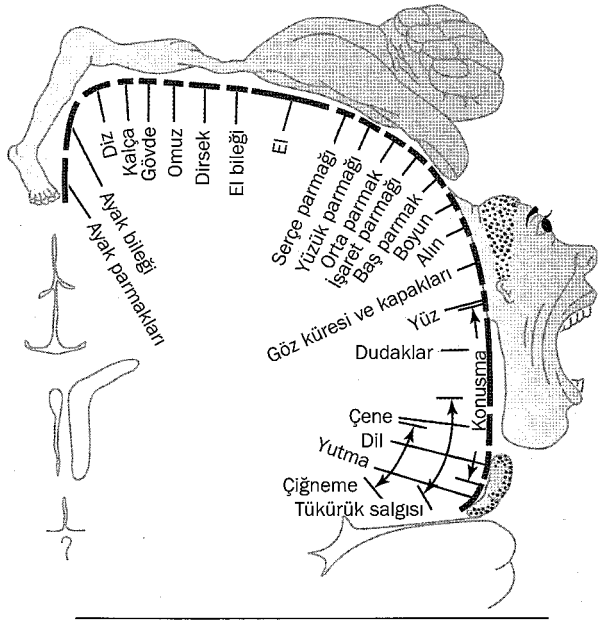
Liflerin az bir kısmı omurilikte karşı tarafa geçmeden aynı tarafta omuriliğin *ventral kortikospinal yollarıyla* aşağıya iner. Ancak bu liflerin birçoğu ya boyun ya da üst toraks bölgesinde omuriliğin karşı tarafına geçer. Bu lifler olasılıkla postürle ilgili iki taraflı hareketlerin süplementer motor alan tarafından kontrolüyle ilgilidir.

Piramidal yolda en çok göze çarpan lifler çap ortalaması 16 mikrometre olan kalın miyelinli lif grubudur. Bu lifler sadece primer motor kortekste bulunan ve *Betz hücreleri* de denen *dev piramidal hücrelerden* kaynaklanırlar. Betz hücreleri yaklaşık olarak 60 mikrometre çapındadır ve lifleri sinir impulslarını omuriliğe yaklaşık 70 m/sn'lik bir hızla taşırlar. Bu hız, beyinden omuriliğe herhangi bir sinyalin en hızlı ileti hızıdır. Her kortikospinal yolda yaklaşık 34.000 tane kalın Betz hücresi lifi vardır. Bir kortikospinal yoldaki liflerin toplamı 1 milyondan fazla olduğuna göre, Betz hücrelerinin lifleri bütün liflerin sadece %3'ünü temsil etmekte-



ŞEKİL 55-1

Beyin korteksinin motor ve somatik duysal alanları. 4, 5, 6 ve 7 sayıları Bölüm 47'de açıklandığı gibi Brodmann'ın kortikal alanlarıdır.



ŞEKİL 55-2

Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsil dereceleri (Penfield ve Rasmussen'den: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York. Hafner, 1968.)

kilde ifade etmek gerekirse, tek bir motor korteks nöronunun uyarılması tek bir özel kası uyarmak yerine sıklıkla özel bir hareketi uyarır. Bunu yapmak için, uyaran farklı kasları bir kalıp doğrultusunda uyarır, bu kasların herbiri kendi hareket yönü ve kas gücü ile hareket kalıbına katkıda bulunur.

Premotor Alan

Şekil 55-1'de de görüldüğü gibi premotor alan primer motor korteksin hemen önünde yer alır. Öne 1-3 cm, aşağıya sylvian yarığın içine ve yukarıya longitüdinal yarığa uzanıp, işlevleri premotor alana benzeyen süplementer motor alana dayanır. Premotor korteksin topografik organizasyonu kabaca primer motor korteksteki gibidir. Yanda ağız ve yüz alanları, sonra yukarıya doğru el, kol, gövde ve bacak alanları bulunur.

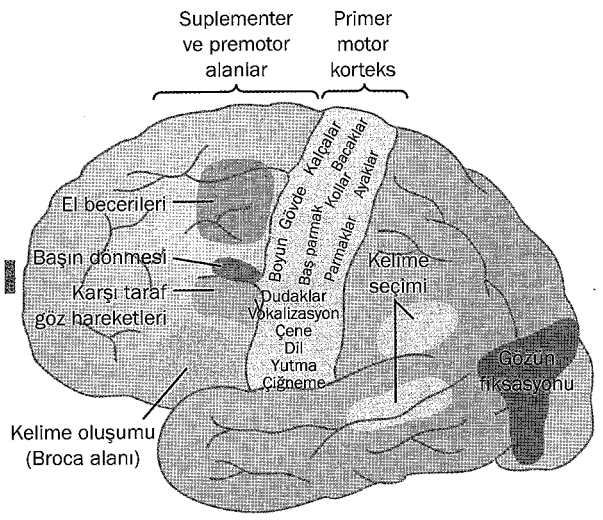
Premotor alandan doğan sinir sinyalleri primer motor kortekste oluşturulan ayrı kalıplardan çok hareketin daha kompleks "kalıplarına" neden olur. Örneğin yapılacak iş, omuz ve kollara biçim verdirerek ellerin özgül bir görevi yapacak şekilde yöneltilmesi olabilir. Premotor alanın en ön bölümü bu sonuçları elde etmek için önce yapılacak tüm kas hareketinin "motor bir şablonunu" oluşturur. Sonra arka premotor kortekste bu şablon düşünüleni gerçekleştirmek için gereken kas aktivitesinin her ardışık kalıbını uyarır. Premotor korteksin bu arka kısmı sinyallerini özgül kasları uyarmak için ya doğrudan primer motor kortekse ya da, sıklıkla, bazal gangliyonlar ve talamus yoluyla geriye primer motor kortekse gönderir. Böylece premotor korteks, bazal gangliyonlar, talamus ve primer motor korteks vücutta eşgüdümlü kas aktivitesini düzenleyen kompleks bir genel sistem oluşturur.

Suplementer Motor Alan

Suplementer motor alan, motor işlevin kontrolünde ayrı bir topografik organizasyona sahiptir. Premotor alanın hemen üzerinde ve esas olarak longitüdinal fisürde yer alır, fakat üst frontal korteksin üzerine birkaç santimetre uzanır. Bu alanın uyarılması ile elde edilen kasılmalar sıklıkla tek taraflı değil çift taraflıdır. Örneğin, uyarılma sıklıkla her iki elin eşzamanlı olarak kavrama hareketine yol açar; bu hareketler belki de tırmanma için gerekli olan el işlevlerinin kalıntılarıdır. Genel olarak bu alan premotor alan ile uyum içinde işlev görerek vücudun duruş hareketlerini, vücudun farklı bölgelerinin sabitleme hareketlerini, baş ve gözlerin pozisyona bağlı hareketlerini vb. hareketleri sağlar, el ve kolların primer motor korteks ve premotor alanla sağlanan hassas motor kontrolü için uygun zemini sağlar.

İnsan Motor Korteksinde Motor Kontrolün Bazı Özelleşmiş Alanları

Şekil 55-3'te görüldüğü gibi, beyin cerrahları insan beyin korteksinde özgül motor işlevleri kontrol eden, yüksek derecede özelleşmiş birkaç motor bölge buldu-



ŞEKİL 55-3

Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsili ve özgül motor hareketlerden sorumlu olan diğer kortikal alanların bulunduğu yerler.

lar. Bu bölgeler, ya elektriksel uyarma ile veya özgül korteks alanlarında tahrip edici lezyonlar oluştuğu zaman ortaya çıkan motor işlev kaybı farkedilerek belirlenmiştir. Bunlardan çok önemli olan birkaç tanesi aşağıdadır:

Broca Alanı ve Konuşma. Şekil 55-3 sylvian fisürün hemen üstünde, primer motor korteksin önünde uzanan ve "kelime oluşumu" diye belirtilen bir premotor alanı göstermektedir. Bu bölgeye *Broca alanı* denir. Bu bölgenin hasara uğraması kişinin ses çıkarmasını önlemez, fakat uyumsuz sözler veya arasıra "evet", "hayır" gibi kelimeler dışında kelimeleri tam olarak söylemesi imkansız hale gelir. Bununla yakın ilişkili bir kortikal alan, uygun solunum işlevi sağlayarak, konuşma sırasında ağız ve dil hareketleri ile ses tellerinin solunumla aktivasyonunun eşzamanlılığını sağlar. Bu yüzden konuşmayla ilgili premotor sinirsel aktiviteler oldukça karmaşıktır.

"İstemli" Göz Hareketi Alanı. Broca alanının hemen üstü, göz hareketlerini kontrol eden bir bölgedir. Bu alandaki hasar kişinin gözlerini farklı cisimlere doğru *istemli* olarak çevirmesini önler. Bunun yerine, gözler Bölüm 51'de açıklandığı gibi oksipital görme korteksinden gelen sinyallerin etkisiyle özgül cisimlere kilitlenmeye eğilimlidir. Bu frontal alan göz kapaklarının göz kırpma gibi hareketlerini de kontrol eder.

Baş Çevirme Alanı. Motor asosiyasyon alanlarının biraz üstündedir ve elektriksel uyarılması başın çevrilmesine yol açar. Göz hareket alanıyla yakın ilişki içinde olan bu alan başın farklı cisimlere doğru çevrilmesiyle ilgilidir.

El Becerileri Alanı. Primer motor korteksin el ve parmaklarla ilgili bölgesinin hemen önündeki premotor alanda, beyin cerrahlarının el becerileri alanı dedikleri bir bölge bulunur. Tümörler ya da diğer lezyonlar bu alanda tahribata yol açınca, el hareketleri eşgüdümsüz ve amaçsız hale gelir. Bu duruma *motor apraksi* denir.

Sinyallerin Motor Korteksten Kaslara Taşınması

Motor sinyaller korteksten omuriliğe doğrudan *kortikospinal yolla*; dolaylı olarak ise *bazal gangliyonlar, beyincik* ve *çeşitli beyin sapı çekirdeklerinin* işe karıştığı birçok ikinci dereceden yol aracılığıyla taşınır. Genel olarak doğrudan yollar, özellikle kol ve bacakların uç bölümlerinin, bilhassa el ve parmakların ayrı ve ayrıntılı hareketleriyle ilgilidir.

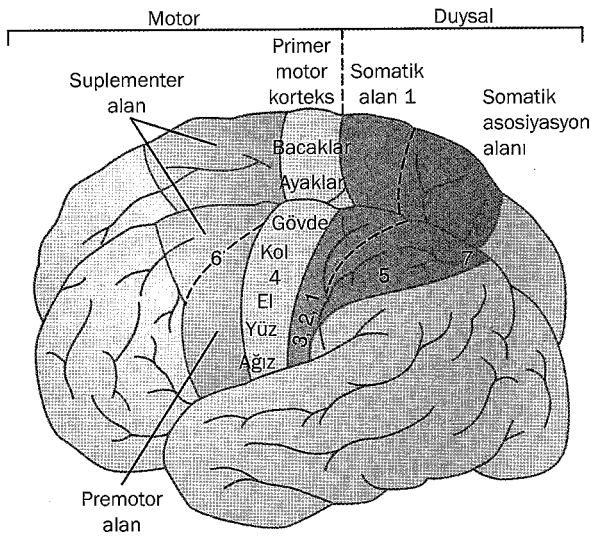
Kortikospinal Yol (Piramidal Yol)

Şekil 55-4'te görüldüğü gibi motor korteksten çıkan en önemli yol *piramidal yol* da denen *kortikospinal yoldur*. Kortikospinal yolun yüzde 30'u primer motor korteksten, yüzde 30'u premotor ve suplementer motor alanlardan ve yüzde 40'ı da santral sulkusun arkasındaki somatik duysal alanlardan köken almaktadır.

Kortikospinal yol korteksten ayrıldıktan sonra internal kapsülün arka kolundan (bazal gangliyonların putamen ile nükleus kaudatus çekirdekleri arasından) geçer ve sonra aşağıya inerek *medulla piramitlerini* oluşturur. Piramidal liflerin büyük çoğunluğu karşı tarafa geçer ve omuriliğin *yan kortikospinal yolları* içinde aşağı iner, en son olarak başlıca omurilik gri maddesinin geçiş bölgelerindeki aranöronları üzerinde sonlanır; az bir kısmı arka boynuzdaki duysal aradurak nöronlarında ve çok az bir kısmı da doğrudan kas kasılmasına neden olan ön motor nöronlar üzerinde sonlanır.

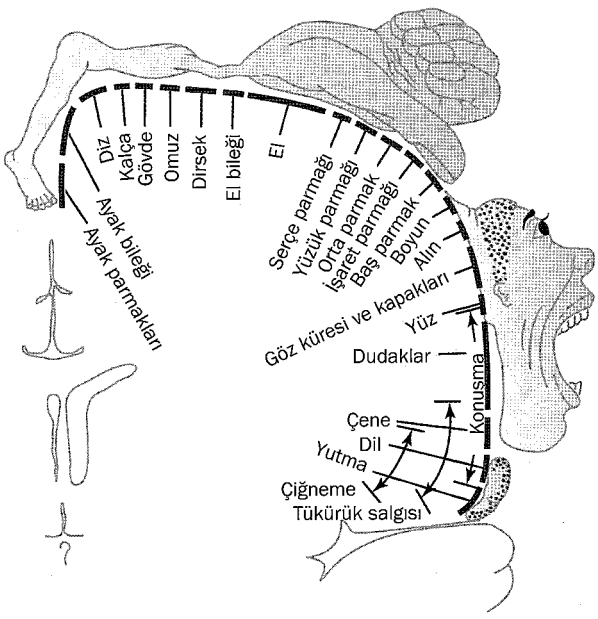
Liflerin az bir kısmı omurilikte karşı tarafa geçmeden aynı tarafta omuriliğin *ventral kortikospinal yollarıyla* aşağıya iner. Ancak bu liflerin birçoğu ya boyun ya da üst toraks bölgesinde omuriliğin karşı tarafına geçer. Bu lifler olasılıkla postürle ilgili iki taraflı hareketlerin süplementer motor alan tarafından kontrolüyle ilgilidir.

Piramidal yolda en çok göze çarpan lifler çap ortalaması 16 mikrometre olan kalın miyelinli lif grubudur. Bu lifler sadece primer motor kortekste bulunan ve *Betz hücreleri* de denen *dev piramidal hücrelerden* kaynaklanırlar. Betz hücreleri yaklaşık olarak 60 mikrometre çapındadır ve lifleri sinir impulslarını omuriliğe yaklaşık 70 m/sn'lik bir hızla taşırlar. Bu hız, beyinden omuriliğe herhangi bir sinyalin en hızlı ileti hızıdır. Her kortikospinal yolda yaklaşık 34.000 tane kalın Betz hücresi lifi vardır. Bir kortikospinal yoldaki liflerin toplamı 1 milyondan fazla olduğuna göre, Betz hücrelerinin lifleri bütün liflerin sadece %3'ünü temsil etmekte-



ŞEKİL 55-1

Beyin korteksinin motor ve somatik duysal alanları. 4, 5, 6 ve 7 sayıları Bölüm 47'de açıklandığı gibi Brodmann'ın kortikal alanlarıdır.



ŞEKİL 55-2

Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsil dereceleri (Penfield ve Rasmussen'den: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York. Hafner, 1968.)

kilde ifade etmek gerekirse, tek bir motor korteks nöronunun uyarılması tek bir özel kası uyarmak yerine sıklıkla özel bir hareketi uyarır. Bunu yapmak için, uyaran farklı kasları bir kalıp doğrultusunda uyarır, bu kasların herbiri kendi hareket yönü ve kas gücü ile hareket kalıbına katkıda bulunur.

Premotor Alan

Şekil 55-1'de de görüldüğü gibi premotor alan primer motor korteksin hemen önünde yer alır. Öne 1-3 cm, aşağıya sylvian yarığın içine ve yukarıya longitüdinal yarığa uzanıp, işlevleri premotor alana benzeyen süplementer motor alana dayanır. Premotor korteksin topografik organizasyonu kabaca primer motor korteksteki gibidir. Yanda ağız ve yüz alanları, sonra yukarıya doğru el, kol, gövde ve bacak alanları bulunur.

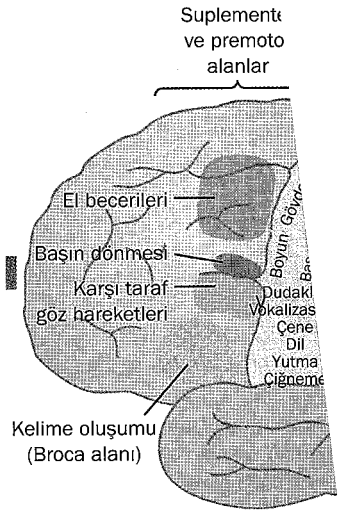
Premotor alandan doğan sinir sinyalleri primer motor kortekste oluşturulan ayrı kalıplardan çok hareketin daha kompleks "kalıplarına" neden olur. Örneğin yapılacak iş, omuz ve kollara biçim verdirerek ellerin özgül bir görevi yapacak şekilde yöneltilmesi olabilir. Premotor alanın en ön bölümü bu sonuçları elde etmek için önce yapılacak tüm kas hareketinin "motor bir şablonunu" oluşturur. Sonra arka premotor kortekste bu şablon düşünüleni gerçekleştirmek için gereken kas aktivitesinin her ardışık kalıbını uyarır. Premotor korteksin bu arka kısmı sinyallerini özgül kasları uyarmak için ya doğrudan primer motor kortekse ya da, sıklıkla, bazal gangliyonlar ve talamus yoluyla geriye primer motor kortekse gönderir. Böylece premotor korteks, bazal gangliyonlar, talamus ve primer motor korteks vücutta eşgüdümlü kas aktivitesini düzenleyen kompleks bir genel sistem oluşturur.

Suplementer Motor Alan

Suplementer motor alan, motor işlevin kontrolünde ayrı bir topografik organizasyona sahiptir. Premotor alanın hemen üzerinde ve esas olarak longitüdinal fisürde yer alır, fakat üst frontal korteksin üzerine birkaç santimetre uzanır. Bu alanın uyarılması ile elde edilen kasılmalar sıklıkla tek taraflı değil çift taraflıdır. Örneğin, uyarılma sıklıkla her iki elin eşzamanlı olarak kavrama hareketine yol açar; bu hareketler belki de tırmanma için gerekli olan el işlevlerinin kalıntılarıdır. Genel olarak bu alan premotor alan ile uyum içinde işlev görerek vücudun duruş hareketlerini, vücudun farklı bölgelerinin sabitleme hareketlerini, baş ve gözlerin pozisyona bağlı hareketlerini vb. hareketleri sağlar, el ve kolların primer motor korteks ve premotor alanla sağlanan hassas motor kontrolü için uygun zemini sağlar.

İnsan Motor Korteksinde Motor Kontrolün Bazı Özelleşmiş Alanları

Şekil 55-3'te görüldüğü gibi, beyin cerrahları insan beyin korteksinde özgül motor işlevleri kontrol eden, yüksek derecede özelleşmiş birkaç motor bölge buldu-



ŞEKİL 55-3

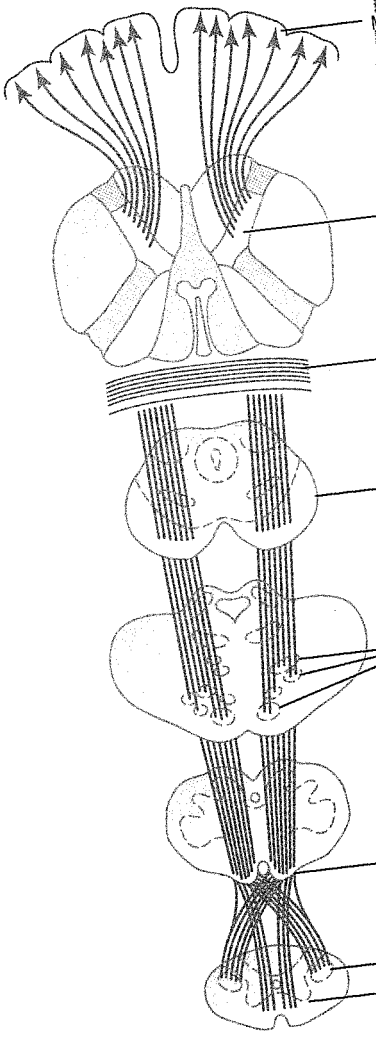
Vücuttaki farklı kasların motor kortek hareketlerden sorumlu olan diğer kortik ler.

lar. Bu bölgeler, ya elektriksel uy korteks alanlarında tahrip edici le man ortaya çıkan motor işlev kayb lenmiştir. Bunlardan çok önemli ola ğıdadır:

Broca Alanı ve Konuşma. Şekil 55-3 syl üstünde, primer motor korteksin önü lime oluşumu" diye belirtilen bir prei mektedir. Bu bölgeye *Broca alanı* d hasara uğraması kişinin ses çıkarması uyumsuz sözler veya arasıra "evet", "h ler dışında kelimeleri tam olarak söy hale gelir. Bununla yakın ilişkili bir kor solunum işlevi sağlayarak, konuşma s dil hareketleri ile ses tellerinin solunun nun eşzamanlılığını sağlar. Bu yüzden k li premotor sinirsel aktiviteler oldukça k

"İstemli" Göz Hareketi Alanı. Broca alanın göz hareketlerini kontrol eden bir bölgedi hasar kişinin gözlerini farklı cisimlere olarak çevirmesini önler. Bunun yerine, 51'de açıklandığı gibi oksipital görme kor len sinyallerin etkisiyle özgül cisimlere eğilimlidir. Bu frontal alan göz kapaklarını gibi hareketlerini de kontrol eder.

Baş Çevirme Alanı. Motor asosiyasyon alanl üstündedir ve elektriksel uyarılması başın ç yol açar. Göz hareket alanıyla yakın ilişki için alan başın farklı cisimlere doğru çevrilmesiy



ŞEKİL 55-4

Piramidal yol (Ranson ve Clark'tar Nervous System. Philadelphia, W.B. S

Kortikorubrospinal yola hasar verme- lifler tahrip edildiğinde, el ve parmak- olü için gerekli hareketler hariç, farklı yapılabilir. Bilek hareketleri hala iyi eraberinde kortikorubrospinal yol da apılamaz.

rmızı çekirdekten omuriliğe giden yol mle ilişkilidir. Ayrıca rubrospinal yol oyunca omuriliğin yan kolonlarında telerin daha uç kaslarını kontrol eden nöronlarda sonlanır. Bu nedenle kor- spinal yolun ikisine birlikte *omurili- mi* denir. Bunun aksine, vestibülore- omuriliğin temel olarak medyalinde nde daha sonra tartışıldığı gibi omu- *r sistemi* olarak adlandırılır.

" Sistem

otor sistem terimi, motor kontrole doğrudan kortikospinal-piramidal olmayan, beyin ve beyin sapının elirtmek için klinikte yaygın olarak dir. Bu sistem bazal gangliyonlar, er formasyonu, vestibüler çekirdek- ı çekirdeklerden geçen yolları içe- dilmiş tüm motor kontrol alanları- önünde tutulursa, bir bütün olarak min özgül nörofizyolojik işlevle- tür. Bu sebeple, "ekstrapiramidal" an olduğu gibi klinik bakımından llanılmaktadır.

Motor Çekirdek Tarafından

tekste Dikey Kolonlar Şeklinde

ve 51'de somatik duyu korteksi hücrelerin *dikey kolonlar* şek- açıklandı. Aynı şekilde, motor imetrenin kesri çapındaki dikey nde binlerce nöron olacak şekil-

her hücre sütunu, bazen tek bir tik bir kas grubunu uyarır. Ay- bütün beyin korteksinde oldu- bakası içerir. Kortikospinal lif- hücreler korteksin yüzeyinden bulunurken, hücre sütununa kalar boyunca olur. Altıncı ta- korteksinin diğer bölgeleriyle

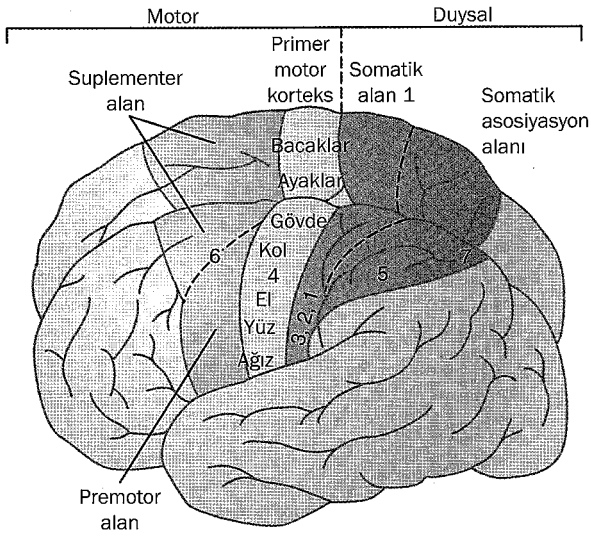
şlevi. Her kolonun nöronları, bit etmek için çeşitli giriş kay- kullanan bir entegratif işlem

dir. Geriye kalan %97'si ise b daha küçük çapa sahip olan lif da bulunan tonik sinyalleri om iletirler.

Motor Korteksten Gelen Diğer Lifle

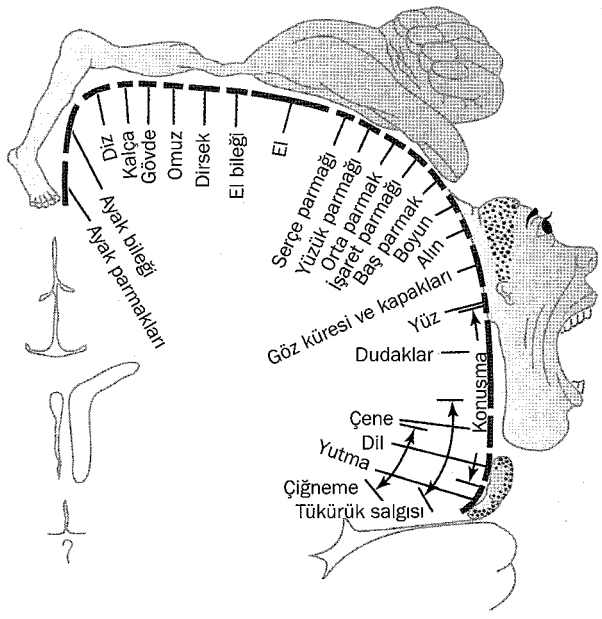
Beynin derin alanlarına ve be da ancak genelde daha küçük teksten köken alır:

1. Dev Betz hücrelerinin aks kısa kollateraller gönderir. yaptığında bu kollateraller komşu bölgelerini baskılar sinyalin sınırlarını "keskin inanılmaktadır.
2. Büyük bir lif grubu motor *nukleus kaudatusa* ve *put* tartışıldığı gibi, buradan e ait kas kasılmalarını kontr aracılığıyla beyin sapına u



ŞEKİL 55-1

Beyin korteksinin motor ve somatik duysal alanları. 4, 5, 6 ve 7 sayıları Bölüm 47'de açıklandığı gibi Brodmann'ın kortikal alanlarıdır.



ŞEKİL 55-2

Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsil dereceleri (Penfield ve Rasmussen'den: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York. Hafner, 1968.)

kilde ifade etmek gerekirse, tek bir motor korteks nöronunun uyarılması tek bir özel kası uyarmak yerine sıklıkla özel bir hareketi uyarır. Bunu yapmak için, uyaran farklı kasları bir kalıp doğrultusunda uyarır, bu kasların herbiri kendi hareket yönü ve kas gücü ile hareket kalıbına katkıda bulunur.

Premotor Alan

Şekil 55-1'de de görüldüğü gibi premotor alan primer motor korteksin hemen önünde yer alır. Öne 1-3 cm, aşağıya sylvian yarığın içine ve yukarıya longitüdinal yarığa uzanıp, işlevleri premotor alana benzeyen süplementer motor alana dayanır. Premotor korteksin topografik organizasyonu kabaca primer motor korteksteki gibidir. Yanda ağız ve yüz alanları, sonra yukarıya doğru el, kol, gövde ve bacak alanları bulunur.

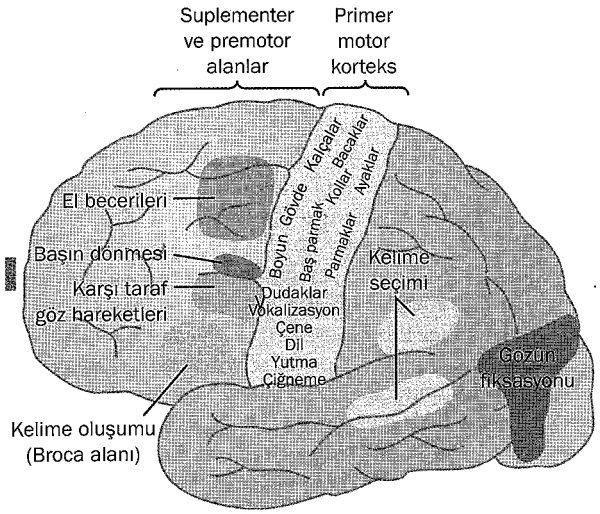
Premotor alandan doğan sinir sinyalleri primer motor kortekste oluşturulan ayrı kalıplardan çok hareketin daha kompleks "kalıplarına" neden olur. Örneğin yapılacak iş, omuz ve kollara biçim verdirerek ellerin özgül bir görevi yapacak şekilde yöneltilmesi olabilir. Premotor alanın en ön bölümü bu sonuçları elde etmek için önce yapılacak tüm kas hareketinin "motor bir şablonunu" oluşturur. Sonra arka premotor kortekste bu şablon düşünüleni gerçekleştirmek için gereken kas aktivitesinin her ardışık kalıbını uyarır. Premotor korteksin bu arka kısmı sinyallerini özgül kasları uyarmak için ya doğrudan primer motor kortekse ya da, sıklıkla, bazal gangliyonlar ve talamus yoluyla geriye primer motor kortekse gönderir. Böylece premotor korteks, bazal gangliyonlar, talamus ve primer motor korteks vücutta eşgüdümlü kas aktivitesini düzenleyen kompleks bir genel sistem oluşturur.

Suplementer Motor Alan

Suplementer motor alan, motor işlevin kontrolünde ayrı bir topografik organizasyona sahiptir. Premotor alanın hemen üzerinde ve esas olarak longitüdinal fisürde yer alır, fakat üst frontal korteksin üzerine birkaç santimetre uzanır. Bu alanın uyarılması ile elde edilen kasılmalar sıklıkla tek taraflı değil çift taraflıdır. Örneğin, uyarılma sıklıkla her iki elin eşzamanlı olarak kavrama hareketine yol açar; bu hareketler belki de tırmanma için gerekli olan el işlevlerinin kalıntılarıdır. Genel olarak bu alan premotor alan ile uyum içinde işlev görerek vücudun duruş hareketlerini, vücudun farklı bölgelerinin sabitleme hareketlerini, baş ve gözlerin pozisyona bağlı hareketlerini vb. hareketleri sağlar, el ve kolların primer motor korteks ve premotor alanla sağlanan hassas motor kontrolü için uygun zemini sağlar.

İnsan Motor Korteksinde Motor Kontrolün Bazı Özelleşmiş Alanları

Şekil 55-3'te görüldüğü gibi, beyin cerrahları insan beyin korteksinde özgül motor işlevleri kontrol eden, yüksek derecede özelleşmiş birkaç motor bölge buldu-



ŞEKİL 55-3

Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsili ve özgül motor hareketlerden sorumlu olan diğer kortikal alanların bulunduğu yerler.

lar. Bu bölgeler, ya elektriksel uyarma ile veya özgül korteks alanlarında tahrip edici lezyonlar oluştuğu zaman ortaya çıkan motor işlev kaybı farkedilerek belirlenmiştir. Bunlardan çok önemli olan birkaç tanesi aşağıdadır:

Broca Alanı ve Konuşma. Şekil 55-3 sylvian fisürün hemen üstünde, primer motor korteksin önünde uzanan ve "kelime oluşumu" diye belirtilen bir premotor alanı göstermektedir. Bu bölgeye *Broca alanı* denir. Bu bölgenin hasara uğraması kişinin ses çıkarmasını önlemez, fakat uyumsuz sözler veya arasıra "evet", "hayır" gibi kelimeler dışında kelimeleri tam olarak söylemesi imkansız hale gelir. Bununla yakın ilişkili bir kortikal alan, uygun solunum işlevi sağlayarak, konuşma sırasında ağız ve dil hareketleri ile ses tellerinin solunumla aktivasyonunun eşzamanlılığını sağlar. Bu yüzden konuşmayla ilgili premotor sinirsel aktiviteler oldukça karmaşıktır.

"İstemli" Göz Hareketi Alanı. Broca alanının hemen üstü, göz hareketlerini kontrol eden bir bölgedir. Bu alandaki hasar kişinin gözlerini farklı cisimlere doğru *istemli* olarak çevirmesini önler. Bunun yerine, gözler Bölüm 51'de açıklandığı gibi oksipital görme korteksinden gelen sinyallerin etkisiyle özgül cisimlere kilitlenmeye eğilimlidir. Bu frontal alan göz kapaklarının göz kırpma gibi hareketlerini de kontrol eder.

Baş Çevirme Alanı. Motor asosiyasyon alanlarının biraz üstündedir ve elektriksel uyarılması başın çevrilmesine yol açar. Göz hareket alanıyla yakın ilişki içinde olan bu alan başın farklı cisimlere doğru çevrilmesiyle ilgilidir.

El Becerileri Alanı. Primer motor korteksin el ve parmaklarla ilgili bölgesinin hemen önündeki premotor alanda, beyin cerrahlarının el becerileri alanı dedikleri bir bölge bulunur. Tümörler ya da diğer lezyonlar bu alanda tahribata yol açınca, el hareketleri eşgüdümsüz ve amaçsız hale gelir. Bu duruma *motor apraksi* denir.

Sinyallerin Motor Korteksten Kaslara Taşınması

Motor sinyaller korteksten omuriliğe doğrudan *kortikospinal yolla*; dolaylı olarak ise *bazal gangliyonlar, beyincik* ve *çeşitli beyin sapı çekirdeklerinin* işe karıştığı birçok ikinci dereceden yol aracılığıyla taşınır. Genel olarak doğrudan yollar, özellikle kol ve bacakların uç bölümlerinin, bilhassa el ve parmakların ayrı ve ayrıntılı hareketleriyle ilgilidir.

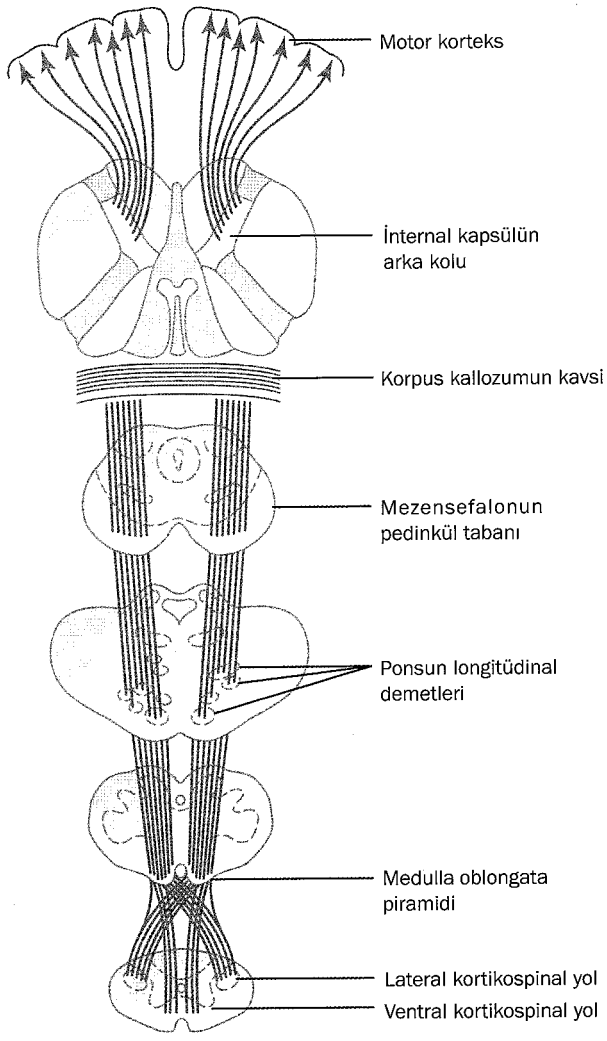
Kortikospinal Yol (Piramidal Yol)

Şekil 55-4'te görüldüğü gibi motor korteksten çıkan en önemli yol *piramidal yol* da denen *kortikospinal yoldur*. Kortikospinal yolun yüzde 30'u primer motor korteksten, yüzde 30'u premotor ve suplementer motor alanlardan ve yüzde 40'ı da santral sulkusun arkasındaki somatik duysal alanlardan köken almaktadır.

Kortikospinal yol korteksten ayrıldıktan sonra internal kapsülün arka kolundan (bazal gangliyonların putamen ile nükleus kaudatus çekirdekleri arasından) geçer ve sonra aşağıya inerek *medulla piramitlerini* oluşturur. Piramidal liflerin büyük çoğunluğu karşı tarafa geçer ve omuriliğin *yan kortikospinal yolları* içinde aşağı iner, en son olarak başlıca omurilik gri maddesinin geçiş bölgelerindeki aranöronları üzerinde sonlanır; az bir kısmı arka boynuzdaki duysal aradurak nöronlarında ve çok az bir kısmı da doğrudan kas kasılmasına neden olan ön motor nöronlar üzerinde sonlanır.

Liflerin az bir kısmı omurilikte karşı tarafa geçmeden aynı tarafta omuriliğin *ventral kortikospinal yollarıyla* aşağıya iner. Ancak bu liflerin birçoğu ya boyun ya da üst toraks bölgesinde omuriliğin karşı tarafına geçer. Bu lifler olasılıkla postürle ilgili iki taraflı hareketlerin süplementer motor alan tarafından kontrolüyle ilgilidir.

Piramidal yolda en çok göze çarpan lifler çap ortalaması 16 mikrometre olan kalın miyelinli lif grubudur. Bu lifler sadece primer motor kortekste bulunan ve *Betz hücreleri* de denen *dev piramidal hücrelerden* kaynaklanırlar. Betz hücreleri yaklaşık olarak 60 mikrometre çapındadır ve lifleri sinir impulslarını omuriliğe yaklaşık 70 m/sn'lik bir hızla taşırlar. Bu hız, beyinden omuriliğe herhangi bir sinyalin en hızlı ileti hızıdır. Her kortikospinal yolda yaklaşık 34.000 tane kalın Betz hücresi lifi vardır. Bir kortikospinal yoldaki liflerin toplamı 1 milyondan fazla olduğuna göre, Betz hücrelerinin lifleri bütün liflerin sadece %3'ünü temsil etmekte-



ŞEKİL 55-4

Piramidal yol (Ranson ve Clark'tan değiştirilerek Anatomy of Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1959.)

dir. Geriye kalan %97'si ise başlıca 4 mikrometreden daha küçük çapa sahip olan liflerdir ve bunlar arka fonda bulunan tonik sinyalleri omuriliğin motor alanlarına iletirler.

Motor Korteksten Gelen Diğer Liflerin Yolları

Beynin derin alanlarına ve beyin sapına inen çok sayıda ancak genelde daha küçük olan ek lifler motor korteksten köken alır:

1. Dev Betz hücrelerinin aksonları geriye kortekse kısa kollateraller gönderir. Betz hücreleri deşarj yaptığında bu kollaterallerin, temelde korteksin komşu bölgelerini baskılandığına, bu şekilde uyarıcı sinyalin sınırlarını "keskinleştirdiklerine" inanılmaktadır.
2. Büyük bir lif grubu motor korteksten başlayarak *nukleus kaudatusa* ve *putamene* geçer. Bölüm 56'da tartışıldığı gibi, buradan esas olarak vücut duruşuna ait kas kasılmalarını kontrol etmek için çeşitli nöronlar aracılığıyla beyin sapına uzanan ek yollar çıkar.
3. Orta sayıda motor lif kırmızı çekirdeklere gelir. Bu çekirdeklerden ayrılan ek lifler *rubrospinal yolla* omuriliğe iner.
4. Orta sayıda motor lif beyin sapının *vestibüler çekirdeklerine* ve *retiküler maddesine* doğru yol değiştirir. Buradan kalkan sinyaller *vestibülospinal* ve *retikülospinal yollarla* omuriliğe, *vestibüloserebellar* ve *retikülöserebellar yollarla* da beyinciğe gider.
5. Pek çok sayıda motor lif pons çekirdeklerinde sinaps yapar. Buradan kaynaklanan *pontoserebellar lifler* sinyalleri beyincik yarı kürelerine taşır.
6. Kollateraller *aşağı olive çekirdeklerde* de sonlanır ve buradan çıkan sekonder *olivoserebellar lifler* beyinciğin birçok alanına sinyal taşır.

Böylece, bir motor aktivite oluşturmak üzere omuriliğe bir sinyal iletildiği zaman, bazal gangliyonlar, beyin sapı ve beyincik de kortikospinal sistemden güçlü motor sinyaller alır.

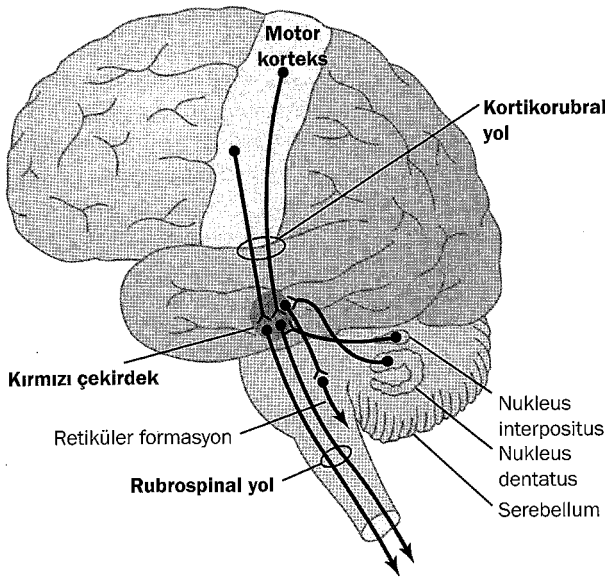
Motor Kortekse Gelen Liflerin Yolları

Motor korteksin işlevleri başlıca somatik duysal sistemler fakat daha az olarak da işitme ve görme gibi diğer duyu sistemleri tarafından kontrol edilir. Bu kaynaklardan duysal bilgi gelir gelmez motor korteks, motor faaliyetin uygun akışını başlatmak için beyincik ve bazal gangliyonlar ile işbirliği yapar. Motor kortekse gelen lif yollarının daha önemli olanları aşağıda sıralanmıştır:

1. Serebral korteksin komşu bölgelerinden, özellikle (a) paryetal korteksin somatik duysal alanlarından, (b) motor korteksin önündeki frontal kortekse komşu alanlardan, (c) işitme ve görme kortekslerinden gelen subkortikal lifler.
2. Karşı beyin yarımküresinden korpus kallozum yoluyla gelen subkortikal lifler. Bu lifler, beynin iki tarafında birbirinin karşılığı olan korteks alanlarını bağlar.
3. Doğrudan talamusun ventrobazal kompleksinden kortekse ulaşan somatik duysal lifler. Bunlar, başlıca derinin dokunma sinyalleriyle, kas ve eklem sinyallerini vücudun periferinden taşır.
4. Serebellum ile bazal gangliyonlardan gelen sinyallerin de ulaştığı, talamusun ventrolateral ve ventro anteriyör çekirdeklerinden gelen yollar. Bu yollar motor korteks, bazal gangliyon ve beyinciğin motor kontrol işlevleri arasındaki koordinasyonu sağlamak için gerekli olan sinyalleri taşırlar.
5. Talamusun intralaminar çekirdeklerinden gelen lifler. Bu lifler, beyin korteksinin diğer bölgelerinin çoğunda da olduğu gibi, motor korteksin genel uyarılabilme düzeyini kontrol ederler.

Kırmızı Çekirdek Kortikal Sinyalleri Omuriliğe İleten Alternatif Bir Yol Olarak Görev Yapar

Mezensefalonda bulunan *kırmızı çekirdek* kortikospinal yol ile yakın ilişki içinde görev yapar. Şekil 55-5'te gö-



ŞEKİL 55-5

Motor kontrolde kortikorubrospinal yol ve serebellumla ilişkisi.

rüldüğü gibi, bu çekirdek *kortikorubral yol* aracılığıyla primer motor korteksten çok sayıda doğrudan lif aldığı gibi, kortikospinal yolun mezensefalondan geçerken dallanan liflerini de alır. Bu lifler, kırmızı çekirdeğin alt kısmında bulunan ve motor korteksteki Betz hücrelerine benzeyen büyük nöronları içeren *magnoselüler bölümde* sinaps yaparlar. Bu büyük nöronlar alt beyin sapında karşı tarafa geçer ve omuriliğin yan kolonlarında kortikospinal yola hemen komşu ve önde bir rota izleyen *rubrospinal yolu* oluştururlar.

Rubrospinal liflerin çoğunluğu kortikospinal liflerle birlikte gri maddenin orta bölgelerindeki aranöronlar üzerinde sonlanırken bir kısmı bazı kortikospinal liflerle birlikte doğrudan ön motor nöronlar üzerinde sonlanırlar. Kırmızı çekirdek, motor korteks ve serebellum arasındaki bağlantıya benzer şekilde serebellum ile yakın ilişkidedir.

Kortikorubrospinal Sistemin İşlevi. Kırmızı çekirdeğin magnoselüler kısmında motor korteksteki olduğu gibi vücut kaslarının hepsi somatografik olarak temsil edilir. Bu yüzden kırmızı çekirdeğin bu bölümünde bir noktanın uyarılması ya tek bir kasın ya da küçük bir kas grubunun kasılmasına yol açar. Ancak farklı kasların temsilindeki hassaslık motor korteksteki olduğundan çok daha az gelişmiştir. Bu durum özellikle nispeten daha küçük kırmızı çekirdeğe sahip olan insanlarda geçerlidir.

Kortikorubrospinal yol, nisbeten farklı sinyalleri motor korteksten omuriliğe ileten yardımcı bir yol olarak görev yapar. Kortikorubrospinal yola hasar vermeden kortikospinal lifler tahrip edildiğinde, el ve parmakların hassas kontrolü için gerekli hareketler hariç, farklı hareketler yine de yapılabilir. Bilek hareketleri hala iyi yapıldığı halde, beraberinde kortikorubrospinal yol da kesildiğinde ise yapılamaz.

Bu nedenle, kırmızı çekirdekten omuriliğe giden yol kortikospinal sistemle ilişkilidir. Ayrıca rubrospinal yol kortikospinal yol boyunca omuriliğin yan kolonlarında uzanarak, ekstremitelerin daha uç kaslarını kontrol eden motor nöron ve aranöronlarda sonlanır. Bu nedenle kortikospinal ve rubrospinal yolun ikisine birlikte *omuriliğin yan motor sistemi* denir. Bunun aksine, vestibüloretikülospinal sistem omuriliğin temel olarak medyalinde bulunur ve bu bölümde daha sonra tartışıldığı gibi omuriliğin *medyal motor sistemi* olarak adlandırılır.

"Ekstrapiramidal" Sistem

Ekstrapiramidal motor sistem terimi, motor kontrole katkıda bulunan ve doğrudan kortikospinal-piramidal sistemin bir elemanı olmayan, beyin ve beyin sapının bütün bölümlerini belirtmek için klinikte yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Bu sistem bazal gangliyonlar, beyin sapının retiküler formasyonu, vestibüler çekirdekler ve sıklıkla kırmızı çekirdeklerden geçen yolları içerir. Bu gruba dahil edilmiş tüm motor kontrol alanlarının farklılıkları göz önünde tutulursa, bir bütün olarak ekstrapiramidal sistemin özgül nörofizyolojik işlevlerinden söz etmek güçtür. Bu sebeple, "ekstrapiramidal" terimi fizyolojik açıdan olduğu gibi klinik bakımından da giderek daha az kullanılmaktadır.

Omuriliğin Primer Motor Korteks ve Kırmızı Çekirdek Tarafından Uyarılması

Nöronların Motor Kortekste Dikey Kolonlar Şeklinde Düzenlenmesi. Bölüm 47 ve 51'de somatik duyu korteksi ve görme korteksindeki hücrelerin *dikey kolonlar* şeklinde organize olduğu açıklandı. Aynı şekilde, motor korteks hücreleri de milimetrenin kesri çapındaki dikey kolonlar halinde, herbirinde binlerce nöron olacak şekilde, organize olmuştur.

Bir ünite gibi çalışan her hücre sütunu, bazen tek bir kası, genelde ise sinerjistik bir kas grubunu uyarır. Ayrıca, her kolon neredeyse bütün beyin korteksinde olduğu gibi altı ayrı hücre tabakası içerir. Kortikospinal liflerin çıktığı piramidal hücreler korteksin yüzeyinden itibaren beşinci tabakada bulunurken, hücre sütununa sinyal girişi 2. ile 4. tabakalar boyunca olur. Altıncı tabakadan, daha çok beyin korteksinin diğer bölgeleriyle haberleşen lifler çıkar.

Her Nöron Kolonunun İşlevi. Her kolonun nöronları, kolonun çıkış cevabını tespit etmek için çeşitli giriş kaynaklarından gelen bilgileri kullanan bir entegratif işlem

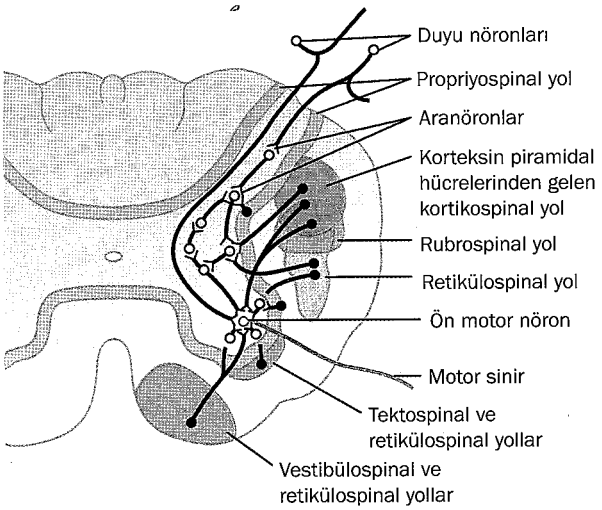
sistemi gibi çalışır. Buna ek olarak, her kolon aynı kasa veya sinerjistik kaslara giden çok sayıda piramidal lifi eşzamanlı olarak uyaran bir amplifikatör gibi görev yapabilir. Bu olay önemlidir, çünkü tek bir piramidal hücrenin uyarılması bir kası nadiren uyarabilir. Kas kasılmasını sağlamak için genellikle 50-100 piramidal hücrenin eşzamanlı olarak veya hızla ardarda uyarılması gerekmektedir.

Piramidal Nöronlarla İletilen Dinamik ve Statik Sinyaller. Hızlı bir başlangıç kasılmasına neden olmak için bir kasa önce güçlü bir sinyal gönderilirse daha sonra çok zayıf bir sinyal bile kasılmayı uzun süre devam ettirebilir. Kas kasılmasına neden olacak uyarı genellikle bu şekilde sağlanmaktadır. Bunu yapmak için, her hücre sütunu iki ayrı piramidal hücre topluluğunu uyarır; bunlardan birine *dinamik nöronlar* diğerine *statik nöronlar* denir. Dinamik nöronların, kasılmanın başlangıcında kısa bir süre için aşırı şekilde uyarılması başlangıçtaki *hızlı güç gelişimine* neden olur. Sonra statik nöronlar çok daha yavaş deşarj yapar, fakat kasılma devam ettikçe kasılma *gücünün korunması* için statik nöronlar sürekli olarak bu yavaş deşarj hızını sürdürürler.

Kırmızı çekirdeğin nöronları da benzer dinamik ve statik özellikler gösterirler; fakat kırmızı çekirdekte dinamik nöronlar, primer motor kortekste ise statik nöronlar daha çoktur. Bu dağılım belki de kırmızı çekirdeğin serebellumla sıkı işbirliği içinde bulunması ve Bölüm 56'da açıklandığı gibi, serebellumun kas kasılmasının hızlı bir şekilde başlatılmasında önemli bir rol oynamasıyla yakından ilgilidir

Motor Kortekse Gelen Somatik Duysal Geribildirim, Kas Kasılmasının Hassaslığını Kontrol Etmeye Yardım Eder

Motor korteksten gelen sinir sinyalleri bir kasta kasılmaya sebep olduğunda, vücudun uyarılan bölgesinden dönen somatik duysal sinyaller harekete neden olan motor korteks nöronlarına geri gelir. Bu somatik duysal sinyallerin çoğu (1) kas iğciklerinden, (2) kas tendonlarının tendon organlarından veya (3) kasları örten derideki dokunma reseptörlerinden kaynaklanır. Somatik sinyaller sıklıkla bir pozitif geribildirimle şu şekillerde kas kasılmasının şiddetlenmesine yol açar: Kas iğciklerinde, eğer iğciğin fuzimotor kas lifleri kalın iskelet kası liflerinden daha fazla kasılırsa, iğciklerin merkezi bölümleri gerilir ve böylece uyarılır. Bu iğciklerden kalkan sinyaller motor korteksteki piramidal hücrelere kalın kas liflerinin yeterince kasılmadığını bildirir. Piramidal hücreler de kası daha fazla uyararak kasa iğciklerinin kasılmasına yetişmesi için yardım ederler. Dokunma reseptörlerinde ise, elle tutulan bir cismin parmaklara baskı yapması gibi, eğer kas kasılması bir cismin deriye baskı yapmasına sebep oluyorsa, dokunma reseptörlerinden kalkan sinyaller, eğer gerekliyse kasın daha fazla uyarılmasına ve sonuçta, kas kasılmasını artırarak elin daha sıkı kavramasına sebep olur.



ŞEKİL 55-6

Farklı motor kontrol yollarının ön motor nöronlar üzerinde birleşmesi.

Spinal Motor Nöronların Uyarılması

Şekil 55-6 bir omurilik segmentinin enine kesitinde, (1) beyinden omuriliğe gelen çok sayıdaki motor ve duysal-motor kontrol yolları ve (2) ön boynuz gri maddesinin ortasındaki örnek bir ön motor nöronu göstermektedir. Kortikospinal ve rubrospinal yollar lateral beyaz kolonların dorsal kısmında bulunur. Bu yollardaki lifler başlıca omurilik gri maddesinin orta bölgesindeki aranöronlar üzerinde sonlanır.

Bununla birlikte, ellerin ve parmakların temsil edildiği omuriliğin servikal bölgesindeki genişlemiş alanda hem kortikospinal hem de rubrospinal liflerin çoğu doğrudan ön motor nöronlarda sonlanır, böylece kas kasılmasını başlatmak için beyinden gelen doğrudan bir yolu oluştururlar. Bu durum el, parmak ve başparmak hareketlerinin hassas bir şekilde kontrol edilmesi için primer motor kortekste çok ileri derecede temsil edildiği gerçeğiyle uyum içindedir.

Omurilik Merkezlerinin Oluşturduğu Hareket Kalıpları. Bölüm 54'ten hatırlanacağı gibi, omurilik duysal sinir uyarılmasına yanıt olarak özgül refleks hareket kalıplarına neden olabilir. Bu kalıpların çoğu, beyinden gelen sinyallerle omuriliğin ön motor nöronları uyarıldığı zaman da önemlidir. Örneğin, gerim refleksi her zaman işlevseldir ve beyinden başlatılan motor hareketlerin sönmesine yardımcı olur ve belki de en azından iğciklerin intrafuzal liflerinin büyük iskelet kası liflerinden daha fazla kasıldığı durumlarda o kas kasılması için gerekli olan gücün hiç değilse bir kısmını sağlamaya yarar. Böylece kortikospinal lifler tarafından yapılan doğrudan uyarılmaya ilave olarak kasın refleks yoldan "servo-destek" mekanizmasını sağlar.

Ayrıca, beyin sinyali bir kası uyardığında eşzamanlı olarak antagonist kasa da gevşemesi için zıt bir sinyalin iletilmesi gerekmez; bu ileti antagonistik kas çiftlerinin işlevlerini eşgüdümlemek için omurilikte her zaman bulunan *zıt inervasyon devresi* başarılır.

Son olarak, geriçekme, adımlama ve yürüme, kaşınma ve duruş mekanizmaları gibi diğer omurilik refleks mekanizmaları beyinden gelen "emir" sinyalleriyle aktive edilebilirler. Böylece, beyinden gelen basit sinyaller normal motor aktivitelerimizin birçoğunu, özellikle yürüme ve vücudun farklı postürel durumları oluşturabilmesi gibi işlevleri başlatabilir.

Motor Korteks veya Kortikospinal Yoldaki Lezyonların Etkisi-"İnme". Motor kontrol sistemi "inme" denen ve sık görülen bir anomali nedeniyle hasara uğrayabilir. Buna ya kan damarının yırtılarak beyin içine kanaması ya da beyni besleyen büyük arterlerden birinin trombozu neden olur. Her iki durumda da korteks veya kortikospinal yolu besleyen kan desteği nukleus kaudatus ile putamen arasındaki internal kapsülden geçtiği yerde kesilir. Hayvanlarda motor korteksin çeşitli kısımlarının ayrı ayrı çıkarılması ile ilgili deneyler de yapılmıştır.

Primer Motor Korteksin (Piramidal Alan) Çıkarılması. Dev Betz piramidal hücrelerini içeren primer motor korteksin bir bölümünün çıkarılması o bölgede temsil edilen kasların çeşitli derecelerde paralizine yol açar. Daha altta bulunan nukleus kaudatus ile komşu premotor ve suplementer motor alanlar zedelenmemişse, kaba duruş ve ekstremite "fiksasyon" haraketleri hala yapılabildiği halde, *ekstremitelerinin uç bölümlerinin, özellikle el ve parmakların ince hareketlerinin istemli kontrolü kaybolur*. Bu el ve parmak kaslarının kendilerinin artık kasılamadığı anlamına gelmez, fakat ince hareketleri kontrol kabiliyetinin kaybolduğunu gösterir. Bu sonuçlardan, piramidal alanın, *hassas kontrollü hareketlerin*, özellikle el ve parmak hareketlerinin istemli olarak başlatılması için mutlaka gerekli olduğu anlaşılabilir.

Motor Kortekse Komşu Büyük Alanları Tahrip Eden Lezyonların Neden Olduğu Kas Spastisitesi. Primer motor korteks normalde omuriliğin motor nöronları üzerine devamlı tonik uyarıcı etki gösterir; bu etkinin kalkması *hipotoniye* sebep olur. Motor korteks lezyonlarının çoğunda, bilhassa inmede, sadece primer motor korteks değil bazal gangliyonlar gibi serebrumun komşu kortikal alanları da etkilenir. Bu durumlarda, vücudun *karşı tarafındaki* (motor yollar çaprazlaşarak karşı tarafa geçtiği için) etkilenen kas alanlarında hemen her zaman *kas spazmı* meydana gelir. Bu spazm temelde motor korteksin piramidal olmayan kısımlarından gelen yardımcı yolların hasarıyla oluşur. Bu yollar normalde vestibüler ve retiküler beyin sapı motor çekirdeklerini baskılamaktadırlar. Bu çekirdekler baskılama durumlarını kaybettiklerinde (yani, "disinhibe" olduklarında) spontan olarak uyarılırlar ve bu bölümde daha sonra geniş olarak tartışılacağı gibi, vücudun ilgili kas bölgelerinde aşırı spastik tonusa neden olurlar. Bu normalde insandaki "inme"ye eşlik eden spastisitedir.

Motor İşlevin Kontrolünde Beyin Sapının Rolü

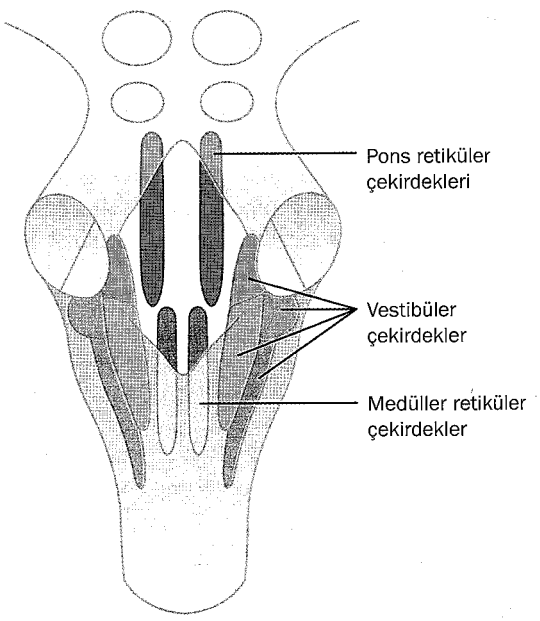
Beyin sapı *omurilik*, pons ve *mezensefalondan* meydana gelmiştir. Beyin sapı bir bakıma omuriliğin kranyal boşluğa doğru uzantısıdır, çünkü bu bölgede bulunan motor ve duysal çekirdekler yüz ve baş bölgeleriyle ilgili duysal ve motor görevleri, tıpkı omuriliğin boynun altındaki bölgeler için yaptığı şekilde yerine getirirler. Fakat diğer bir yönden beyin sapı kendi kendinin yöneticisidir, çünkü aşağıda sıralanan birçok özel düzenleyici görevi yerine getirir:

1. Solunumun kontrolü
2. Kardiyovasküler sistemin kontrolü
3. Gastrointestinal işlevin kısmen kontrolü
4. Vücudun birçok stereotip (tekrarlayıcı) hareketlerinin kontrolü
5. Dengenin kontrolü
6. Göz hareketlerinin kontrolü.

Son olarak, beyin sapı daha yüksek nöral merkezlerden gelen "emir sinyalleri" için bir istasyon gibi görev yapar. Aşağıdaki bölümlerde, beyin sapının tüm-vücut hareketi ve dengenin kontrolündeki rolünü tartışacağız. Bu amaçlar için özellikle önemli olanlar, beyin sapının *retiküler* ve *vestibüler çekirdekleridir*.

Retiküler ve Vestibüler Çekirdeklerin Rolü-Yer Çekimine Karşı Vücudun Desteklenmesi

Şekil 55-7'de beyin sapındaki retiküler ve vestibüler çekirdeklerin yerleşimi görülmektedir.



ŞEKİL 55-7

Retiküler ve vestibüler çekirdeklerin beyin sapındaki yerleşimi.

Ponsun ve Medullanın Retiküler Çekirdekleri Arasındaki Eksitatör-İnhibitör Antagonizma

Retiküler çekirdekler iki büyük gruba ayrılır: (1) *Ponsun retiküler çekirdekleri*, ponsun hafifçe posteriyör ve lateralinde bulunup mezensefalonun içine uzanır, ve (2) *medullanın retiküler çekirdekleri*, orta hatta yakın ventral ve medyal olarak tüm medulla boyunca uzanırlar. Bu iki grup çekirdek esas olarak birbirine karşı antagonistik etki gösterir, ponstakiler antigravite kaslarını uyarır, medulladakiler ise aynı kasları gevşetir.

Ponsun Retiküler Sistemi. Şekil 55-8'de görüldüğü gibi, ponsun retiküler çekirdeklerinin uyarıcı sinyalleri, omuriliğin ön kolonunda bulunan *ponsun retikülospinal yoluyla* omuriliğe iletirler. Bu yolun lifleri, ekstremitelerin ekstensör kasları ile omurga kasları gibi vücudu yerçekimine karşı destekleyen vücudun aksiyal kaslarını uyaran orta ön motor nöronlarda sonlanırlar.

Ponsun retiküler çekirdekleri doğal uyarılabilirlik gösterir. Buna ek olarak, serebellumun derin çekirdeklerinden ve özellikle vestibüler çekirdeklerden de güçlü uyarıcı sinyaller alırlar. Bu yüzden, ponsun retiküler uyarıcı sistemi, medullanın retiküler sistemi tarafından engellenmediğinde vücudun bütün antigravite kaslarının güçlü bir şekilde uyarılmasına sebep olur. Öyle ki, dört ayaklı hayvanlar yüksek beyin merkezlerinden herhangi bir sinyal gelmeden yerçekimine karşı vücudu destekleyerek ayakta durma pozisyonunda kalabilirler.

Medullanın Retiküler Sistemi. Öte yandan Şekil 55-8'de görüldüğü gibi, *medulanın retikülospinal yolu* denen farklı bir yolla medullanın retiküler çekirdekleri, aynı yerçekimi karşıtı ön motor nöronlara *baskılayıcı* sinyaller iletirler. Medullanın retiküler çekirdekleri (1) kortikospinal yoldan, (2) rubrospinal yoldan ve (3) diğer motor yollardan gelen güçlü kollateraller alırlar. Bunlar normalde, ponsun retiküler sisteminden gelen uyarıcı sinyalleri dengelemek ve normal koşullarda vücuttaki kasların gevşemesini sağlamak amacıyla medullanın retiküler baskılayıcı sistemini uyarırlar.

Bununla beraber, beyin pons sistemi yoluyla uyarılarak ayakta durmayı sağlamak istediğinde, beynin yüksek merkezlerinden gelen sinyaller medulla sisteminde "baskılamanın kalkmasına" sebep olabilir. Bazı başka durumlarda, medullanın retiküler sisteminin uyarılması vücudun belli kısımlarındaki yer çekimi karşıtı kasları baskılayabilir ve bu kısımların özgül motor aktiviteleri yapmalarına izin verebilir. Uyarıcı ve baskılayıcı retiküler çekirdekler kontrol edilebilir bir sistemi oluştururlar. Korteks ve diğer odaklardan gelen sinyallerle düzenlenen bu sistem, yerçekimine karşı koyacak gerekli kas kasılmasını ve ayrıca diğer işlevlerin gereği gibi yapılabilmesi için uygun kas gruplarının baskılanmasını sağlar.

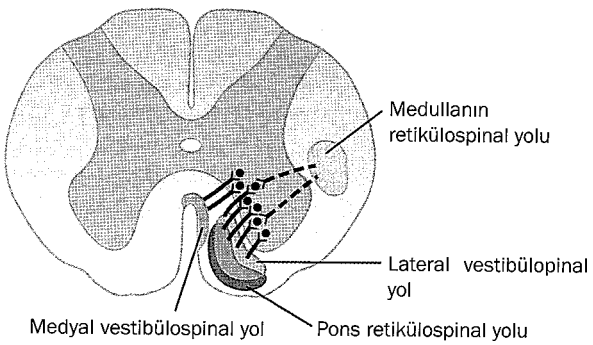
Antigravite Kaslarını Uyarmada Vestibüler Çekirdeklerin Rolü

Şekil 55-7'de görülen *vestibüler çekirdeklerin* hepsi antigravite kaslarını uyarmak için ponsun retiküler çekirdekleriyle birlikte görev yapar. Şekil 55-8'de görüldüğü gibi vestibüler çekirdekler omuriliğin ön kolonlarındaki *lateral* ve *medyal vestibülospinal yollarla* antigravite kaslarına güçlü uyarıcı sinyalleri taşırlar. Ponsun retiküler sistemi vestibüler çekirdeklerin bu desteği olmadan aksiyal antigravite kaslarını uyarma yeteneğini büyük ölçüde kaybeder.

Bununla birlikte, vestibüler çekirdeklerin özgül rolü, dengeyi korumak için *vestibüler aygıttan gelen sinyallere yanıt olarak* farklı antigravite kaslarına giden uyarıcı sinyalleri *seçici* olarak kontrol etmektir. Bunu bölümün sonunda geniş olarak tartışacağız.

Deserebre Hayvanda Spastik Rijidite Gelişir. Vestibüler sistemin yanısıra ponsun ve medullanın retiküler sistemleri sağlam bırakılarak, beyin sapı, mezensefalonun orta seviyesinin altından kesildiğinde, hayvanda beyinsizlik katılığı *(deserebrasyon rijiditesi)* denen bir durum gelişir. Bu katılık vücudun bütün kaslarında meydana gelmez, yalnız antigravite kaslarında, yani boyun ve gövde kasları ile bacak ekstensörlerinde oluşur.

Beyinsizlik katılığının nedeni normalde beyin korteksi, kırmızı çekirdek ve bazal gangliyonlardan medullanın retiküler çekirdeklerine gelen güçlü uyarıcı girişlerin kesilmesidir. Bunun sonucunda, medullanın retiküler baskılayıcı sistemi işlevini kaybeder, böylece ponsun uyarıcı sistemi aşırı aktiflenerek rijidite gelişir. Diğer rijidite çeşitlerinin başka nöromotor hastalıklarda, özellikle bazal ganliyonların lezyonlarında meydana geldiğini daha sonra göreceğiz.



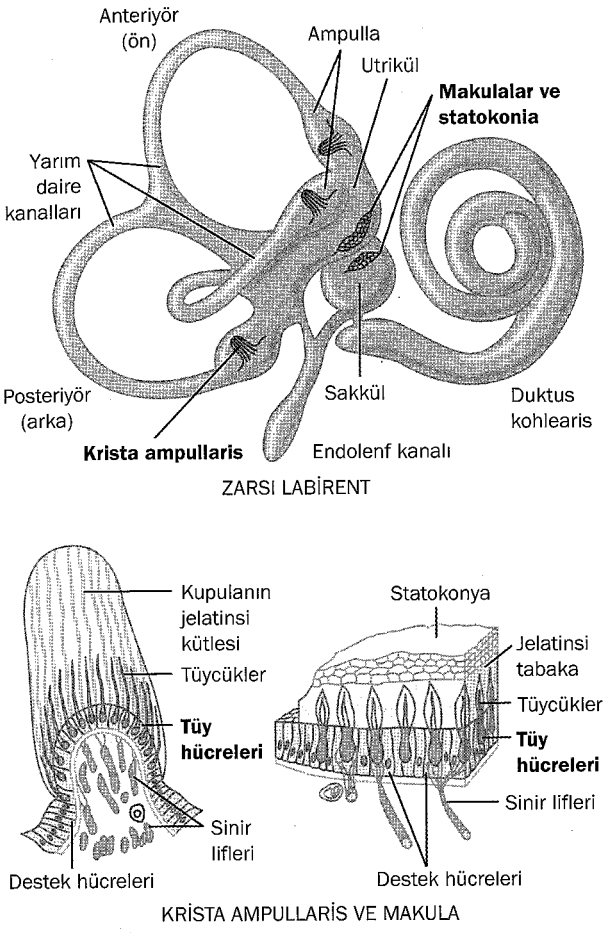
ŞEKİL 55-8

Vücudun aksiyal kaslarını kontrol eden anteriyör motor nöronları uyarmak (kesiksiz çizgiler) veya baskılamak (kesikli çizgiler) üzere omuriliğe inen vestibülospinal ve retikülospinal yollar.

Vestibüler Duyular ve Dengenin Korunması

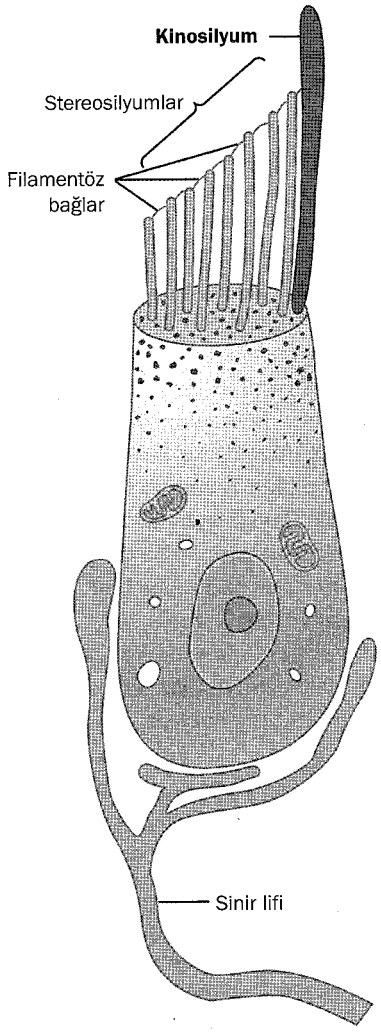
Vestibüler Aygıt

Şekil 55-9'da gösterildiği gibi, vestibüler aygıt denge ile ilgili duyuları algılayan organdır. Bu organ, temporal



ŞEKİL 55-9

Zarsı labirent ve krista ampullaris ile makulanın organizasyonu.



ŞEKİL 55-10

Denge aygıtındaki zarsı labirentin bir tüy hücresi ve vestibüler sinirle yaptığı sinapslar.

kemiğin pars petrozusunda kemiksi tüp ve odacıklar sisteminden ibaret *kemiksi labirent* ile yine bu sistem içinde bulunan ve *zarsı labirent* denen zarsı tüp ve odacıklardan meydana gelmiştir. Zarsı labirent, aygıtın işlevsel bölümüdür.

Şekil 55-9'un üst kısmı zarsı labirenti göstermektedir. Bu labirent esas olarak *kohlea*, *üç yarımdaire kanalı* ve *utrikül* ile *sakkül* olarak bilinen iki büyük odacıktan meydana gelmiştir. Bölüm 52'de tartışılan kohlea, işitmenin temel duysal organıdır ve denge ile ilgisi yoktur. Buna karşın, *yarımdaire kanalları* ile *utrikül* ve *sakkül*, denge mekanizmasının birbirini tamamlayan parçalarıdırlar.

Makulalar-Utrikül ve Sakkülün Yer Çekimine Göre Başın Duruşunu Algılayan Duyu Organları. Şekil 55-9'un üst kısmında da görüldüğü gibi utrikül ve sakkülün iç yüzeyinde, çapı 2 mm'den biraz daha büyük *makula* adı verilen küçük bir duysal alan bulunur. *Utriküldeki makula* temelde *utrikülün alt yüzeyinde yatay plandadır* ve birey dik durduğu zaman yerçekiminin yönüne göre başın yönelimini belirlemede önemli bir rol oynar. Öte yandan, *sakküldeki makula dikey düzlemde* yerleşmiştir ve bu nedenle, insan yatar durumdayken denge organı olarak çalışır.

Her makula, içinde *statokonya* adı verilen birçok küçük kalsiyum karbonat kristallerinin gömülü bulunduğu jelatinimsi bir tabakayla örtülüdür. Makulada Şekil 55-10'da bir tanesi görülen binlerce *tüy hücresi* de vardır; bu hücrelerden jelatinimsi tabakanın içine kadar *silyumlar* uzanır. Tüy hücrelerinin tabanı ve yanları *vestibüler sinirin* duysal sinir uçlarıyla sinaps yapar.

Kireçlenmiş statokonyanın *özgül ağırlığı* çevredeki sıvı ve dokularınkinin 2-3 katı kadardır. Bu nedenle, statokonyanın ağırlığı silyumları yerçekimi yönünde eğer.

Tüy Hücrelerinin Yön Duyarlığı-Kinosilyum. Şekil 55-10'da gösterildiği gibi, her tüy hücresi stereosilyumlar denen

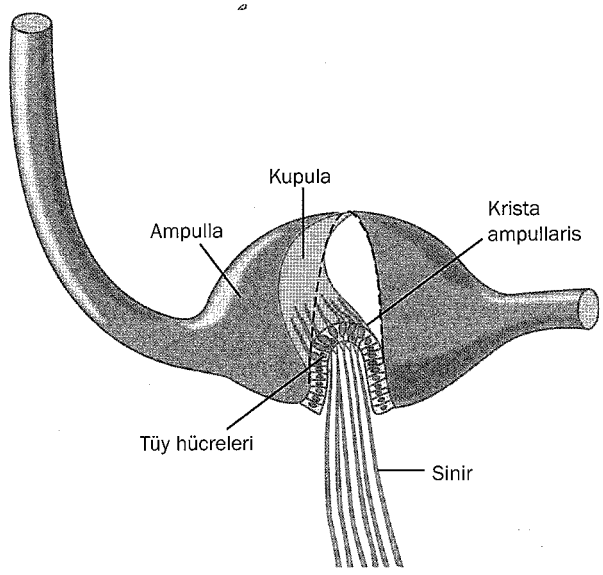
50-70 kadar küçük silyum ile büyük bir silyum olan *kinosilyuma* sahiptir. Kinosilyum daima bir uçta bulunur ve stereosilyumlar hücrenin diğer tarafına doğru gittikçe küçülür. Elektron mikroskobuyla bile hemen hemen görülemeyen ince iplikçik benzeri bağlar, her stereosilyumun ucunu bir sonraki daha uzun stereosilyuma bağlar; sonuncusu da kinosilyuma bağlanır. Bu bağlardan dolayı, stereosilyumlar ile kinosilyum birlikte kinosilyum yönünde eğildiği zaman iplikçik şeklindeki bağlar streosilyumları birbiri ardısıra hücre gövdesinden dışa doğru çeker. Bu olay stereosilyumların tabanının çevresindeki zarda pozitif iyonları geçirecek birkaç yüz sıvı kanalını açar. Böylece, hücreyi çevreleyen endolenften hücre içine pozitif iyonlar akarak *reseptör zarının depolarizasyonuna* sebep olur. Bunun aksine, silyumlar kümesinin karşı yönde (kinosilyumdan uzaklaşarak) eğilmesi bağlardaki gerimi azaltır ve bu da iyon kanallarını kapatarak *hiperpolarizasyona* sebep olur.

Normal dinlenme koşullarında, tüy hücrelerinden kaynaklanan sinir lifleri saniyede yaklaşık 100 kadar impulsu sürekli taşır. Silyumlar kinosilyuma doğru eğildiğinde impuls trafiği saniyede birkaç yüze kadar artabilir; silyumların zıt yönde eğilmesi ise impuls trafiğini azaltır, sıklıkla tamamen durdurur. Bu yüzden, başın uzaydaki duruşu değiştikçe ve statokonyanın ağırlığı silyumları eğdikçe, beyne dengeyi kontrol etmek üzere uygun sinyaller taşınır.

Her makuladaki farklı tüy hücrelerinin her biri, farklı bir doğrultuda uzanır. Bunun için bazıları baş öne, bazıları baş arkaya diğerleri de baş yana doğru eğildiğinde uyarılırlar. Böylece başın her durumu için, makuladan gelen sinir liflerinde farklı bir uyarılma kalıbı oluşur. İşte başın uzaydaki yöneliminden beyni haberdar eden bu "kalıp"tır.

Yarımdaire Kanalları. Her vestibüler organda *ön, arka* ve *yan (yatay) yarım daire kanalları* denen üç yarımdaire kanalı uzayın üç düzlemini temsil etmek üzere birbiriyle dik açı oluşturacak şekilde yerleşmişlerdir. Baş öne doğru 30 derece kadar eğildiğinde, yan yarımdaire kanalları yeryüzüne hemen hemen yatay duruma gelirler. Bu sırada, ön kanallar dikey planda *öne ve 45 derece dışa yönelik*, arka kanallar da dikey planda fakat *arkaya ve 45 derece dışa yönelik* bulunurlar.

Her yarımdaire kanalının bir ucunda *ampulla* denen bir genişleme vardır. Kanallar ve ampulla *endolenf* adı verilen visköz bir sıvıyla doludur. Kanalların birinden ampullaya akan bu sıvı ampullanın duyu organını şu şekilde uyarır: Şekil 55-11 her ampullada *krista ampullaris* denen küçük bir çıkıntıyı göstermektedir. Bu kristanın tepesinde *kupula* adı verilen jelatinimsi bir kütle vardır. Baş herhangi bir yöne dönmeye başladığında, bir veya daha çok yarımdaire kanalındaki sıvının eylemsizliği, yarımdaire kanalı başla birlikte dönerken sıvının hareketsiz kalmasına sebep olur. Bu, sıvının kanaldan ampullaya akmasına ve Şekil 55-11'de renkli olarak gösterildiği gibi, kupulanın bir tarafa eğilmesine yol açar. Başın aksi yöne dönmesi kupulanın zıt yöne eğilmesine neden olur.



ŞEKİL 55-11

Dönmenin başlangıcında kupulanın ve içindeki tüycüklerin hareketi.

Kupulanın içinde krista ampullaris boyunca yerleşmiş tüy hücrelerinden çıkan yüzlerce silyum vardır. Bütün bu tüy hücrelerinin kinosilyumları kupulanın aynı tarafına doğru yönelmiştir ve kupulanın bu yöne eğilmesi tüy hücrelerini depolarize ederken karşı yöne eğilmesi hiperpolarize eder. Tüy hücrelerinden, *vestibüler sinir* yoluyla, uzayın üç düzleminde *başın dönüş hızı* ve *yönündeki değişmeler* hakkında merkezi sinir sistemini haberdar eden sinyaller gönderilir.

Statik Dengenin Korunmasında Utrikül ve Sakkülün İşlevi

Utrikül ve sakkülün makulalarındaki farklı tüy hücrelerinin çeşitli yönlere yönelmiş olması başın değişik durumlarında farklı hücrelerin uyarılması açısından özellikle önemlidir. Farklı tüy hücrelerinin uyarılma "kalıplar"ı başın yerçekimine göre durumunu sinir sistemine bildirir. Bunun üzerine, beynin vestibüler, serebellar ve retiküler motor sinir sistemleri duruştan sorumlu uygun kasları uyarıp dengeyi korurlar.

Utrikül ve sakkül sisteminin dengeyi koruma işlevi baş dikeye yakın pozisyonda iken son derece etkindir. Gerçekten de vücut tam dik durumundan hafifçe eğilirse, insan yarım derecelik bir denge bozukluğunu bile algılayabilir.

Doğrusal İvmenin Utrikülün ve Sakkülün Makulalarıyla Belirlenmesi. Vücut aniden ileriye doğru hamle yaptığında, yani vücut ileriye ivme kazandığında, çevresindeki sıvıdan daha büyük atalete sahip olan statokonya arkaya doğru tüy hücrelerinin silyumlarının üzerine düşer ve sinir merkezlerine dengenin kaybolduğu bilgisi taşınır; şahıs arkaya doğru düşecekmiş hissine kapılır. Bu otomatik olarak kişinin öne eğilmesine yol açar ve bu ivme nedeniyle statokonyaların arkaya düşme eğilimi, öne eğilme ile dengeleninceye kadar sürer. Bu noktada, sinir sistemi tam denge durumunu algıladığından vücut öne doğru daha fazla eğilmez. Böylece makulalar doğrusal ivmelenme sırasında dengeyi, tamamen statik dengedeki gibi korur.

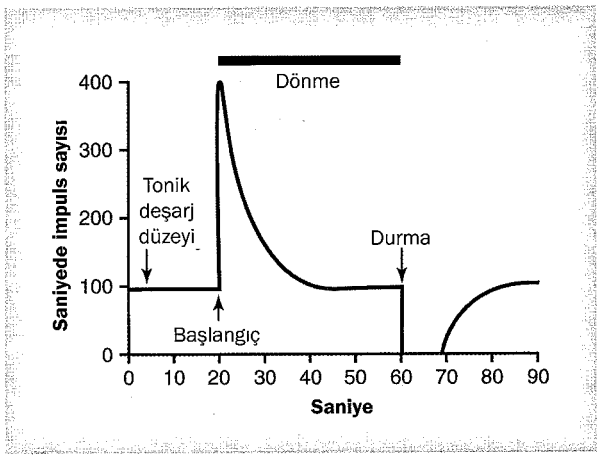
Makulalar doğrusal hızın tespitinde görev *yapmazlar*. Koşucular koşmaya başladığında *ivme* nedeniyle arkaya düşmemek için öne doğru çok fazla eğilmelidirler, fakat bir vakum içinde koşuyor olsalardı bir kere koşma hızına erişilince eğilmeye gerek kalmayacaktı. Havanın varlığında koşulduğunda, sadece havanın vücuda olan direnci nedeniyle dengeyi korumak için öne eğilmek gerekir; bu durumda eğilmeye sebep olan makulalar değil, uygun denge düzenlemelerini başlatarak düşmeyi önleyen derideki basınç reseptörlerine havanın yaptığı basınçtır.

Yarımdaire Kanallarıyla Baş Dönüşünün Algılanması

Baş aniden herhangi bir yöne dönmeye başladığında (buna *açısal ivme denir*) yarımdaire kanallarındaki endolenf, eylemsizlik nedeniyle yarımdaire kanallarının hareketine göre geride kalmaya eğilimlidir. Bu, kanalların içinde başın dönüşüne zıt doğrultuda görece sıvı akışına yol açar.

Şekil 55-12, deney hayvanı 40 saniye süreyle döndürüldüğünde krista ampullaristeki tek bir tüy hücresinde oluşan tipik deşarj sinyalini göstermektedir. Bu deşarjdan (1) kupula dinlenme halindeyken bile tüy hücrelerinin saniyede 100 impulsluk tonik deşarj yaptığı; (2) hayvan döndürüldüğünde tüylerin bir tarafa eğildiği ve deşarj frekansının çok fazla arttığı ve (3) dönme devam ederken tüy hücrelerindeki fazla deşarjın birkaç saniyede yavaş yavaş dinlenme düzeyine geri döndüğü görülmektedir.

Reseptörün adapte olmasının nedeni, dönme başladıktan sonra bir saniye veya daha uzun bir sürede eğilmiş kupulanın oluşturduğu geri-direncin endolenfi yarımdaire kanalının kendisi kadar hızlı döndürmeye başlamasıdır. Bunu izleyen 5-20 saniye içinde, kupula esnekliği nedeniyle yavaşça ampullanın ortasındaki dinlenme durumuna geri döner.



ŞEKİL 55-12

Bir yarımdaire kanalı ilk önce dönmenin başlamasıyla sonra da durmasıyla uyarıldığında bir tüy hücresinin cevabı.

Dönme aniden durduğunda, tamamen zıt etkiler ortaya çıkar; yarımdaire kanalları durduğu halde endolenf dönmeye devam eder. Bu sırada kupula aksi yönde eğilerek tüy hücresi deşarjını tamamen durdurur. Birkaç saniye daha sonra da endolenfin hareketi durur ve kupula giderek dinlenme durumuna geldiğinden, tüy hücresi deşarjı, Şekil 55-12'nin sağında görüldüğü gibi normal tonik seviyesine geri döner. Böylece yarımdaire kanalı, baş dönmeye başladığında bir polarite sinyali, dönme durduğu zaman da zıt bir polarite sinyali iletir.

Dengenin Korunmasında Yarımdaire Kanalının "Önceden Tahmin" İşlevi. Yarımdaire kanalları vücudun ileri, yana veya arkaya doğru dengesini kaybettiğini algılamadığına göre şu soru akla gelebilir: Dengenin korunmasında yarımdaire kanallarının görevi nedir? Bu kanalların tüm algıladığı, bireyin başının herhangi bir doğrultuda dönmeye *başladığı* veya *durduğudur*. Bu nedenle, yarımdaire kanallarının görevi durağan dengeyi veya doğrusal ivme ya da dönme hareketleri sırasındaki dengeyi korumak değildir. Yine de, yarımdaire kanalları görev yapmazsa birey hızlı *değişen* karmaşık vücut hareketlerini yapmaya kalkıştığında denge yetersizliği görülür.

Yarımdaire kanallarının işlevini en iyi aşağıdaki örnekle açıklayabiliriz. Birey hızla ileri doğru koşarken ani olarak bir tarafa dönmeye başlarsa, *önceden uygun düzeltme yapılmadıkça saniyenin bölümleri içinde dengesini kaybeder*. Fakat utrikül ve sakküldeki makulalar, denge bozukluğunu ancak ortaya çıktıktan sonra algılar. Öte yandan, yarımdaire kanalları şahsın dönmekte ol-

duğunu algılamış olduklarından bu bilgi, ön bir düzeltme yapılmazsa, saniyenin kesri içinde bireyin dengesini yitirip düşeceği hakkında merkezi sinir sistemini kolaylıkla uyaracaktır.

Başka bir deyimle, yarımdaire kanal mekanizması *dengenin* kaybolacağını denge kaybolmadan önce tahmin eder ve böylece denge merkezlerinin uygun önleyici öndüzenlemeler yapmasını sağlar. Böylece, birey önce dengesini kaybedip sonra düzeltmek zorunda kalmaz.

Beyinciğin flokulonodüler loblarının çıkarılması yarımdaire kanallarının normal işlevini önler fakat makula reseptörlerinin işlevini daha az etkiler. Beyinciğin, dengede olduğu kadar vücudun diğer hızlı hareketlerinin çoğunda da "tahmin edici" bir organ olarak görev yapması özellikle ilginçtir. Beyinciğin bu işlevleri Bölüm 56'da tartışılacaktır.

Gözleri Stabilize Eden Vestibüler Mekanizma

Bir şahıs hareket yönünü ani olarak değiştirdiğinde veya başını yanlara, öne ya da arkaya doğru eğdiğinde bile, bakış yönünü sabit tutan bazı otomatik kontrol mekanizmaları olmasaydı, görüntüyü retinada sabit tutmak olanaksız olacaktı. Ayrıca, bakışlar net bir görüntü almaya yetecek bir süre cisme "sabit"lenmezse, görüntünün farkedilme olanağı azalacaktır. Başın aniden her çevrilişinde yarımdaire kanallarından gelen sinyaller, gözlerin başın dönüş yönüne ters yönde ve aynı miktarda dönmesini sağlar. Bunun sebebi Bölüm 51'de tanımlanan, *vestibüler çekirdekler* ile *medyal longitudinal fasikulus* üzerinden *oküler çekirdeklere* iletilen reflekslerdir.

Denge ile ilgili Diğer Etkenler

Boyun Propriyoseptörleri. Vestibüler aygıt *sadece başın* hareketlerini ve oryantasyonunu tespit eder. Bu yüzden, sinir merkezlerinin başın vücudun duruşuyla ilgili bilgiyi de alması gerekir. Bu bilgi, beyin sapının vestibüler ve retiküler çekirdeklerine boyun ve vücuttaki propriyoseptörlerden doğrudan ve serebellum yoluyla dolaylı olarak iletilir.

Dengenin korunması için gereken en önemli propriyoseptif bilgiler *boyundaki eklem reseptörlerinden* taşınır. Boyun bükülüp baş bir tarafa eğilince, boyundaki propriyoseptörlerden gelen uyarılar, vestibüler organın insana denge bozukluğu hissettirmesini önler. Bunu, vestibüler aygıttan gelen sinyallere tamamen zıt sinyaller ileterek yaparlar. Bununla birlikte, *bütün vücut* bir yana eğildiği zaman, vestibüler aygıttan gelen sinyaller boyun propriyoseptörlerinden gelen sinyallerin zıt etkisiyle *karşılaşmaz* ve bu durumda şahıs tüm vücudun denge durumunda bir değişiklik olacağını algılar.

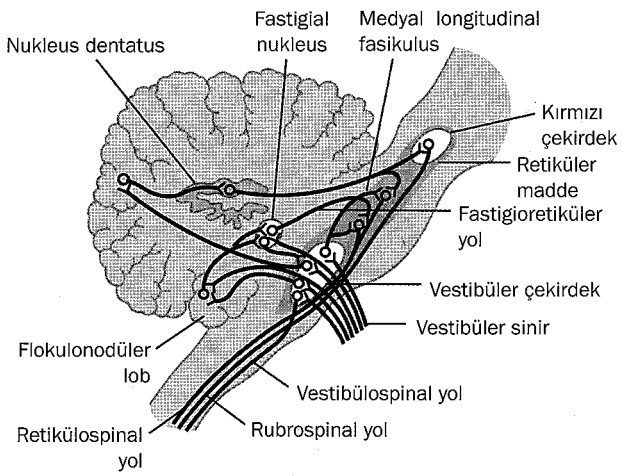
Vücudun Diğer Kısımlarından Gelen Propriyoseptif ve Eksteroseptif Bilgi. Boynun yanısıra vücudun diğer kısımlarından gelen propriyoseptif bilgi de dengenin korunmasında önemlidir. Örneğin, ayak tabanlarından gelen basınç duyuları (1) ağırlığın iki ayağa eşit olarak dağılıp dağılmadığını ve (2) ayaklar üzerindeki ağırlığın daha önde veya daha arkada olup olmadığını bildirebilir.

Vücut dışında algılanan eksteroseptif bilginin dengenin korunması için özellikle gerekli olduğu bir durum, şahıs koşarken ortaya çıkar. Vücudun ön yüzüne uygulanan hava basıncının sinyalleri, vücuda yerçekiminkinden farklı yönde bir kuvvetin uygulandığını bildirir; sonuç olarak şahıs buna karşı koymak için öne doğru eğilir.

Dengenin Korunmasında Görsel Bilginin Önemi. Vestibüler organın tahribinden ve vücuttan gelen propriyoseptif bilginin çoğunun kaybından sonra bile, birey dengenin korunması için görsel mekanizmaları hala etkinlikle kullanabilir. Vücudun hafif doğrusal veya dönme şeklindeki hareketi bile retinadaki görüntüyü ani olarak kaydırır ve bu bilgi denge merkezlerine aktarılır. Vestibüler organı tahrip olmuş bazı insanların gözleri açık olduğu ve bütün hareketler yavaşça yapıldığı müddetçe dengeleri neredeyse normaldir. Fakat hareket hızlı yapılır veya gözler kapatılırsa denge hemen kaybolur.

Merkezi Sinir Sistemi ile Vestibüler Organın Sinirsel Bağlantıları

Şekil 55-13 vestibüler sinirin arka beyindeki bağlantılarını göstermektedir. Vestibüler sinir liflerinin çoğu, beyin sapında yaklaşık olarak medulla ile ponsun birleştiği yerde bulunan *vestibüler çekirdeklerde* sonlanır. Fakat bazı lifler sinaps yapmadan doğrudan beyin sapının retiküler çekirdekleri ile serebellumun fastigial nükleusları, uvular ve flokulonodüler loblarına geçerler. Beyin sapı vestibüler çekirdeklerinde sonlanan lifler ikinci sıra nöronlarla sinaps yaptıktan sonra, serebelluma, vestibülospinal yollara, medyal longitudinal fasikulusa ve



ŞEKİL 55-13

Vestibüler sinirlerin vestibüler çekirdekler üzerinden (oval büyük beyaz alan) merkezi sinir sisteminin diğer alanları ile bağlantıları.

diğer beyin sapı alanlarına, özellikle retiküler çekirdeklere de lifler yollarlar.

Denge reflekslerinin primer yolu, vestibüler aygıt tarafından uyarılan vestibüler sinirlerle başlar ve sonra hem vestibüler çekirdeklere hem de serebelluma geçer. Bundan sonra sinyaller vestibülospinal ve retikülospinal yollarla omuriliğe gönderildiği gibi beyin sapı retiküler çekirdeklerine de gönderilir. Sonra omuriliğe gelen sinyaller, antigravite kaslarındaki kolaylaştırma ile baskılamanın etkileşimini düzenleyerek dengenin otomatik olarak kontrolünü sağlarlar.

Serebellumun *flokulonodüler* lobları özellikle yarımdaire kanallarından gelen durağan denge sinyalleriyle ilgilidir. Gerçekten de bu lobların tahrip edilmesi yarımdaire kanallarının tahrip edilmesiyle ortaya çıkan klinik semptomların neredeyse tamamen aynısına sebep olur. Yani, bu yapılardan herhangi birinin şiddetli hasar görmesi, durağan koşullarda dengeyi önemli ölçüde bozmaz, fakat *hareket doğrultusunun hızla değiştiği anlarda* dinamik dengenin kaybına yol açar. Serebellumun *uvulasının* statik dengenin korunmasında benzer önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

Hem vestibüler çekirdeklerden hem de serebellumdan kaynaklanıp *medyal longitudinal fasikulus* yoluyla beyin sapından yukarıya taşınan sinyaller, başın her dönüşünde gözlerin belli bir görsel cisimde sabitlenebilmesi için gözlerin düzeltici hareketlerine neden olur. Yukarıya, beyin korteksine giden sinyaller (ya aynı yolla veya retiküler yollarla), paryetal lobda sylvius fisürünün derinliklerinde, süperiyör temporal girusun işitme alanının bulunduğu fisürün karşı tarafında bulunan dengenin primer motor korteks alanında sonlanır. Bu sinyaller vücudun denge durumunun algılanmasına yarar.

Bilinçdışı, Tekrarlayıcı Hareketlerin Kontrolünde Beyin Sapı Çekirdeklerinin İşlevleri

Mezensefalonun üstündeki beyin yapıları bulunmayan, *anensefalik* denen çocuklar nadiren doğar. Bu çocuklardan bazıları aylarca yaşatılmıştır. Bunlar emme, hoşa gitmeyen besinleri ağızdan çıkarma ve parmakları emmek üzere ağza götürme gibi beslenmeyle ilgili bütün fonksiyonları yapabilirler. Ayrıca esneyip gerinebilirler. Ağlayabilir, baş ve göz hareketleriyle cisimleri izleyebilirler. Bacaklarının yukarı ön yüzüne basınç uygulandığında, bacaklarını kendilerine çekerek otururduruma getirirler. O halde, insandaki tekrarlayıcı motor işlevlerin bir çoğunun beyin sapında entegre edildiği açıktır.

Kaynaklar

Alitto HJ, Usrey WM:Corticothalamic feedback and sensory processing. Curr Opin Neurobiol 13:440, 2003.

Angelaki DE, Dickman JD: Gravity or translation: central processing of vestibular signals to detect motion or tilt. J Vestib Res 13:245, 2003.

Barmack NH: Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. Brain Res Bull 60:511, 2003.

Blake DT, Byl NN, Merzenich MM: Representation of the hand in the cerebral cortex. Behav Brain Res 135:179, 2002.

Boyle R: Vestibulospinal control of reflex and voluntary head movement. Ann N Y Acad Sci 942:364, 2001.

Cullen KE, Roy JE: Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements. J Neurophysiol 91:1919, 2004.

Garwicz M: Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules—relevance for motor coordination. Brain Res Brain Res Rev 40:152, 2002.

Johansen-Berg H: Motor physiology: a brain of two halves. Curr Biol 13:R802, 2003.

Raineteau O, Schwab ME: Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. Nat Rev Neurosci 2:263, 2001.

Raphael Y, Altschuler RA: Structure and innervation of the cochlea. Brain Res Bull 60:397, 2003.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Salenius S, Hari R: Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. Curr Opin Neurobiol 13:678, 2003.

Sanes JN: Neocortical mechanisms in motor learning. Curr Opin Neurobiol 13:225, 2003.

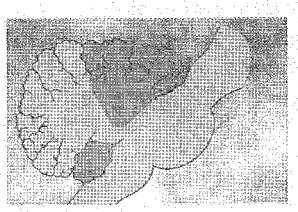
Schieber MH: Motor control: basic units of cortical output? Curr Biol 14:R353, 2004.

Scott SH:The role of primary motor cortex in goal-directed movements: insights from neurophysiological studies on non-human primates. Curr Opin Neurobiol 13:671, 2003.

Umilta MA: Frontal cortex: goal-relatedness and the cortical motor system. Curr Biol 14:R204, 2004.

Yates BJ, Miller AD, Lucot JB: Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. Brain Res Bull 47:395, 1998.

Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları



Kas aktivitesinin kontrolünde kas kasılmasını uyaran serebral korteks alanlarının yanısıra, beynin başka iki yapısı da normal motor işlev için gereklidir. Bu yapılar *serebellum* ve *bazal gangliyonlardır*. Bu yapılar tek başlarına kas aktivitesini sağlayamazlar. Ancak, *motor kontrolle ilgili diğer sistemlerle ilişki kurarak bu görevi yerine getirirler.*

Temel olarak, *serebellum* bir hareketten diğerine hızlı ve düzgün geçişte ve motor aktivitelerin zamanlamasında önemli rol oynar. Ayrıca, agonist ve antagonist kas grupları arasında gerekli etkileşimin düzenlenmesinde ve kas yükü değiştiğinde kas kasılma şiddetinin kontrolünde yardımcı olur.

Bazal gangliyonlar, özel karmaşık motor amaçlara ulaşmak için, paralel ve çoklu ardışık hareketlerin ardarda gelmesini, hareketlerin doğrultusunu ve ardışık hareketlerin oransal şiddetinin düzenlenmesini kontrol ederek, karmaşık kas hareketlerinin planlanmasına ve kontrolüne yardım eder.

Bu bölüm, motor aktivitenin karmaşık koordinasyonunu sağlayan tüm beyin mekanizmaları hakkında ne bildiğimizi tartışmakta ve serebellum ile bazal gangliyonlara ait görevlerin temel mekanizmalarını açıklamaktadır.

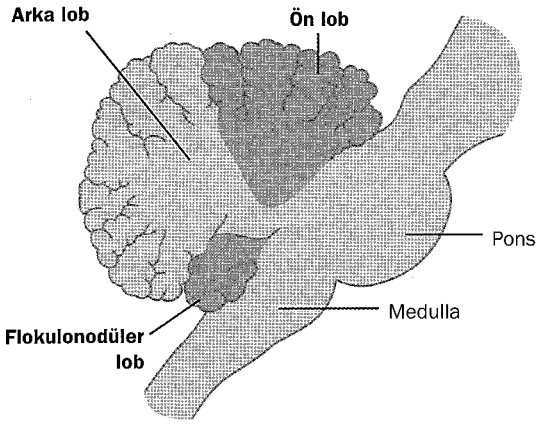
Serebellum ve Motor İşlevleri

Şekil 56-1 ve 56-2'de gösterilen serebellum, uzun süre beynin sessiz alanı olarak adlandırıldı. Çünkü serebellumun elektriksel uyarılması bilinçli bir duyu oluşturmadığı gibi nadiren bir motor harekete sebep oluyordu. Ancak, serebellumun çıkarılması vücut hareketlerinin önemli ölçüde anormal olmalarına sebep olmaktadır. Serebellum, özellikle koşma, daktilo ile yazı yazma, piyano çalma ve hatta konuşma gibi hızlı kas aktivitelerinde yaşamsal bir rol oynar. Beynin bu bölgesinin kaybı, kaslarda paralizi oluşturmasa bile, hemen hemen bütün bu faaliyetlerin eşgüdümünü bozar.

Acaba, serebellum doğrudan kas kasılmalarına yol açmadığı halde nasıl bu kadar önemli olabilir? Bunun cevabı, *serebellumun motor aktivitelerin sırasını belirlemeye yardım etmesi ve ayrıca, beyin korteksi ile beynin diğer kısımlarından çıkan motor sinyallere uyum sağlamaları için motor aktivitelerde düzenleyici ayarlamalar yapması ve onları izlemesidir.*

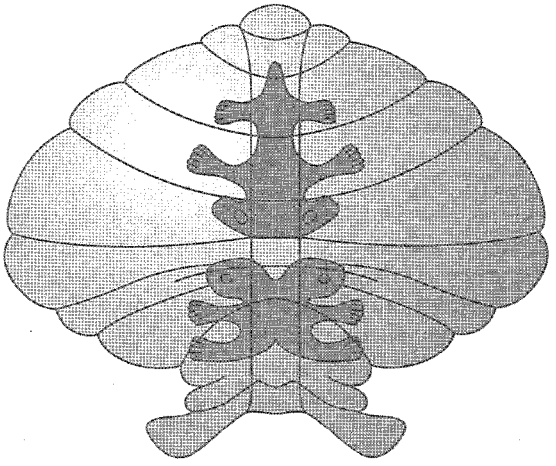
Serebellum beyindeki motor kontrol alanlarından sürekli olarak, kas kasılmalarının istenen sırası hakkında en son bilgileri alır. Ayrıca, sürekli olarak vücudun periferik kısımlarından vücudun her parçasının durumunu, hareket hızını, etkileneceği kuvvetleri v.s. bildiren duysal bilgiler de alır. Serebellum, periferik duysal geribildirimle saptadığı mevcut hareketler ile motor sistemlerde amaçlanan hareketleri karşılaştırır. Eğer her ikisi (yapılan ile yapılmak istenen hareket) birbirine uymazsa, belirli kasların aktivasyon düzeylerini azaltıcı ya da artırıcı uygun düzeltme sinyalleri geriye, motor sisteme gönderilir.

Buna ek olarak, serebellum mevcut hareket henüz devam ederken sonraki ardışık hareketin, saniyenin kesri kadar kısa bir sürede önceden planlanmasında be-



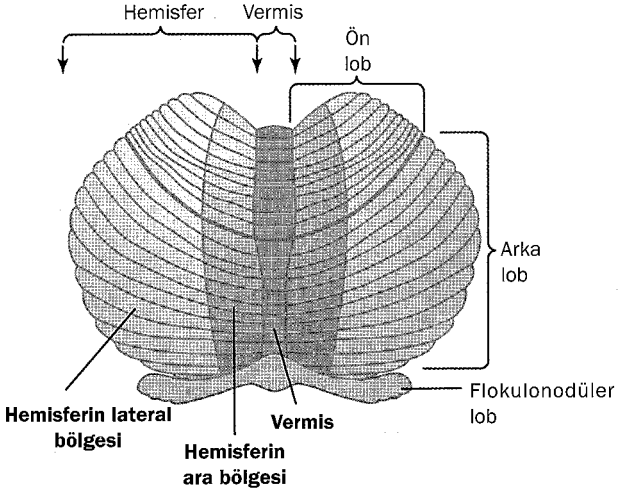
ŞEKİL 56-1

Serebellumun anatomik loblarının yandan görünüşü.



ŞEKİL 56-3

Serebellum korteksinde somatik duysal yansıma alanları.



ŞEKİL 56-2

Serebellumun işlevsel bölümlerinin arka aşağıdan görünüşü; yüzeyi düzleştirmek için en alt bölümü dışarı doğru kıvrılmıştır.

yin korteksine yardım eder. Böylece, kişinin bir hareketten diğerine yumuşak bir şekilde geçmesine yardımcı olur. Serebellum kendi yaptığı hatalardan da öğrenmektedir. Eğer bir hareket tam istendiği gibi gerçekleşmezse serebellum devreleri bir sonrakinde daha güçlü veya daha zayıf hareket yapmayı öğrenirler. Bunu yapabilmek için *ilgili serebellum nöronlarının uyarılabilirliğinde değişiklik meydana gelir. Böylece, sonraki kasılmaların amaçlanan hareketlere daha uygun olmaları sağlanır.*

Serebellumun Anatomik İşlevsel Alanları

Anatomik olarak serebellum iki derin yarık ile Şekil 56-1 ve 56-2'de görüldüğü gibi üç loba ayrılır: (1) *ön (anteriyor) lob*, (2) *arka (posteriyor) lob*, (3) *flokulonodüler lob*. Flokulonodüler lob serebellumun en eski parçasıdır. Bölüm 55'de tartışıldığı gibi burası, vücut dengesini sağlayan vestibüler sistemle birlikte gelişir ve birlikte görev yapar.

Ön ve Arka Lobların Longitüdinal İşlevsel Bölümleri. Bu loblar işlevsel bakımdan ön ve arka loblar şeklinde değil, Şekil 56-2'de görüldüğü gibi uzunlamasına eksen boyunca organize olmuştur. Şekil, insan serebellumunun, arka lobun alt ucunun normalde gizlenmiş durumunun aşağıya doğru açılmasından sonra arkadan görünüşünü vermektedir. Serebellumun merkezinde dar bir şeridin, geri kalan bölümlerden derin olmayan oluklarla ayrıldığına dikkat ediniz. Bu bölüme *vermis* adı verilir. Bu alanda *boyun, omuz, kalça* ve *aksiyal kas* hareketlerinin serebellar kontrolünün büyük bir bölümü yer alır.

Vermisin her iki yanında *serebellum hemisferleri* çıkıntı yapmaktadır. Bu hemisferlerin her biri de *ara bölgeye ve lateral bölgeye* ayrılmıştır.

Hemisferin ara bölgesi, üst ve alt ekstremitlerin uç kısmındaki kasların kontrolü, özellikle el, ayak ve parmaklar ile ilgili kasların kasılmasıyla ilişkilidir.

Hemisferin yan bölgesi, ardışık motor hareketlerin genel planlanmasında beyin korteksine katıldığı için daha dolaylı bir görevi üstlenmiştir. Bu bölge olmaksızın vücudun ince motor aktivitelerinde uygun zamanlama ve sıralama yapılamadığından, hareketler daha sonra tartışılacağı gibi normal eşgüdümünü kaybeder.

Vermis ve Ara Bölgelerde Vücudun Topografik Temsili. Duyu korteksi, motor korteks, bazal gangliyonlar, nukleus ruber ve retiküler formasyonda vücudun farklı kısımları topografik olarak temsil edilmiştir. Aynı durum serebellumun vermis ve ara bölgeleri için de doğrudur. Şekil 56-3 böyle iki temsili göstermektedir. Vücudun eksenindeki bölgelerin serebellumun vermis kısmında, ekstremiteler ile yüz kısmının ise ara bölgelerde temsil edildiğine dikkat ediniz. Bu topografik temsil alanlarının herbiri kendileriyle ilgili vücut kısımlarından ve beyin sapı ile korteksteki uygun topografik motor alanların-

dan aferent sinyaller alır. Aynı şekilde buralardan da motor korteks, nukleus ruber ve retiküler formasyonunun benzer topografik temsil alanlarına sinyaller gönderilir.

Ancak, serebellumun geniş yan bölümlerinde vücut topografik olarak temsil *edilmez*. Serebellumun bu alanları tamamen ve yalnızca serebral korteksten özellikle de, paryetal korteksin somatik duyu ve diğer duyu asosiyasyon alanları ile frontal korteksin premotor alanlarından giriş sinyallerini alırlar. Serebral korteks ile olan bu bağlantı sayesinde serebellum hemisferlerinin lateral kısımları, saniyenin kesri içinde gerçekleşen ardışık hızlı kas aktivitesinin planlama ve eşgüdümlenmesinde önemli rol oynar.

Serebellumun Nöron Devresi

İnsan serebellum korteksi Şekil 56-2 ve 56-3'de gösterildiği gibi gerçekte 17 cm genişlikte, 120 cm uzunlukta enine kıvrımların yer aldığı geniş kıvrılmış bir tabakadan ibarettir. Her bir enine kıvrıma folyum adı verilir. Serebellum korteksinin kıvrıntılı kütlesinin derininde ve altında *derin beyincik çekirdekleri* yer alır.

Serebelluma Gelen Yollar

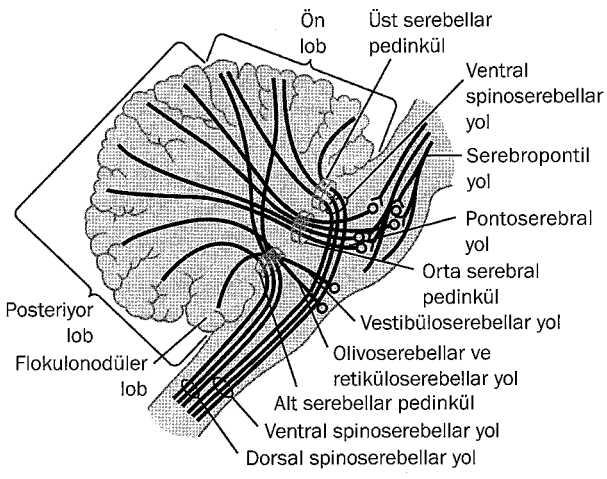
Beynin Diğer Bölgelerinden Gelen Aferent Yollar. Serebellumun ana giriş yolları Şekil 56-4'de gösterilmektedir. Yoğun ve önemli bir giriş yolu kortikopontoserebellar yoldur. Bu yol *duysal korteks, premotor korteks ve motor korteksten kaynaklanarak ponstaki çekirdekler* ve *pontoserebellar yollar üzerinden geçerek serebellumun karşı hemisferinin çoğunlukla yan bölgelerine gelir.*

Buna ek olarak, beyin sapının her iki tarafından kaynaklanan önemli aferent yollar vardır. Bunlar, (1) yaygın *olivoserebellar yol*: Bu yol *inferiyor olivaristen* serebelluma geçer ve *omurilik*, yaygın *retiküler formasyon* alanları, *bazal gangliyonlar* ve *motor korteksten* gelen liflerle uyarılırlar. (2) *vestibuloserebellar lifler*. Bu liflerin bir bölümü doğrudan vestibüler çekirdeklerden, bir bölümü de vestibüler aygıttan kaynaklanarak çoğunlukla serebellumun *flokulonodüler lobu* ile *nukleus fastigii*'de sonlanırlar. (3) *retiküloserebellar lifler*, retiküler formasyonun çeşitli bölümlerinden kaynaklanarak serebellumun orta hattaki alanlarında (başlıca vermis) sonlanır.

Periferden Gelen Aferent Yollar. Serebellum aynı zamanda vücudun periferik bölümlerinden, ikisi omurilikte arkada, ikisi de önde olmak üzere her iki taraftan dört ayrı yolla önemli duysal sinyalleri doğrudan alır. Bu yollardan en önemli ikisi Şekil 56-5'de gösterilmektedir. Bu iki yol, *dorsal spinoserebellar yol* ve *ventral spinoserebellar yoldur.* Dorsal yol serebelluma alt serebellar pedinkül yoluyla girer ve kaynaklandığı taraftaki serebellumun vermis ve ara bölgelerinde sonlanırlar. Ventral yol üst serebellar pedinkül yoluyla serebelluma girer ve serebellumun her iki tarafında sonlanırlar.

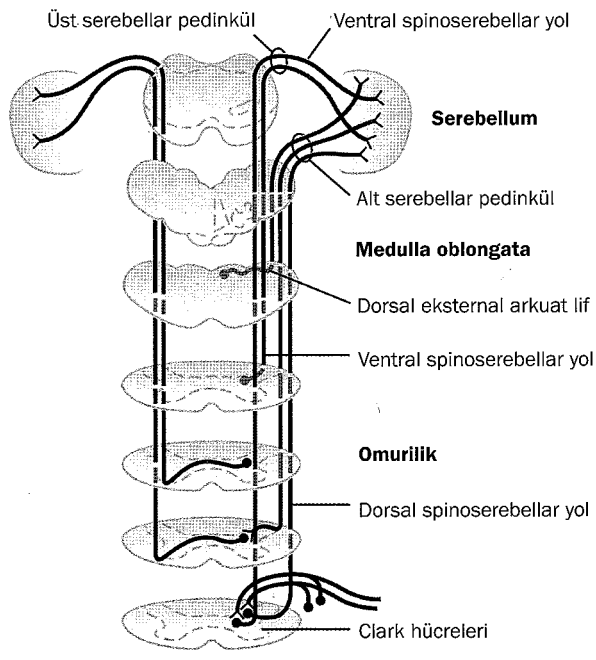
Dorsal spinoserebellar yollar içinde iletilen sinyaller, başlıca kas iğciklerinden, daha küçük ölçüde de bütün vücuttaki Golgi tendon organları, derideki büyük dokunma reseptörleri ve eklem reseptörleri gibi somatik reseptörlerden gelir. Bütün bu sinyaller sürekli olarak serebelluma kasların (1) kasılma durumu, (2) kas tendonlarındaki gerim derecesi, (3) vücudun çeşitli kısımlarının durumu ve hareket hızları ile (4) vücut yüzeyine etkili olan kuvvetler hakkında bilgi verir.

Diğer taraftan, ventral spinoserebellar yollar periferik reseptörlerden daha az bilgi alır. Bunlar esas olarak, (1) rubrospinal ve kortikospinal yollarla beyinden, (2) omurilik içinden kaynaklanan ve omuriliğin ön boynuzuna ulaşan motor sinyallerle uyarılırlar. Böylece, bu



ŞEKİL 56-4

Serebelluma gelen başlıca aferent yollar.



ŞEKİL 56-5

Spinoserebellar yollar.

ventral lif yolu serebelluma, ön boynuzlara gelen motor sinyalin ne olduğunu bildirir. Bu geribildirime ön boynuz motor uyarının *eferent kopyası* adı verilir.

Spinoserebellar yollar, impulsları saniyede 120 metre gibi büyük bir hızla ilettiklerinden, bütün merkezi sinir sistemindeki en hızlı ileti sistemini oluştururlar. Bu son derece hızlı ileti, serebellumun periferik kas hareketlerindeki değişimleri anında öğrenmesi bakımından önemlidir.

Spinoserebellar yollarla taşınan sinyallere ek olarak, periferden sinyaller spinal arka kolonlar vasıtasıyla, medullanın dorsal kolon çekirdeklerine ve sonra buradan da serebelluma aktarılırlar. Benzer şekilde, omurilikten gelen sinyaller *spinoretiküler yollarla* beyin sapının retiküler formasyonuna ve *spino-oliver yolla* inferiyor oliver çekirdeğe taşınırlar. Sonra sinyaller serebellumun her iki alanına aktarılırlar. Böylece, serebellum bilinç dışı çalıştığı halde, vücudun bütün kısımlarının hareketi ve durumu hakkında sürekli olarak bilgi alır.

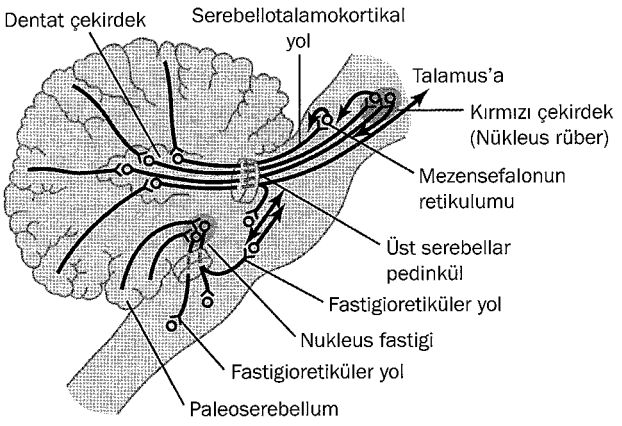
Serebellumdan Çıkış Sinyalleri

Serebellumun Derin Çekirdekleri ve Eferent Yollar. Serebellumun kütlesi içinde üç adet *derin serebellar çekirdek* bulunur. Bunlar *dentat çekirdek, interpositus* (ara çekirdek) ve *fastigii*'dir. Flokulonodüler lobun korteksi ile doğrudan bağlantıları olması nedeniyle medulladaki vestibüler çekirdekler bir anlamda derin çekirdekler gibi görev yaparlar. Bütün bu derin çekirdekler iki kaynaktan sinyal alırlar: (1) Serebellar korteks ve (2) serebelluma gelen derin duysal aferent yollar.

Serebelluma gelen her sinyal ayrılarak iki doğrultuda ilerler: (1) doğrudan derin çekirdeklerin birine ve (2) derin çekirdeğin üzerinde bulunan serebellar korteksin ilgili alanına. Bunu izleyerek saniyenin bir kesri kadar süre sonra, serebellum korteksi *baskılayıcı* bir çıkış sinyalini derin çekirdeğe gönderir. Böylece serebelluma gelen bütün uyarıcı giriş sinyallerini kısa bir süre içinde baskılayıcı sinyaller izler. Çıkış sinyali beynin diğer bölümlerine dağılmak üzere derin çekirdeklerden serebellumu terkeder.

Serebellumdan çıkan başlıca eferent yolların genel planı Şekil 56-6'da gösterilmektedir.

1. Serebellumun orta kısmından (vermis) kaynaklanarak fastigial çekirdeklerden geçip beyin sapındaki medulla ve pons bölgelerine varan bir yol. Bu devre, denge aygıtı ve vestibüler çekirdekler ile yakın ilişki içinde vücudun dengesini kontrol eder. Aynı zamanda beyin sapındaki retiküler formasyonla da iş birliği yaparak vücudun durumuyla ilgili davranışların kontrolünde görev alır. Bu konu Bölüm 55'de denge ile ilgili olarak ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.
2. Serebellum hemisferinin (1) ara bölgesinden kaynaklanıp (2) ara çekirdeğe geçerek oradan (3) talamusun ventroanteriyor ve ventrolateral çekirdeklerinden (4) serebral kortekse, (5) talamusun orta çizgideki birçok yapılarına ve oradan da (6) bazal gangliyonlara, (7) beyin sapının üst bölgesindeki retiküler formasyon ve nukleus ruber'e gelen bir yol. Bu karmaşık devre, başlıca ekstremitlerin periferik bölümlerindeki, özellikle eller, el ve ayak parmaklarındaki agonist ve antagonist kasların birbirine zıt kasılmalarının eşgüdümlenmesine yardımcı olur.
3. Serebellum hemisferinin yan bölgesinin korteksinden başlayan ve nukleus dentatusa, oradan da talamusun ventrolateral ve ventroanteriyor çekirdeklerinden geçerek sonunda serebral kortekse gelen yol. Bu yol beyin korteksi tarafından başlatılan ardışık motor aktivitelerin eşgüdümlenmesine yardımcı olmada önemli rol oynar.



ŞEKİL 56-6

Serebellumdan çıkan başlıca eferent yollar.

Serebellum Korteksinin İşlevsel Birimi-Purkinje Hücresi ve Derin Çekirdek Hücresi

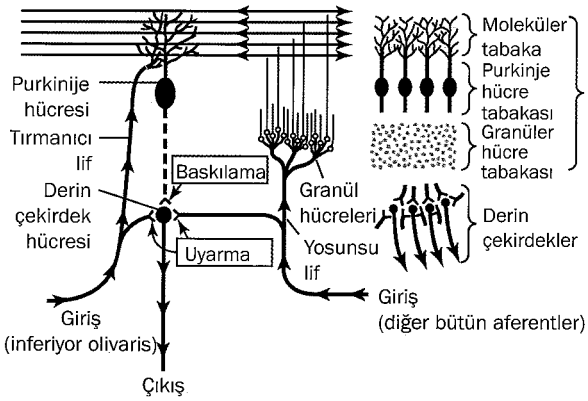
Serebellumda 30 milyona yakın, hemen hemen aynı görevi yapan işlevsel birim vardır. Bunlardan biri Şekil 56-7'de solda gösterilmektedir. Bu işlevsel birim, serebellum korteksinde 30 milyon kadar olan çok büyük *Purkinje hücresi* ile bunun karşılığı olan bir *derin çekirdek hücresini* kapsar.

Şekil 56-7'de sağ ve üstte gösterildiği gibi *serebellum korteksi, moleküler katman, Purkinje hücre katmanı* ve *granüler katman* olmak üzere üç katmandan oluşur. Bu katmanların altındaki serebellum kütlesinin içinde, çıkış sinyalini sinir sisteminin diğer bölgelerine gönderen derin çekirdekler bulunur.

İşlevsel Birimin Nöron Devresi. Şekil 56-7'nin sol yarısında serebellumda küçük değişimlerle 30 milyon kez yinelenen işlevsel birimin nöron devresi görülmektedir. İşlevsel birimin çıkışı *derin çekirdek hücresinden* olur. Bu hücre sürekli olarak hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkiler altındadır. Uyarıcı etkiler, beyin veya periferden serebelluma giren aferent lifler ile doğrudan bağlantılardan kaynaklanır. Baskılayıcı etki ise tümüyle serebellum korteksindeki Purkinje hücresinden kaynaklanır.

Serebelluma gelen aferent girişler iki tiptir. Bunlar *tırmanıcı lifler* ve *yosunsu lifler* olarak adlandırılır.

Tırmanıcı liflerin tümü *medulladaki inferiyor olivaris'ten kaynaklanır.* Yaklaşık 5 ile 10 Purkinje hücresi-



ŞEKİL 56-7

Şeklin solunda, serebellumun temel nöron devresi görülmektedir. Uyarıcı nöronlar kırmızı, Purkinje hücresi (baskılayıcı nöron) siyah renkte gösterilmiştir. Şeklin sağ kısmında, serebellumun derin çekirdeklerinin üç tabakalı serebellum korteksine göre yerleşimi görülmektedir.

ne bir tırmanıcı lif düşmektedir. Her tırmanıcı lif birçok derin çekirdek hücresine dallar gönderdikten sonra, serebellum korteksinin dış katmanı boyunca yol alır ve her bir Purkinje hücresinin soma ve dendritleriyle yaklaşık 300 kadar sinaps yapar. Tırmanıcı lifin ayırıcı özelliği, ilettiği tek bir impulsla, bağlantılı olduğu Purkinje hücresinde tek, uzun süreli (1 sn'ye kadar), şiddetli bir dikensi potansiyel ile başlayan, sonra zayıflayan sekonder dikensi potansiyeller ile devam eden özel bir aksiyon potansiyeline neden olmasıdır. Bu aksiyon potansiyeline *kompleks dikensi potansiyel* adı verilir.

Yosunsu lifler, beynin üst merkezleri, beyin sapı ve omurilik gibi birçok farklı yerlerden serebelluma gelen liflerdir. Bu lifler de derin çekirdek hücrelerine uyarıcı yan dallar gönderirler. Bu lifler daha sonra korteksin granüler tabakasına uzanarak çok sayıda *granül hücresiyle* sinaps yaparlar. Granül hücreleri de çapları 1 mikrondan daha az olan çok küçük aksonlarını, moleküler tabakaya girecek şekilde serebellum korteksinin dış yüzeyine kadar gönderirler. Aksonların her biri burada ikiye ayrılarak folyaya paralel yönde 1-2 mm uzanırlar. Herbir Purkinje hücresine karşılık 500-1000 granül hücresi bulunduğundan *paralel sinir liflerinin* sayısı milyarlarcadır. Purkinje hücrelerinin dendritleri moleküler tabakaya uzanır ve her Purkinje hücresi bu paralel liflerden 80.000-200.000'i ile sinaps yapar.

Yosunsu liflerin Purkinje hücrelerine girişi, sinaptik bağlantılarının zayıf olmasından dolayı tırmanıcı liflerinkinden oldukça farklıdır. Purkinje hücresini uyarmak için oldukça fazla sayıda yosunsu lifin aynı anda uyarılması gerekir. Ayrıca, bu aktivasyon, tırmanıcı lifin sebep olduğu uzun, kompleks aksiyon potansiyelinden farklı olarak, *basit dikensi potansiyel* denen daha zayıf, kısa süreli bir aksiyon potansiyeli şeklindedir.

Purkinje Hücreleri ve Derin Çekirdek Hücreleri Normal Dinlenme Koşullarında Sürekli Olarak Ateşleme Yaparlar. Purkinje ve derin çekirdek hücrelerinin kendilerine özgü özellikleri sürekli olarak ateşleme yapmalarıdır. Purkinje hücreleri saniyede 50-100 aksiyon potansiyeli oluştururlar. Bu sayı derin çekirdek hücrelerinde daha fazladır. Ayrıca, bu her iki tip hücrenin çıkış aktivitesi aşağı veya yukarı doğru değiştirilebilir.

Serebellumun Derin Çekirdeklerinde Uyarma ve Baskılama Arasındaki Denge. Şekil 56-7'deki devreye tekrar bakıldığında, derin çekirdek hücrelerinin hem tırmanıcı hem de yosunsu lifler tarafından doğrudan doğruya uyarıldığı dikkati çeker. Bunun aksine, Purkinje hücrelerinden gelen sinyallerle baskılanırlar. Normalde, derin çekirdeklerden çıkışın orta derecede sürekli bir uyarma düzeyinde nispeten sabit kalması için, bu iki etki arasındaki denge hafifçe uyarmadan yanadır.

Hızlı motor hareketlerin yapılması sırasında motor korteks veya beyin sapından gelen giriş sinyali ilk olarak büyük oranda derin çekirdek hücresinin uyarılmasını arttırır. Birkaç milisaniye sonra Purkinje hücrelerinden baskılayıcı geribildirim sinyalleri oluşur. Böylece, ilk olarak motor hareketlerin artırılması için motor çıkış yollarına derin çekirdek hücreleri tarafından hızlı uyarıcı sinyal gönderilir. Fakat bunu birkaç milisaniye içinde baskılayıcı sinyal takip eder. Bu baskılayıcı sinyal, sönme etkisi yapacak tipte "gecikme hattı" sağlayan bir negatif geribildirim sinyaline benzemektedir. Yani, motor sistem uyarıldığı zaman, kısa bir gecikmeden sonra bir negatif geri bildirim sinyali, kas hareketini durdurarak hedefin aşılmasını ve osilasyonunu önler.

Serebellumdaki Diğer Baskılayıcı Hücreler. Serebellumda derin çekirdek hücreleri, granül hücreleri ve Purkinje hücrelerine ek olarak 2 tip nöron daha bulunur. Bunlar *sepet hücreleri ve yıldız hücreleridir*. Bunlar kısa aksonlu baskılayıcı hücrelerdir. Sepet ve yıldız hücreleri kortekstekı moleküler tabakada bulunur ve aralarındaki küçük paralel lifler tarafından uyarılır. Sonra, bu hücrelerin aksonları paralel liflere dik açı yapacak şekilde uzayarak, komşu Purkinje hücrelerinde *yan baskılamaya* sebep olur. Bu şekilde sinyal sınırlarının yan baskılamalar yoluyla keskinleşmesine, sinir sisteminin diğer birçok bölgelerinde de rastlanmaktadır.

Serebellumun Açma/Kapama ve Kapama/Açma Çıkış Sinyalleri

Serebellumun tipik işlevi, bir hareketin başlangıcında, agonist kaslar için hızlı açma sinyalleri ve antagonist kaslar için de aynı ana rastlayan zıt etkili kapatma sinyallerinin sağlanmasına yardımcı olmaktır. Hareketin sonuna yaklaşılırken ise, serebellum temelde antagonistler için açma sinyalleri, agonistler için kapatma sinyallerinin oluşturulması ve zamanlamasından sorumludur. Tüm ayrıntıların bilinmemesine rağmen, Şekil 56-

7'deki temel serebellum devresinin nasıl çalıştığı aşağıdaki gibi tahmin edilebilir.

Bir hareketin başlangıcında agonist/antagonist kasılmaya ait açma/kapama sisteminin beyin korteksinden gelen sinyallerle başladığını varsayalım. Bu sinyaller, serebellumla ilişkili olmayan beyin sapı ve omurilik yollarından geçerek kasılmayı başlatmak üzere doğrudan agonist kaslara ulaşır.

Aynı zamanda serebelluma ponsun yosunsu lifleri yoluyla paralel sinyaller gönderilir. Her yosunsu lifin bir dalı doğrudan nukleus dentatusta veya diğer derin çekirdeklerdeki hücrelere gider. Bu da serebellum korteksinden başlatılmış olan kas kasılması ile ilgili sinyali desteklemek üzere hızla uyarıcı bir sinyali kortikospinal motor sisteme geri gönderir. Bunu, ya talamustan kortekse geri dönen sinyaller yoluyla ya da beyin sapındaki nöron devresi yoluyla yapar. Sonuç olarak, birkaç milisaniye sonra açma sinyali başlangıçtakinden daha güçlü hale gelir. Çünkü, şimdi açma sinyali, serebellum sinyalleri ile korteks sinyallerinin toplamı kadardır. Serebellum sağlam olduğu zaman bu etki normaldir. Ancak serebellumun yokluğunda, sekonder ilave destekleyici sinyal kaybolmaktadır. Bu serebellar destek, kas kasılmasının başlatılmasını serebellumun yokluğundakine göre daha güçlü yapmaktadır.

Hareketin sonunda agonist kasta kapama sinyaline neden olan nedir? Bütün yosunsu liflerin, granül hücreleri yoluyla serebellum korteksine ve sonunda "paralel" lifler yoluyla Purkinje hücrelerine sinyal gönderen ikinci bir dalı olduğunu hatırlayalım. Purkinje hücreleri derin çekirdek hücrelerini *baskılar*. Bu yol, sinir sisteminde bilinen en küçük ve en yavaş ileten bazı sinir liflerinden, yani serebellum korteksinin moleküler katmanındaki çapları sadece milimetrenin kesri kadar olan paralel liflerden geçer. Bu liflerden gelen sinyaller de zayıftır. Böylece bunlar, Purkinje hücrelerinin dendritlerinde yeterli uyarımı oluşturabilmek için belli bir zamana gerek duyarlar. Ancak Purkinje hücresi bir kez uyarıldığında, hareketi başlatan aynı derin çekirdek hücresine *baskılayıcı* sinyaller gönderir. Bu ise kısa bir süre sonra hareketin durdurulmasına yardım eder.

Tam bir serebellum devresinin, bir hareketin başlangıcında agonist kasılmanın hızlı başlatılmasını ve *belli bir süre* sonra aynı agonist kasılmanın tam bir zamanlamayla da sonlandırılmasını nasıl sağlayabildiğini anlamak mümkündür.

Şimdi de, antagonist kaslarla ilgili devre hakkında spekülasyon yapalım. Omurilik içinde, omuriliğin başlattığı hemen her hareket için birbirine zıt agonist/antagonist devreler bulunduğunu hatırlamak çok önemlidir. Bu devreler hareketin başlangıcında antagonistin kapanmasının ve hareketin sonunda da antagonistin açılmasının ana temelidir. Bunlar, agonist kaslarda gerçekleşenlerin tam tersidir. Ancak, serebellumda Purkinje hücrelerinin yanısıra farklı tipte diğer baskılayıcı hücrelerin olduğu da hatırlanmalıdır. Bu hücrelerin bazı işlevleri henüz açık değildir. Bu hücreler, bir hareketin başlangıcında antagonist kasların ilk baskılanmasında ve hareketin sonunda da bu kasların uyarılmasında rol oynayabilirler.

Bu mekanizmalar temelde hala kısmen spekülasyondur. Bunlar burada, özellikle serebellumun zamanlamanın kontrolünde kullandığı ve agonist ile antagonist kaslarda abartılı açma ve kapama sinyallerini oluşturmada kullandığı olası yolları açıklamak için sunuldu.

Purkinje Hücreleri Motor Hataları Düzeltmeyi "Öğrenir"-Tırmanıcı Liflerin Rolü

Serebellum, kas kasılmasının başlama ve bitişine ve kasılmanın zamanlamasına vereceği desteğin miktarını öğrenebilir. Tipik olarak, kişi yeni bir motor aktiviteyi ilk defa yaptığında, serebellumun kasılmanın başlamasına ve kasılma sonundaki baskılamaya olan katkısı ve bunların zamanlaması, hemen her zaman için hareketin doğru yapılmasına yetmeyecek kadar hatalıdır. Fakat, birçok kez tekrarlandıktan sonra hareketler, gittikçe daha kusursuz hale gelir. Arzu edilen sonucun alınması için bazen sadece birkaç hareket yeterken, bazı durumlarda yüzlerce tekrar gerekir.

Bu düzenlemeler nasıl olmaktadır? Deneme işlemleri süresince serebellum devrelerindeki duyarlılığın artan biçimde uyum gösterdiği biliniyorsa da kesin cevap bilinmemektedir. Özellikle, Purkinje hücrelerinin uzun süreli duyarlılığı granül hücrelerinden gelen paralel liflere yanıt olarak değiştirilir. Bu duyarlılık değişimine inferiyor oliver kompleksten serebelluma gelen tırmanıcı liflerin taşıdığı sinyaller neden olur.

Dinlenme sırasında, tırmanıcı lifler saniyede bir deşarj yapar. Fakat her defasında bunların ateşlemesi Purkinje hücrelerinin bütün dendritik dallanmalarında, bir saniye kadar süren aşırı depolarizasyon yaratır. Bu sürede, Purkinje hücresi ilk büyük çıkış dikensi potansiyelini izleyen bir seri küçülen dikensi potansiyelleri oluşturur. Kişi yeni bir hareketi ilk defa yaptığında ve kaslar ile eklem propriyoseptörlerinden gelen sinyaller yapılan hareketin, amaçlanan hareket ile uyuşmadığını gösteriyorsa tırmanıcı lif sinyalleri Purkinje hücrelerinin uzun süreli duyarlığını herhangi bir yolla değiştirir. Bu süre içinde, serebellumun diğer olası "öğrenme" işlevleri ile birlikte, duyarlılıktaki bu değişmenin, kusursuzlaşan hareketlerin serebellum tarafından kontrolünün diğer yönlerini ve zamanlamayı sağladığına inanılmaktadır. Bu sonuç elde edildiğinde, tırmanıcı lifler serebelluma daha fazla değişikliğe neden olacak "hata" sinyallerini göndermezler.

Genel Motor Kontrolde Serebellumun İşlevi

Sinir sistemi, motor kontrol işlevlerini eşgüdümlemek için serebellumu aşağıdaki gibi üç düzeyde kullanır:

1. *Vestibuloserebellum*, temel olarak küçük flokulonodüler serebellar loblar (posteriyor

serebellumun altında bulunan) ile vermisin komşu kısımlarından oluşmuştur. Vücudun denge hareketlerinin bir çoğunun nöron devrelerini sağlar.
2. *Spinoserebellum*, ön ve arka serebellumun vermis kısmının çoğu ile vermisin her iki yanındaki komşu ara loblardan ibarettir. Özellikle, eller ve el parmakları başta olmak üzere, başlıca ekstremitelerin uç kısımlarının hareketini koordine eden devreyi sağlar.
3. *Serebroserebellum*, ara lobların yan tarafında bulunan serebellum hemisferlerinin büyük yan bölgelerinden oluşmuştur. Bu kısım bütün girdilerini beynin motor korteksi ile ona komşu olan premotor ve somatik duyu kortekslerinden alır. Çıkış bilgisini tekrar yukarı doğru beyne taşır. Bu ardışık istemli vücut ve ekstremite hareketlerini planlamak için bütün kortikal duyu motor sistemleri ile birlikte geribildirim tarzında görev yapar. Bunları gerçek hareketten 1/10 saniye önce planlar. Buna yapılacak hareketlerin "motor hayalinin" oluşturulması adı verilir.

Vestibuloserebellum-Beyin Sapı ve Omurilikle Birlikte Denge ve Duruşun Kontrolü ile İlgili İşlevi

Vestibuloserebellum filogenetik olarak hemen hemen iç kulaktadaki vestibuler aygıtla aynı zamanda gelişmiştir. Bundan başka Bölüm 55'te tartışıldığı gibi, serebellumda vestibuloserebellumu yapan flokulonodüler loblar ile vermisin onlara komşu kısımlarının kaybı dengeyi ve postür hareketlerini ileri derecede bozar.

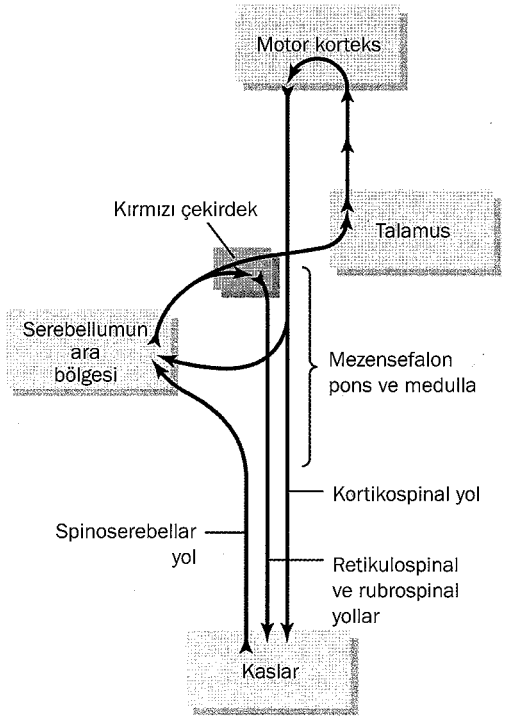
Denge ile ilgili olarak vestibuloserebellumun, beyin sapının diğer nöron mekanizmalarının sağlayamadığı hangi rolü oynadığı sorusunu sormalıyız. Vestibuloserebellum bozukluğu olan kişilerde, sakin durumda değil, daha çok hızlı hareketleri yaparken, özellikle yarım daire kanallarını uyaran yön değiştirme hareketleri yapılırken dengenin bozulması gerçeği bir ipucudur. Bu durum, özellikle vestibüler aygıtın isteğine bağlı vücut pozisyonundaki hızlı değişimler sırasında omuz, kalça ve omurganın agonist ve antagonist kas kasılmaları arasında dengenin düzenlenmesinde vestibuloserebellumun önemli olduğunu göstermektedir.

Dengenin kontrolünde en büyük problemlerden biri, vücudun çeşitli kısımlarından gelen pozisyon ve hareketlerin hızı ile ilgili sinyallerin beyne ulaşması için geçen süredir. Spinoserebellar aferent sistemde olduğu gibi en hızlı ileti yapan duysal yollarda bile (saniyede 120 m), ayaktan beyne impuls iletisinde 15-20 milisaniyelik bir gecikme olur. Hızlı koşan şahsın ayakları bu süre içinde 25 cm kadar hareket edebilir. Bu yüzden, hareketler yapıldığında vücudun periferik kısmından doğan sinyallerin hareketle aynı anda beyne ulaşması imkansızdır. O halde beyin, özellikle hızlı hareket yapılırken sonraki hareketi yapmak için bir önceki hareketi durduracağı zamanı nasıl bilmektedir? Periferden gelen sinyaller beyne sadece vücudun farklı kısımlarının pozisyonlarını değil, ne kadar hızlı ve hangi yönde hareket ettiklerini de söyler. Gelecek birkaç milisaniye içinde vücudun farklı kısımlarının nerede olacağını, bu hız ve yönlerden hesaplamanın vestibuloserebellumun işlevi olduğuna inanılmaktadır. Bu hesaplamaların sonuçları, bir sonraki sıralı hareket için beyin işleminin anahtarıdır.

Böylece, denge düzenlenirken, hareket yönünün çok hızlı değişimi dahil, çok hızlı hareketlerde bile dengenin korunmasında gerekli olan postüre ait motor sinyallerin önceden düzeltilmesi için, hem periferden hem de vestibuler aygıttan gelen bilginin bir geribildirim kontrol devresinde kullanıldığı sanılmaktadır.

Spinoserebellum-Distal Ekstremite Hareketlerinin Ara Serebellum Korteksi ve Ara Çekirdekler Üzerinden Geribildirim ile Kontrolü

Şekil 56-8'de görüldüğü gibi, hareket yapıldığı zaman her serebellum hemisferinin ara bölgesi iki tip bilgi alır. (1) Serebelluma motor korteks ve orta beyindeki nukleus ruberden (kırmızı çekirdekten), saniyenin kesri içerisinde yapılması *düşünülen ardışık hareketin planı* hak-



ŞEKİL 56-8

İstemli hareketlerin serebrum tarafından ve özellikle serebellumun ara bölgesi dahil olmak üzere serebellum tarafından kontrolü.

kında doğrudan gelen bilgi ve (2) vücudun periferik bölgelerinden özellikle ekstremitelerin distal bölgelerinde *yapılan hareketlerin* sonucunu serebelluma bildiren geribildirim bilgileri.

Serebellumun ara bölgesi, yapılan hareketle yapılması planlanan hareketi karşılaştırdıktan sonra, ara çekirdeklerin derin çekirdek hücrelerine *düzeltici* çıkış sinyallerini (1) *talamustaki* aktarıcı nukleuslar üzerinden geriye *serebral motor kortekse* ve (2) *rubrospinal yolu* yapan *nukleus ruberin magnoseluler kısmına* (alt bölümü) gönderir. Rubrospinal yol daha sonra, omuriliğin ön boynuzunun en yan bölümünde yer alan ekstremitelerin distal kısımlarını, özellikle el ve parmakları yöneten motor nöronları inerve etmek üzere kortikospinal yola katılır.

Serebellumun motor kontrolünün bu bölümü amaca yönelik hareketlerin yapılması için, ekstemitelerin distalindeki agonist ve antagonist kasların düzgün ve eşgüdümlü hareketini sağlar. Serebellumun, kortikopontoserebellar yolla ara bölgeye taşınan üst motor kontrol sisteminin "amaçlarını", periferden serebelluma iletilen vücudun ilgili kısımlarının "performansı" ile karşılaştırdığı görülmektedir. Gerçekten ventral spinoserebellar yol, ön motor nöronlara ulaşan motor kontrol sinyallerinin bir eferent kopyasını geriye serebelluma bile taşır. Bu sinyaller de, kas iğciklerinden ve diğer propriyoseptör duyu organlarından genellikle dorsal spinoserebellar yolla gelen sinyaller ile entegre edilir. Benzer karşılaştırıcı sinyallerin inferiyor oliver komplekse de gittiğini daha önce öğrenmiştik. Eğer sinyaller iyi uyum göstermezlerse, oliver-Purkinje hücre sistemi, serebellumun olası diğer öğrenme mekanizmalarıyla birlikte, istenilen görev yapılıncaya kadar hareketi düzeltir.

Serebellumun Hareketlerde Aşmayı Önleme ve "Söndürme" İşlevi. Vücuttaki hemen bütün hareketler "sarkaç" hareketi şeklindedir. Örneğin, kol haraket ettirilirken momentum gelişir, hareketin durdurulabilmesi için bu momentumun yenilmesi zorunludur. Momentum nedeniyle bütün sarkaç hareketlerin, *hedefi aşma* eğilimi vardır. Serebellumu haraplanan kişide olduğu gibi, eğer hedef aşılırsa beyindeki bilinç merkezleri bunu farkederek, kolu amaçlanan noktaya getirmek üzere ters yönde bir hareket başlatırlar. Ancak kol tekrar momentum nedeniyle hedefi aşar ve uygun düzenleyici sinyallerin tekrar gönderilmesi gerekir. Böylece kol, nihayet amaçlanan noktaya tesbit edilinceye kadar birçok ileri geri salınım yapar. Bu etki *hareket tremoru* veya *intensiyonel tremor* olarak adlandırılır.

Eğer serebellum sağlamsa, öğrenilmiş bilinç dışı sinyaller hareketi tam amaçlanan noktada durdurarak, hedefi aşmayı ve tremoru önler. *Bu, söndürme sisteminin temel özelliğidir.* Yanıtsızlığı olan sarkaç elementlerini düzenleyen bütün kontrol sistemlerinin içinde söndürme devrelerinin bulunması gerekir. Merkezi sinir sisteminin motor kontrol sisteminde bu söndürme işlevini büyük ölçüde serebellum yürütür.

Ballistik Hareketlerin Serebellar Kontrolü. Vücutta birçok hızlı hareket, daktilo ile yazı yazma sırasındaki parmak hareketlerinde olduğu gibi, o kadar hızlı yapılır ki, hareketler bitmeden ne periferden serebelluma ne de serebellumdan geriye motor kortekse geribildirim bilgisi almak mümkün değildir. Bu hareketlere *ballistik hareketler* denir. Bunun anlamı, tüm hareketlerin belirli bir uzaklığa gitmek üzere başlatılıp, sonra da durdurulmasının önceden planlanmasıdır. Önemli başka bir örnek de gözlerin sakkadik hareketleridir. Bu durumda, şahıs okurken veya bir arabada giderken yol boyunca birbirini izleyen noktalara baktığında gözleri bir pozisyondan diğerine sıçrar.

Serebellum çıkarıldığında, ballistik hareketlerde görülen değişiklikleri inceleyerek, serebellumun işlevini daha iyi anlamak mümkün olur. Üç büyük değişiklik görülür. (1) Hareketler yavaş gelişir ve serebellumun agonist bir hareket için destek verdiği ek başlangıç hızına sahip değildir. (2) Gücün ortaya çıkışı zayıftır. (3) Hareketin durdurulması yavaştır ve bu nedenle genellikle hedef aşılır. Serebellum devresinin yokluğunda, motor korteks ballistik hareketi başlatmak ve sona erdirmek için çok düşünmek zorunda olduğundan, fazladan zaman gerekecektir. Böylece, ballistik hareketlerde otomatiklik kaybolur.

Eğer bu bölümün başında incelediğimiz serebellum devresini tekrar düşünecek olursak, önceden planlanan hareketler için gerekli olan bu iki aşamalı, önce uyarıcı ve sonra da geç baskılayıcı görevin yapılması için çok iyi organize olduğunu anlarız. Ayrıca, serebellum korteksinin zaman ayarlı devrelerinin, onun bu özel yeteneğinin temeli olduğu da anlaşılır.

Serebroserebellum - Serebellum Hemisferinin Geniş Yan Alanının Kompleks Hareketleri Sıralama, Zamanlama ve Planlama İşlevi

İnsanda serebellum hemisferlerinin yan bölgeleri, insanların özellikle elleri ve parmaklarıyla ince ardışık hareketleri yapmalarına ve konuşma yeteneklerine paralel olarak çok gelişmiş ve oldukça büyümüştür. Ancak, serebellum hemisferinin bu geniş yan bölgelerinin vücudun periferik kısımlarından doğrudan bilgi almayışı ilginçtir. Ayrıca, yan serebellum alanları ile korteks arasındaki hemen bütün haberleşme, primer motor korteks ile değil, *premotor alan*, *primer* ve *duysal asosiyasyon alanları* sayesinde olur.

Böyle olsa da, serebellum hemisferlerinin yan bölümleri ile birlikte derin çekirdeklerinden nukleus dentatusun tahrip edilmesi, konuşma aygıtının, ellerin, parmakların ve ayakların kompleks amaçlı hareketlerinde

ileri derecede koordinasyon bozukluğu yapabilir. Serebellumun bu bölümü ile, primer motor korteks arasında doğrudan bir bağlantı bulunmadığından bu olayı anlamak zordur. Bununla beraber, yapılan deneysel araştırmalar, serebellumun bu bölümlerinin motor kontrolün diğer iki önemli dolaylı yönüyle ilgili olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar, (1) ardışık hareketlerin planlanması ve (2) ardışık hareketlerin "zamanlaması"dır.

Ardışık Hareketlerin Planlanması. Ardışık hareketlerin planlanmasının, hemisferlerin yan bölgelerinin beyin korteksinin premotor ve duysal alanları ile haberleştiği ve aynı korteks alanları ile bazal gangliyonların ilgili alanları arasında da karşılıklı ilişkinin varlığını gerektirdiğine inanılmaktadır. Öyle gözükmektedir ki, ardışık hareketlerin "planı" korteksin premotor ve duysal alanlarından başlamakta, plan, buradan serebellar hemisferlerin yan bölgelerine iletilmektedir. Bir hareket dizisinden diğerine uygun şekilde geçebilmek için serebellum ile korteks arasında çift yönlü iletişim gerekir.

Bu görüşü destekleyen son derece ilginç bir gözlem, yapılan hareket henüz sürerken, nukleus dentatustaki çok sayıda nöronda, bunu izleyecek hareketin bir modelinin ortaya çıkmasıdır. Böylece yan bölgelerin, belli bir anda olan olaylarla değil, *sonraki ardışık hareket esnasındaki olaylar ile ilgili oldukları anlaşılmaktadır.*

Özetlenirse, normal motor işlevin çok önemli özelliklerinden biri, bir hareketten diğerine düzgün geçiş yapma yeteneğidir. Serebellum hemisferlerinin geniş yan bölgelerinin yokluğunda, saniyenin kesri içinde oluşan hızlı hareketlerdeki bu yetenek ciddi şekilde bozulur.

Zamanlama İşlevi. Yan serebellum hemisferlerinin diğer önemli bir görevi de her ardışık hareket için uygun zamanlamayı yapmaktır. Bu yan alanların kaybında kişi, vücudun çeşitli parçalarının, belirli bir zaman içinde nereye kadar hareket edeceğini bilinç dışı olarak kestirme yeteneğini kaybeder. Bu zamanlama yeteneği bulunmazsa, kişi gelecek hareketin ne zaman başlaması gerektiğine karar veremez. Sonuç olarak, ardışık hareket ya çok erken veya daha büyük olasılıkla geç başlar. Bu nedenle, yan serebellum lezyonları, karmaşık hareketlerde (yazı yazma, koşma hatta konuşma gibi) koordinasyonu bozar ve bir hareketten diğerine düzgün geçiş yeteneğini ortadan kaldırır. Bu tip serebellum lezyonlarının, *hareketlerin düzgün ilerleyişinin bozulmasına neden oldukları söylenir.*

Serebroserebellumun Hareketdışı Tahmin Edici İşlevleri. Serebroserebellum (geniş yan loblar) vücut hareketleri dışındaki "zamanlı" olayların önceden tahmininde de rol oynar. Örneğin, hem işitme hem de görme ile ilgili olayların ilerleme hızı beyin tarafından kestirilebilir ve bunun için serebelluma gereksinim vardır. Örneğin, kişi görme sahnesinin değişiminden bir cisme ne kadar hızla yaklaşacağını kestirebilir. Maymunlarda serebellumun yan kısımlarının çıkarılması, serebellumun bu yeteneğinin önemini gösteren çarpıcı bir deneydir. Böyle bir maymun, duvara ne zaman erişeceğini önceden kestiremediğinden genellikle duvara çarpar.

Serebellumun bu hareketdışı tahmin etme işlevlerini daha yeni yeni öğrenmeye başlıyoruz. Serebellumun, zaman-gecikmeli devrelerini kullanarak, merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinden gelen sinyalleri karşılaştırıp bir "zaman kavramı" oluşturması mümkün gibi görülmektedir. Özellikle duysal bilgilerdeki *zamana ve yere bağlı hızlı değişen ilişkilerin* yorumlanmasında serebellumun yardımcı olduğu sık olarak dile getirilmektedir.

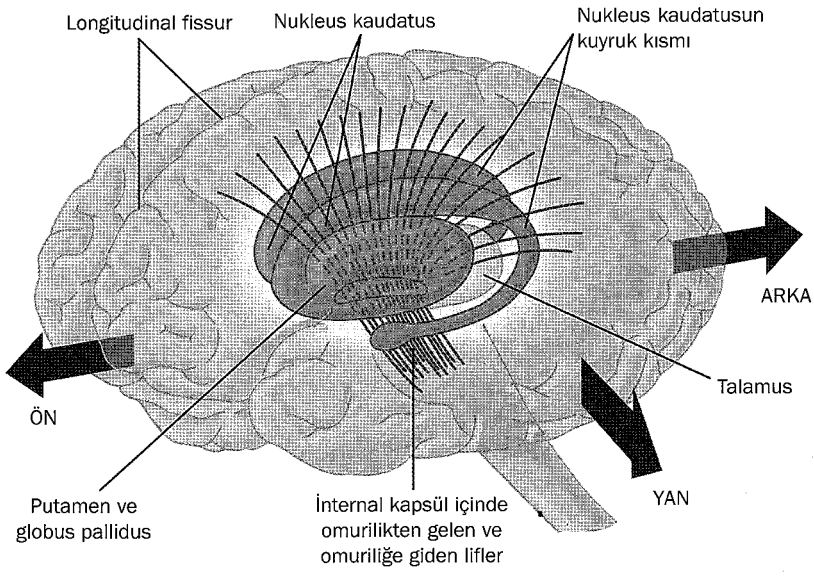
Serebellumun Klinik Bozuklukları

Klinikte serebellum bozukluklarının önemli bir özelliği, yan serebellar *kortekste* küçük bir bölgenin harabiyetinin motor işlevde nadiren farkedilebilecek anormalliklere sebep olmasıdır. Gerçekten yan serebellum korteksinin bir hemisferinin tümüyle çıkarılmasından birkaç ay sonra, eğer korteksle birlikte serebellumun derin çekirdekleri de çıkarılmamışsa, *hayvan hareketleri yavaş yaptığı sürece*, motor işlevler tamamen normal görünür. O halde, motor kontrol sisteminin geride kalan bölümleri, serebellumun kaybedilen bölümünü büyük ölçüde kompanse edebilmektedir.

Serebellum lezyonlarının, serebellum işlevlerini ciddi şekilde ve sürekli olarak bozabilmeleri için genellikle serebellum korteksiyle birlikte, derin serebellum çekirdeklerinden *-dentatus, ara* ve *fastigii-* bir veya daha fazlasını etkilemesi gerekir.

Dismetri ve Ataksi. Serebellum hastalıklarının en önemli iki belirtisi, *dismetri* ve *ataksidir*. Daha önce belirtildiği gibi, serebellumun yokluğunda, bilinçdışı motor kontrol sistemi hareketlerin nereye kadar gideceğini önceden kestiremez. Bu nedenle, hareketler çoğu kez istenen noktayı aşar ve beynin bilinçle ilgili bölgesi sonraki hareketleri karşıt yönde kompanse eder. *Dismetri* adı verilen bu etki, *ataksi* olarak bilinen koordinasyonsuz hareketlere sebep olur. Dismetri ve ataksi, *spinoserebellar yolların harabiyeti* sonucu da gelişir. Çünkü hareketlerin hassas bir şekilde yönetilmesi için, vücudun hareket eden kısımlarından geribildirim bilgilerinin gelmesi şarttır.

Aşma. *Aşma*, serebellumun yokluğunda bir şahsın elini veya vücudunun başka hareketli bir bölgesini, amaçladığı noktadan oldukça öteye uzatmasıdır. Normalde serebellum, bir hareketi başladıktan sonra durdurmak için motor sinyaller gönderir. Eğer bunu yapacak serebellum yoksa, hareket amaçlanan noktanın ötesine aşar. Bu nedenle aşma, aslında dismetrinin bir belirtisidir.



ŞEKİL 56-9

Bazal gangliyonların serebral korteks ve talamus ile anatomik ilişkilerinin üç boyutlu görünümü (Guyton AC.'den Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992.)

İlerleme Bozukluğu

Disdiyadokokinezi. Motor kontrol sistemi, vücudun çeşitli kısımlarının belirli bir zaman sonra nerede olacaklarını kestiremezse, hızlı motor hareketler sırasında bu kısımların algısını "kaybeder". Sonuç olarak, sıralı hareket ya çok erken veya çok geç başladığından "hareketin ilerleyişi" düzensiz olur. Serebellum hasarı bulunan bir hastaya elini hızla aşağı yukarı çevirmesi söylendiğinde bu durum kolayca gözlemlenebilir. Hasta hareketin herhangi bir anında elinin durumunu algılama kabiliyetini hızla "kaybeder". Sonuçta normal koordineli, yukarı-aşağı hareket yerine, bir dizi güçsüz, karmaşık hareket ortaya çıkar. Buna *disdiyadokokinezi* denir.

Dizartri. Düzenli ilerlemenin bozulduğu bir başka durum da konuşmadır. Çünkü, kelimelerin oluşumu, larinks, ağız ve solunum sistemindeki kas hareketlerinin hızlı ve belli bir sırayla gerçekleşmesine bağlıdır. Bu kaslar arasında koordinasyonun yetersiz olması, birbirini izleyen seslerin süresinin veya şiddetinin önceden kestirilememesi, karmaşık seslerin çıkarılmasına neden olur. Bazı sesli harflerin yüksek, bazılarının zayıf, bazılarının uzun, bazılarının kısa aralıklarla, söylenmesi sonucu konuşma çoğu kez tamamen anlaşılmazdır. Buna *dizartri* denir.

Hareket Tremoru. Serebellumunu kaybeden şahıs istemli bir hareket yaptığında, hareketler, özellikle hedefe yaklaştıklarında titreme gösterir. Önce hedefi aşar, sonra hedefte karar kılıncaya kadar birkaç kez ileri geri salınır. Bu reaksiyona *intensiyonel tremor* veya *hareket tremoru* denir. Bu durum, serebellar aşmadan ve serebellar sistemin motor hareketleri "söndürme" işlevini yapamamasından kaynaklanır.

Serebellar Nistagmus. *Serebellar nistagmus* göz kürelerinin tremorudur. Genellikle, birey başının bir tarafındaki alana gözlerini sabitlemeye çalıştığı sırada görülür. Bu merkezde inhibisyon olan tipteki fiksasyon, sabit bir fiksasyondan çok, gözlerin hızlı titrek hareketlerine sebep olur. Bu durum serebellumun söndürme yeteneği kaybının bir diğer göstergesidir. Bu durum özellikle, flokulonodüler lobların harabiyetinde, yarım daire kanallarından serebelluma gelen yollardaki bozukluğa bağlı olan denge kaybıyla birlikte görülür.

Hipotoni. Derin serebellum çekirdeklerinin, özellikle dentatus ve ara çekirdeklerin kaybı, lezyon tarafındaki periferik kaslarda tonusun azalmasına sebep olur. Hipotoni, serebellumun derin çekirdeklerinin tonik deşarjları nedeniyle motor korteks ve beyin sapı motor çekirdeklerinde fasilitasyonun kaybı sonucu ortaya çıkar.

Bazal Gangliyonlar-Motor İşlevleri

Bazal gangliyonlar, serebelluma benzer şekilde genellikle tek başına çalışmayan, kortikospinal motor sistem ve serebral korteks ile sürekli yakın ilişki içinde olan diğer bir *yardımcı motor sistemdir*. Gerçekte bazal gangliyonlar, bütün giriş sinyallerini korteksten alırlar ve çıkış sinyallerini de hemen tümüyle kortekse geri gönderirler.

Şekil 56-9, bazal gangliyonların beynin diğer yapılarıyla olan anatomik ilişkilerini göstermektedir. Beynin her iki yarısındaki bazal gangliyonlar *nukleus kaudatus, putamen, globus pallidus, substansiya nigra* ve *subtalamik çekirdekleri* içerir. Bunlar çoğunlukla talamusun yan tarafında her iki hemisferin derin bölgelerindeki ge-

niş bir alanı kaplayacak şekilde yerleşmişlerdir. Serebral korteks ile omuriliğin ilişkisini sağlayan hemen bütün motor ve duysal sinir liflerinin, bazal gangliyonların ana kütleleri olan *nukleus kaudatus* ile *putamenin* arasından geçtiğine dikkat ediniz. Bu alana beynin *internal kapsülü* denir. Burası motor kontrol ile ilgili olarak kortikospinal sistem ve bazal gangliyonlar arasındaki ilişki nedeniyle şimdiki tartışmamız için önemlidir.

Bazal Gangliyonların Nöron Devresi. Şekil 56-10'da gösterildiği gibi, bazal gangliyonlar ile motor kontrolün diğer beyin elemanları arasındaki anatomik bağlantıları karmaşıktır. Solda, motor korteks, talamus, ilgili beyin sapı ve serebellum bağlantıları görülmektedir. Sağdaki, bazal gangliyonlar sisteminin ana devresidir. Burada, bazal gangliyonlar arasında çok sayıdaki iç bağlantılar ve beynin motor bölgeleri ile bazal gangliyonlar arasındaki yaygın giriş ve çıkış yolları görülmektedir.

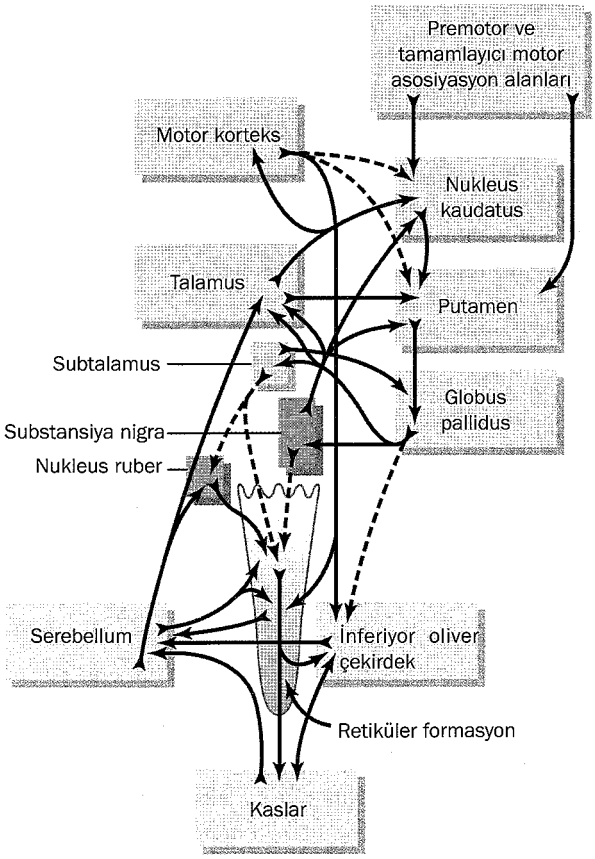
Gelecek birkaç bölümde özellikle iki temel devre olan *putamen* ve *kaudat devreleri* üzerinde duracağız.

Motor Aktivite Modellerinin Yerine Getirilmesinde Bazal Gangliyonların İşlevi-Putamen Devresi

Motor kontrolde bazal gangliyonların temel rollerinden biri, kortikospinal sistem ile birlikte *motor aktivitenin kompleks modellerini* kontrol etmektir. Alfabenin harflerini yazmak buna bir örnektir. Bazal gangliyonlarda ciddi tahribat olduğunda, motor kontrolün kortikal sistemi bu hareketleri oluşturamaz. Kişinin yazısı, yeni yazmayı öğreniyormuş gibi bozuk hale gelir.

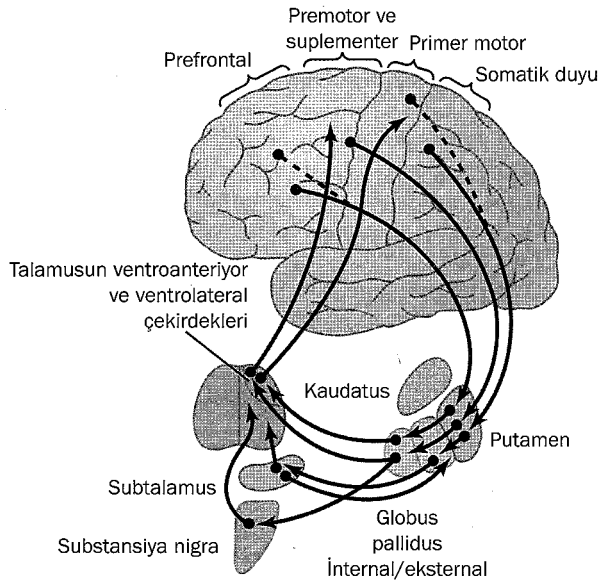
Makasla kağıt kesme, çivi çakma, basket topunu potadan geçirme, futbolda pas verme, beyzbol topunu fırlatma, kürek kullanma hareketleri, vokalizasyonun bazı yönleri, gözlerin kontrollü hareketleri ve ustalık gerektiren diğer tüm hareketlerin yapılması için bazal gangliyonlara gereksinim vardır.

Putamen Devresinin Nörol Yolları. Şekil 56-11 bazal gangliyonlarda öğrenilmiş hareket modellerinin yerine getirilmesi için gerekli temel yolları göstermektedir. Bunlar, temelde duysal korteksin primer somatik duysal alanından ve motor korteksin, tamamlayıcı motor ve premotor alanlarından başlar. Daha sonra putamene (nukleus kaudatusa uğramadan), oradan da globus pallidusun iç kısmına, sonra da talamusun ventroanteriyor ve ventrolateral aktarıcı çekirdeklerine geçer. Sonunda primer motor kortekse ve tamamlayıcı motor alan ile premotor alanın primer motor korteksle yakın ilişkide olan kısım-



ŞEKİL 56-10

Hareketin kontrolünde bazal gangliyon devresinin kortikospinal-serebellum sistemiyle ilişkisi.



ŞEKİL 56-11

Öğrenilen hareketlerin bilinçdışı yapılmasında bazal gangliyonlardan geçen putamen devresi.

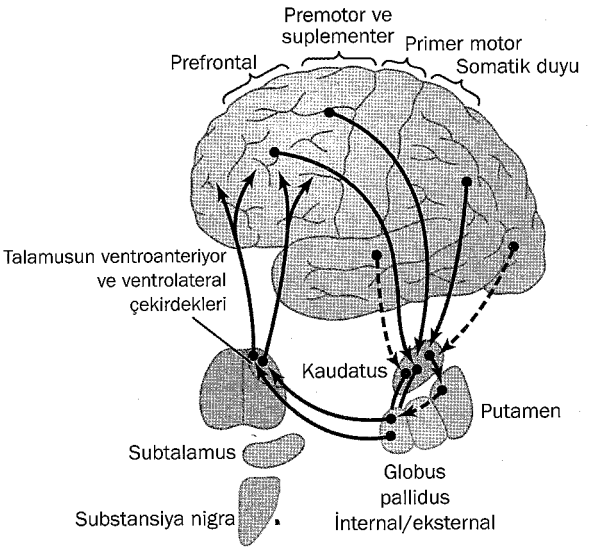
larına geri döner. Böylece, *putamen devresi girdisinin çoğunu primer motor korteksin kendisinden değil ona komşu olan beyin kısımlarından alır.* Çıktısı ise, başlıca *primer motor kortekse* veya onunla bağlantısı olan *tamamlayıcı (suplementer)* korteks ve *premotor* kortekse geri gider. Bu temel putamen devresi ile yakın ilişkili işlevsel üç yardımcı devre vardır: Bunlar, putamenden eksternal globus pallidusa, subtalamusa ve substansiya nigraya giden ve oradan da talamus yoluyla tekrar motor kortekse dönen yollardır.

Putamen Devresinde İşlev Bozuklukları: Atetozis, Hemiballismus ve Korea. Hareket modelinin yerine getirilmesinde putamen devresi nasıl görev yapmaktadır? Cevap çok az bilinmektedir. Devrenin herhangi bir yeri haraplandığında veya engellendiğinde bazı belirli hareket modelleri anormal hale gelir. Örneğin, *globus pallidus* lezyonları sıklıkla elde, kolda, boyunda veya yüzde *atetozis* adı verilen spontan ve sürekli *kıvrılma hareketlerinin* oluşmasına sebep olur.

Subtalamustaki bir lezyon sıklıkla, ekstremitenin bütününde ani *sallanma hareketlerine* yol açar. Bu duruma *hemiballismus* adı verilir.

Putamende çok sayıda küçük lezyonlar ellerde, yüzde ve vücudun diğer bölümlerinde *korea* denen ani *seyirme hareketlerine* yol açar.

Substansiya nigra lezyonları, ileride ayrıntılı olarak tartışılacak olan *tremor, akinezi* ve *rijidite* ile tamımlanan ve oldukça yaygın ve ciddi bir hastalık olan *Parkinson hastalığına* yol açar.



ŞEKİL 56-12

Özgül bilinçli amaca ulaşmak için ardışık ve paralel motor hareketlerin bilişsel planlanmasında bazal gangliyonlardan geçen kaudat devresi.

Ardışık Motor Hareketlerinin Bilişsel Kontrolünde Bazal Gangliyonların Rolü-Nukleus Kaudatus Devresi

Kognisyon (Biliş) terimi, hem hafızada depolanan bilgiyi hem de beyne gelen duysal bilgiyi kullanarak beynin düşünme işlemi anlamına gelir. Motor hareketlerimizin çoğu, aklımızda oluşturduğumuz düşünceler sonucu ortaya çıkar ve bu işleme *motor aktivitelerin bilişsel (kognitif) kontrolü* adı verilir. Motor aktivitenin bilişsel kontrolünde ana rolü nukleus kaudatus oynar.

Şekil 56-12'de gösterilen kortikospinal motor kontrol sistemi ile nukleus kaudatus arasındaki nöron bağlantıları, putamen devresindekilerden biraz farklıdır. Bunun nedenlerinden biri, nukleus kaudatusun, frontal lobda, önden başlayarak serebrumun bütün loblarına uzanması, sonra paryetal ve oksipital loblarda, arkaya doğru geçmesi ve sonunda Şekil 56-9'da görüldüğü gibi temporal lobların içine "C" harfi şeklinde tekrar öne doğru eğilmesidir. Ayrıca, nukleus kaudatus girdisinin büyük bir çoğunluğunu, farklı tipte duysal ve motor bilgileri düşünce modelleri şeklinde integre eden beyin korteksindeki *asosiyasyon alanlarından* alır.

Sinyaller beyin korteksinden nukleus kaudatusa geçtikten sonra, internal globus pallidusa, oradan da ventroanteriyor ve ventrolateral talamusun aktarıcı çekirdeklerine iletilirler ve sonunda serebral korteksin tamamlayıcı motor, premotor ve prefrontal alanlarına geri dönerler. Primer motor alana doğrudan geri dönüş olmaz. Geri dönen sinyaller, kas hareketlerini ayrı ayrı uyarmak yerine 5 saniye veya daha fazla süren ardışık hareket modellerini birleştirmekle görevli yardımcı motor bölgelere ve tamamlayıcı motor alanlarına gider.

Kişinin bir aslanın kendine yaklaştığını görmesi ile ani ve otomatik olarak (1) aslandan uzaklaşma (2) koşmaya başlama ve (3) hatta bir ağaca tırmanmaya çalışma şeklinde yanıt vermesi bunun iyi bir örneğidir. Kişi bilişsel işlevler olmadan, uzun süre düşünmeden, hızlı ve uygun cevap verebilmek için içgüdüsel bilgiye sahip olmayabilir. Amaca ulaşmak için hangi hareket modellerinin hangi sırayla kullanılacağı motor aktivitelerin bilişsel kontrolü sayesinde bilinçsizce tayin edilir.

Bazal Gangliyonların Hareketlerin Şiddetini Ölçme ve Zamanlamayı Değiştirme Görevi

Beyin, hareketlerin kontrolü ile ilgili iki önemli yeteneğe sahiptir. Bunlar: (1) Hareketin hangi hızla yapılacağına karar vermek. (2) Hareketin hangi büyüklükte olacağını kontrol etmektir. Örneğin kişi "a" harfini hızlı veya yavaş yazabilir. Yine aynı şahıs "a" harfini bir kağıt parçasına küçük veya yazı tahtasına büyük olarak

yazabilir. Harfin orantısı, kişinin seçiminden bağımsız şekilde aynı kalır.

Bazal gangliyonlarında ciddi lezyonu bulunan hastalarda zamanlama ve ölçüm işlevleri çok yetersizdir, hatta bazen yoktur. Yine burada, bazal gangliyonlar tek başına değil; serebral korteks ile yakın ilişki içinde görev yapmaktadır. Vücudun bütün parçalarının motor kontrolü için olduğu kadar, vücut ve kısımlarının çevreye göre uzaysal konumu açısından da arka paryetal korteks özellikle önemli bir alandır. Şekil 56-13 sol paryetal korteksi olmayan bir kişinin, başka bir insanın yüzünü nasıl çizebileceğini göstermektedir. Bu şekilde, bireyin sağ tarafındaki kısımlar düzgün çizildiği halde, çizenin sağ görüş alanında olan sol taraf hemen hemen ihmal edilmiştir. Ayrıca, böyle bir birey iş yaparken, her zaman sağ kolunu, sağ elini veya vücudunun sağ tarafındaki kısımları kullanmaktan kaçınacaktır. Vücudunun bu kısımlarının varlığından habersizdir.

Bazal gangliyonlar sisteminin temelde korteksin posteriyor paryetal korteks gibi asosiyasyon alanlarıyla birlikte görev yapan kısmı nukleus kaudatus devresi olduğu için, hareketlerin zamanlaması ve ölçümü olasılıkla bu devrenin bir işlevidir. Ancak, bazal gangliyonların işlevleri ile ilgili bilgimiz çok sınırlı olduğu için son birkaç bölümde anlatılanlar kanıtlanmış gerçeklerden çok, analitik akıl yürütmelerdir.

Bazal Gangliyon Sisteminde Özgül Nörotransmiterlerin Görevleri

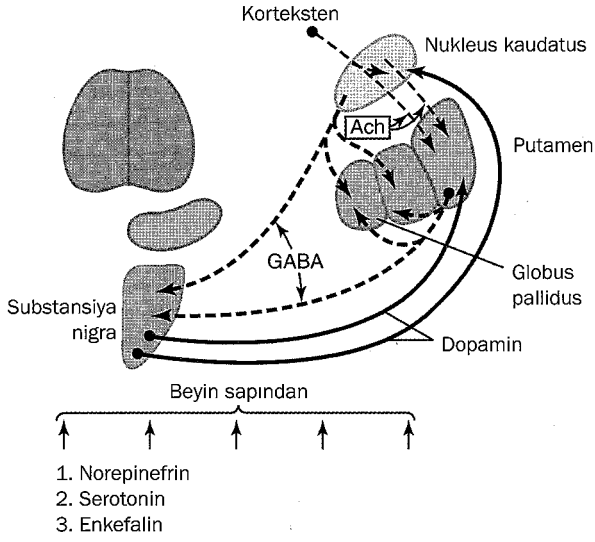
Şekil 56-14 bazal gangliyonlarda görev yaptığı bilinen bazı özgül nörotransmitterleri göstermektedir. (1) Substansiya nigra'da nukleus kaudatus ve putamene uzanan *dopamin* yolu, (2) nukleus kaudatus ve putamenden globus pallidus ve substansiya nigraya uzanan *gama-aminobütirik asit (GABA)* yolu, (3) korteksten nukleus kaudatus ve putamene uzanan *asetilkolin* yolu ve (4) beyin sapından gelen ve bazal gangliyonlar ile beynin diğer kısımlarında *norepinefrin, serotonin, enkefalin* ve diğer birçok nörotransmiterleri salgılayan çok sayıda genel yollar. Bunlara ek olarak, özellikle dopamin, GABA ve serotonin tarafından sağlanan baskılayıcı sinyalleri dengeleyen ve uyarıcı sinyallerin çoğunluğunu oluşturan çok sayıdaki *glutamat yolları* (şekilde gösterilmemiştir) vardır. İleriki bölümlerde, davranış, uyku, uyanıklık ve otonom sistemin işlevleri ve bazal gangliyon hastalıkları ile ilgili konuları tartıştığımızda, bu nörotransmiter ve hormonal sistemler üzerinde daha fazla duracağız.

GABA'nın her zaman baskılayıcı bir ajan olarak görev yaptığı hatırlanmalıdır. Bu yüzden, korteksten bazal gangliyonlara sonra da kortekse geri dönen geribildirim halkasındaki GABA nöronları, pozitif geribildirim dev-



ŞEKİL 56-13

Sağ görme alanı ile ilgili uzamsal koordinatların depolandığı sol paryetal korteksi ciddi şekilde tahrip olmuş bir kişi tarafından yapılan tipik bir resim.



ŞEKİL 56-14

Bazal gangliyonlarda farklı tip nörotransmiter madde salgılayan nöron yolları. Ach, asetilkolin, GABA gama-aminobütirik asit.

resinden çok tamamen negatif geribildirim devresi sağlayarak motor kontrol sistemlere değişmezlik kazandırır. Dopamin de beynin birçok yerinde baskılayıcı nörotransmiter olarak görev yapar ve hiç kuşkusuz bazı koşullar altında sabitleyici bir işlev görür.

Bazal Gangliyonların Harabiyeti Sonucu Oluşan Klinik Sendromlar

Globus pallidus ve subtalamus lezyonlarına bağlı olarak daha önce bahsettiğimiz *atetoz* ve *hemiballismusun* yanısıra, bazal gangliyonlardaki hasar iki önemli hastalığa daha sebep olur. Bunlar Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığıdır.

Parkinson Hastalığı

Paralizi ajitans olarak da bilinen *Parkinson hastalığı* substansiya nigranın, dopamin salgılayan sinir liflerini nukleus kaudatus ile putamene gönderen pars kompakta kısmının yaygın harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Bu hastalık (1) vücuttaki kasların büyük çoğunluğunda rijidite, (2) ilgili bölgelerde dinlenme sırasında bile saniyede 3-6 kadar sabit frekansta istem dışı tremor ve (3) akinezi adı verilen ve hareketlere başlamada zorluk ile tanımlanır.

Anormal motor etkilerin nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, eğer putamen ve nukleus kaudatusta salgılanan dopamin, baskılayıcı transmiter olarak görev yapıyorsa, teorik olarak Parkinsonlu hastanın substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların harabiyeti nukleus kaudatus ve putamenin aşırı aktif olmasını sağlayacak ve bu da olasılıkla kortikospinal motor sisteme sürekli uyarıcı sinyallerin gönderilmesine neden olacaktır. Bu sinyaller, vücudun bütün veya çoğu kasını aşırı uyararak *rijiditeye* yol açar.

Baskılamaları ortadan kalkan yüksek geribildirim devreleri, kolayca *osilasyon* gösterebilirler ve bu da Parkinson hastalığındaki *tremora* yol açar. Bu tremor serebellum hastalığında oluşan tremordan farklıdır. Çünkü tüm uyanık saatlerde meydana gelir ve bu yüzden *istem dışı tremor* olarak adlandırılır. Bunun aksine, serebellum tremoru ise yalnızca istemli olarak başlatılan hareketlerin yerine getirilmesi sırasında görülür ve bu nedenle *intensiyonel tremor* adını alır.

Parkinson hastalığında görülen *akinezi*, hastaya kaslardaki rijidite ve tremor semptomlarından daha fazla rahatsızlık verir. Çünkü şiddetli Parkinsonda hasta, en basit hareketi yapmak için bile en yüksek derecede konsantre olmak zorundadır. Bir hareketin yapılması için zihinsel gayret hatta zihinsel stres gerekir. Buna çoğu kez hastanın gücü yetmez ve hareket düzgün bir şekilde oluşmak yerine aralıklı ve sert bir karakter kazanır. Akinezinin nedeni açık değildir. Bununla birlikte, limbik sistemde özellikle, *nukleus akumbens*'te dopamin salgısı, bazal gangliyonlardaki dopamin azalmasına paralel olarak azalır. Bunun motor aktivite için gerekli olan psişik dürtüyü akinezi oluşturacak ölçüde azaltabileceği belirtilmiştir.

L-Dopa Tedavisi. Parkinsonlu hastalara L-dopa verilmesi, hastalığın birçok semptomunu, özellikle rijidite ve akineziyi iyileştirir. Bunun nedeni şu şekilde açıklanabilir. L-dopa beyinde dopamine dönüştürülmekte, dopamin de nukleus kaudatus ve putamende baskılama ile uyarılma arasındaki dengeyi yeniden oluşturmaktadır. Dopaminin tek başına verilmesi aynı etkiyi göstermez. Çünkü, dopamin kimyasal yapısı nedeniyle kanbeyin bariyerini geçemez, ancak yapıca çok az farklı olmasına rağmen L-dopa bariyeri geçebilir.

L-Deprenil Tedavisi. L-deprenil Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan diğer bir ilaçtır. Bu ilaç, salgılanan dopaminin parçalanmasından sorumlu olan monoamin oksidazı baskılar. Böylece, salgılanan dopamin bazal gangliyonlarda daha uzun süre kalır. Ayrıca, bu tedavi anlaşılmayan nedenlerden dolayı, substansiya nigradaki dopamin salgılayan nöronlardaki hasarı da yavaşlatır. Bu yüzden, L-dopa'nın L-deprenil ile kombine edilmesi, bu ilaçların tek başına kullanılmalarına göre daha iyi bir tedavi sağlar.

Fetal Dopamin Hücrelerinin Transplantasyonu ile Tedavi. Dopamin salgılayan hücrelerin nukleus kaudatus ve putamene transplantasyonu (hücreler düşük olmuş fetüslerin beyinlerinden elde edilmektedir) Parkinson hastalığını tedavide başarı sağlamıştır. Fakat hücreler birkaç aydan fazla dayanmamaktadır. Eğer uzun süreli dayanıklılık sağlanırsa, bu belki de geleceğin tedavisi olacaktır.

Bazal Gangliyonlardaki Geribildirim Devresinin Ortadan Kaldırılması Yolu ile Tedavi. Parkinson hastalığındaki anormalliklerin çoğuna bazal gangliyonlardan motor kortekse gelen anormal sinyaller neden olur. Bu hastaları tedavi amacıyla, bu sinyallerin engellenmesi için birçok cerrahi girişimde bulunulmuştur. Birkaç yıldır, talamusun ventrolateral ve ventroanteriyor çekirdeklerinde hasar oluşturularak bazal gangliyonlardan kortekse uzanan geribildirim devresi bloke edilmiş ve değişik düzeyde başarı elde edilmiş, bazen de ciddi nörolojik hasar görülmüştür. Parkinsonlu maymunların subtalamusunda lezyon oluşturmak beklenmedik iyi sonuçlar doğurmaktadır.

Huntington Hastalığı (Huntington Koreası)

Huntington hastalığı genetik bir hastalıktır ve genellikle 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Başlangıçta bazı kaslarda seyirme hareketleriyle ve sonra bütün vücut hareketlerinde ilerleyici, ciddi bozukluklarla tanımlanır. Ayrıca, motor işlev bozukluklarına ağır bir bunama da eşlik eder.

Huntington hastalığındaki anormal hareketlere, beynin birçok yerinde bulunan asetilkolin salgılayan nöronlar ile, putamen ve nukleus kaudatustaki GABA salgılayan nöron gövdelerinin kaybolmasının neden olduğu düşünülmektedir. Normalde GABA nöronlarının akson terminalleri, subtansiya nigra ve globus pallidusta baskılamaya neden olmaktadır. Bu baskılamanın ortadan kalkması, substansiya nigra ve globus pallidusun sürekli ve aşırı uyarılmasını sağlar. Bu da hareketlerin bozulmasına sebep olur.

Huntington hastalığındaki bunama muhtemelen, GABA nöronlarının kaybı sonucu değil de, özellikle serebral korteksin düşünme alanlarındaki asetilkolin salgılayan nöronların kaybı sonucu ortaya çıkar.

Huntington hastalığına sebep olan anormal gen bulunmuştur. Bu gende, hastalığa yol açan nöron hücresinde bulunan *huntingtin* adı verilen anormal proteinin çok sayıda glutamin amino asidini kodlayan ve birçok defa tekrarlayan bir CAG kodonu vardır. Bu proteinin, hastalığa nasıl yol açtığı, bu konudaki araştırmalar için önemli bir sorudur.

Motor Kontrol Sisteminin Birçok Bölümünün Bütünleştirilmesi

Son olarak, hareketin genel kontrolü hakkında neler bilindiğini özetlemek gerekir. Bunu yapmak için, ilk önce farklı düzeylerdeki kontrolün bir özetini verelim.

Omurilik Düzeyi

Vücudun herhangi bir kısmını bir ağrı kaynağından uzaklaştıran geriçekme refleksleri gibi, vücudun bütün kaslarının lokal hareket kalıpları omurilikte programlanmıştır. Omurilik, yürüme sırasında ekstremitelerin ileri ve geri hareketleri, vücudun karşı tarafındaki zıt etkili aktivite veya arka ekstremitelerin ileri-geri hareketleri, ön ekstremitelere göre hareketleri gibi ritmik, kompleks hareket modellerinin de merkezidir.

Omuriliğin bütün bu programları, motor kontrolün üst düzeyleri tarafından harekete dönüştürülebilir veya üst merkezler kontrolü ele geçirdikleri zaman bu programlar baskılanabilir.

Arka Beyin Düzeyi

Arka beyin vücudun genel motor kontrolü için iki ana görev yapar. (1) Ayakta durabilmek için vücudun aksial tonusunu devam ettirir ve (2) dengeyi sağlamak amacıyla vestibüler aygıttan sürekli bilgi alarak farklı kaslarda farklı tonus derecelerinin sürekli değiştirilmesini sağlar.

Motor Korteks Düzeyi

Omuriliğe motor sinyallerin çoğunu motor korteks sistemi sağlar. Bu sistem, kısmen motor kontrolün farklı omurilik modellerini devreye sokan emirleri taşıma şeklinde görev yapmaktadır. Bu sistem, farklı modellerin şiddetini, zamanlamasını veya diğer özelliklerini de değiştirebilir. Kortikospinal sistem, gerektiğinde omurilik modellerini beyin sapı veya beyin korteksinden gelen yüksek-düzey modeller ile değiştirerek devre dışı bırakabilir. Korteks modelleri genellikle çok daha karmaşıktır ve pratik yapmakla "öğrenilebilir"dir. Ancak omurilik modelleri temelde kalıtsal ve "değiştirilemez"dir.

Serebellumun Asosiyasyon ile İlgili Görevi. Serebellum kas kontrolünün bütün düzeylerinde görevlidir. Serebellum özellikle gerim refleksini artırmak için omurilik ile birlikte görev yapar. Kas kasılması sırasında beklenmedik ağır bir yükle karşılaştığında, uzun bir gerim refleks sinyali serebelluma kadar iletilir ve omuriliğe tekrar geri dönerek gerim refleksinin yüke karşı direnme etkisini kolaylaştırır.

Serebellum, beyin sapı düzeyinde vücudun postür hareketlerinin, özellikle dengenin gerektirdiği hareketlerin, sürekli, düzgün ve anormal osilasyonlara meydan vermeden yapılmasını sağlar.

Beyin korteksi düzeyinde ise, özellikle hareketin başlangıcında, güçlü ve hızlı kas kontraksiyonun başlaması için ek motor güç sağlayan birçok yardımcı motor emirleri sağlar. *Serebellum*, hareketi istenilen noktada durdurmak için antagonist kasları tam zamanında ve uygun bir güçle uyarır. Ayrıca, serebellumun bu açma/kapama modelinin deneyimle öğrenilebildiğine dair yeterli fizyolojik kanıt da bulunmaktadır.

Serebellum motor planlamanın diğer bir düzeyinde de serebral korteks ile birlikte görev yapar. Bir yöndeki hızlı bir hareketin, onu takip eden başka yöndeki hızlı bir harekete düzgün geçişi için gerekli olan kas kontraksiyonlarının önceden programlanmasına yardım eder. Bu görevi yapan nöron devresi beyin korteksinden serebellumun geniş yan hemisferlerine geçer ve sonra kortekse geri döner.

Serebellum temelde hızlı hareketlerde görev yapar. Serebellum olmadan, yavaş ve hesaplanmış hareketler oluşabilir ancak amaca yönelik iyi kontrol edilen hızlı ve istemli hareketleri ve özellikle hızlı bir hareketten diğerine düzgün geçişi sağlamak kortikospinal sistem için zordur.

Bazal Gangliyonların Asosiyasyon ile İlgili Görevleri. Bazal gangliyonların motor kontrolde önemi, serebellumunkinden tamamen farklıdır. Bunların en önemli görevleri: (1) *hareketin bilinçaltı* fakat öğrenilmiş modelini yerine getirmede kortekse yardım etmek ve (2) çok sayıda paralel ve ardışık hareket modellerinin planlanmasına yardım etmektir. Amaçlı bir işin başarıyla yapılması için, zihin bunların hepsini birlikte değerlendirmek zorundadır.

Alfabenin farklı harflerini yazma, topu elle fırlatma, daktilo ile yazma v.b. motor kalıbı çeşitlerinin yapılması için bazal gangliyonlara gerek vardır. Ayrıca, bu modellerin, küçük veya büyük yazılması gibi değişimlerin yapılması için de bazal gangliyonlara gerek vardır. Böylece, hareket kalıplarının boyutları ve zamanlaması kontrol edilir.

Beynin düşünme sürecinde başlayan ve kişinin yüzüne vuran bir saldırgana verdiği ani motor cevabın veya beklenmedik bir kucaklama gibi yeni durumlara karşı gösterilen ardışık cevabın planlanması gibi aktivitele-

rin genel sırasını hazırlayan serebral korteks-bazal gangliyonlar devresi diğer bir üst kontrol düzeyidir.

Bizi Harekete Geçiren Nedir?

Bizi, hareketsizlikten bir dizi hareketleri yapar duruma getiren nedir? Biz beynin motivasyon sistemlerini öğrenmenin başlangıcındayız. Beyin, ön ve yan talamusun altında yer alan daha eski bir çekirdeğe sahiptir. Bu çekirdek hipotalamus, amigdalalar, hipokampus, talamus ve hipotalamusun anteriyorunda yer alan septal bölge ve hatta serebral korteks ve talamusun eski bölgelerini içerir. Bunlar beynin birçok motor ve diğer işlevsel aktivitelerini motive etmek için birlikte görev yaparlar. Bu alanların hepsine birden beynin *limbik sistemi* denir. Bu sistem Bölüm 58'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Kaynaklar

Albin RL: Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. Curr Opin Neurol 16: 507, 2003.

Barnham KJ, Masters CL, Bush AI: Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nat Rev Drug Discov 3: 205, 2004.

Brooks VB, Thach WT: Cerebellar control of posture and movement. In: Handbook of Physiology, Sec. 1, Vol. II. Bethesda: American Physiological Society, 1981, p 877.

DeKosky ST, Marek K: Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. Science 302:830, 2003.

de Zeeuw CI, Strata P, Voogd J: The Cerebellum: From Structure to Control. Amsterdam: Elsevier, 1997.

Elble RJ: Origin of tremor. Lancet 355:1113, 2000.

Garwicz M, Ekerot C-F, Jorntell H: Organizational principles of cerebellar neuronal circuitry. News Physiol Sci 13:26, 1998.

Gibson AR, Horn KM, Pong M: Inhibitory control of olivary discharge. Ann N Y Acad Sci 978:219, 2002.

Goodale MA, Westwood DA: An evolving view of duplex vision: seperate but interacting cortical pathways for perception and action. Curr Opin Neurobiol 14:203, 2004.

Ito M: Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. Physiol Rev 81:1143, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Keifer J, Houk JC: Motor function of the cerebellorubrospinal system. Physiol Rev 74:509, 1994.

Li Jy, Plomann M, Brundin P: Huntington's disease: a synaptopathy? Trends Mol Med 9: 414, 2003.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, et al: The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. Neurology 62 (1 Suppl 1):S17, 2004.

Ohyama T, Medina JF, Nores WL, Mauk MD: Trying to understand the cerebellum well enough to build one. Ann N Y Acad Sci 978:425, 2002.

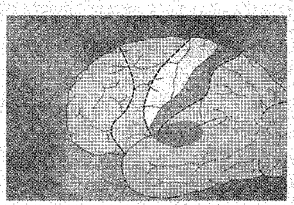
Olanow CW: The scientific basis for current treatment of Parkinson's disease. Annu Rev Med 55:41, 2004.

Samii A, Nutt JG, Ransom BR: Parkinson's disease. Lancet 363:1783, 2004.

Schweighofer N, Doya K, Kuroda S: Cerebellar aminergic neuromodulation: towards a functional understanting. Brain Res Brain Res Rev 44: 103, 2004.

Sethi KD: Tremor. Curr Opin Neurol 16:481, 2003.

Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek



Sinir sistemi yapıları içindeki en büyük bölüm olmasına karşın işlevlerine ilişkin en az bilgi sahibi olduğumuz oluşum, beyindir. Ancak beyin korteksinin çeşitli bölümlerindeki zedelenmelerin veya özgül uyarılmanın etkilerini bilmekteyiz. Bu bölümde önce, beyin korteksinin işlevine ilişkin bilinen gerçekler tartışılacak, daha sonra düşünce süreçleri, bellek, duysal bilginin analizi ve benzeri işlevlere ilişkin sinirsel mekanizmaların temel kuramları kısaca tanıtılacaktır.

Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi

Beyin korteksinin işlevsel bölümü, bu yapının kıvrım yüzeylerini örten ince bir nöronlar katmanıdır. Bu katman yalnızca 2 ile 5 milimetre kalınlığında ve yaklaşık çeyrek metrekare genişliğindedir. Tüm beyin korteksi 100 milyar nöron içerir.

Şekil 57-1, farklı nöron türlerinin üst üste katmanlar oluşturduğu beyin korteksinin tipik histolojik yapısını göstermektedir. Nöronların çoğu, (1) *granüler* (*stellat* veya yıldız biçimli), (2) *fuziform* (mekik biçimli) ve (3) *piramidal* tiptedir.

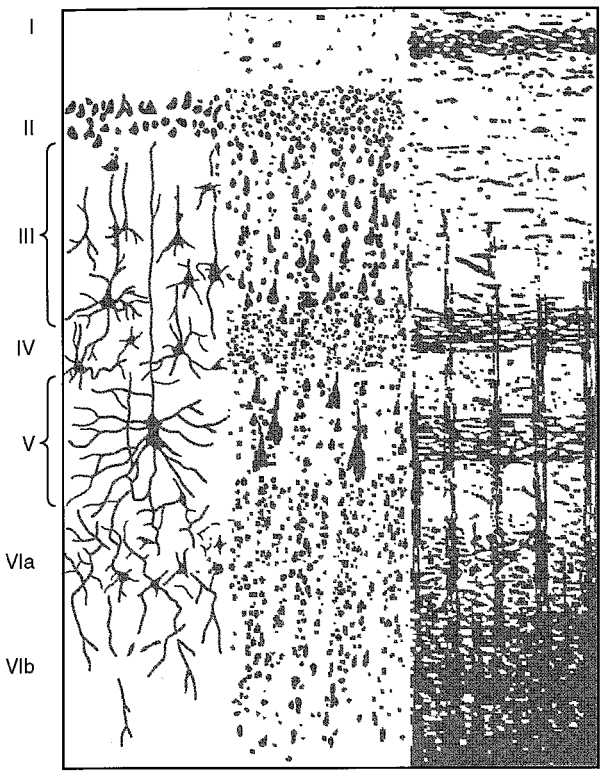
Granüler nöronlar, genelde, kısa aksonludur ve bu nedenle, beyin korteksi içindeki kısa uzaklıklarda sinirsel bilgi taşıma işlevi görürler. Bazıları, başlıca *glutamat* serbestleyenler uyarıcı özellikte, diğerleri de, başlıca *gama-aminobütirik asit (GABA)* serbestleyenler inhibitör özelliktedir. Beyin korteksinin duysal alanları ve duysal alanlar ile motor alanlar arasındaki asosiyasyon alanları, çok büyük yoğunluklarda granüler hücre içerirler, ve bu da, adı geçen alanlardan kaynaklanan giren bilginin, korteks içinde önemli derecede işlemlendiğini düşündürür.

Piramidal ve *fuziform* hücreler, korteksten hemen tüm diğer yapılara uzanan çıkış liflerinin kaynağını oluşturur. Piramidal hücreler, fuziform hücrelerden daha büyüktür ve çok sayıdadır. Piramidal nöronlar, hem omuriliğe uzanan uzun sinir liflerini, hem de beynin farklı oluşumları arasında uzanan beyin-korteksi-altı (subkortikal) lif demetlerini oluşturan aksonların doğduğu hücrelerdir.

Şekil 57-1'in sağ yanında, beyin korteksinin farklı katmanları içinde yer alan sinir liflerinin tipik düzeni görülmektedir. Korteksin bitişik alanları arasında uzanan *yatay lifler* kadar, farklı katmanlar arasında iletişim sağlayan, beynin, hatta sinir sisteminin farklı yapılarına kadar uzanan *dikey liflere* dikkat ediniz.

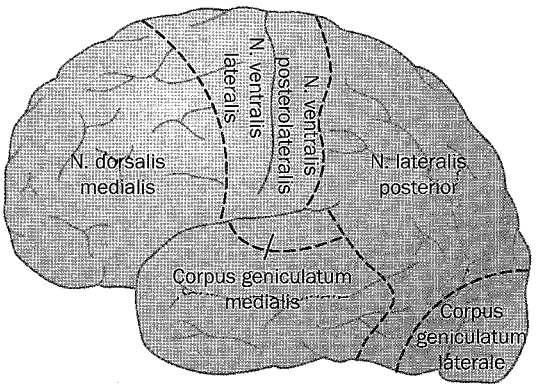
Beyin korteksinin özgül katmanlarının işlevleri, 47. ve 51. Bölümlerde tartışılmıştı. Bedenden beyine ulaşan duysal bilgilerin temel olarak, IV. katmanda sonlandığını yineleyelim. Temelde, beyinden çıkan sinyallerin en çok V. ve VI. katmandan doğduğunu, bunlardan beyin sapı ve omuriliğe uzanan uzun liflerin genelde V. katmandan ve talamusa giden yolların çok büyük bir bölümünün de, VI. katmandan kaynaklandığını anımsayalım. I., II. ve III. katmanlar ise temel olarak, özellikle II. ve III. katman nöronlarının yatay bağlantıları aracılığı ile korteks-içi (intra-cortical) asosiyasyon işlevlerini üstlenmiştir.

Beyin Korteksi ile Talamus ve Diğer Alt Merkezler Arasındaki Anatomik ve Fizyolojik İlişkiler. Beyin korteksinin tüm alanlarının, beynin derin yapıları ile çok yaygın iki yönlü giren-çıkan ve getirici-götürücü (aferent-eferent) bağlantıları vardır. Bunlardan



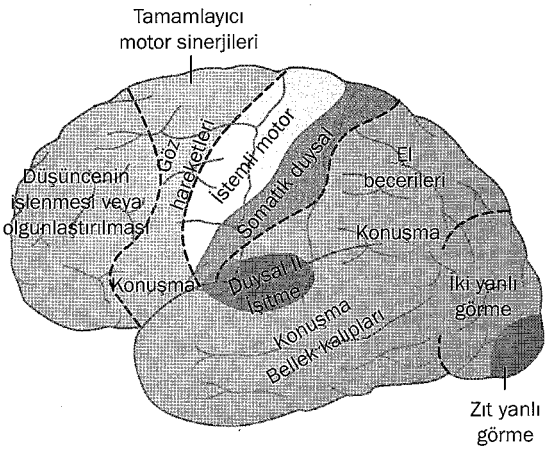
ŞEKİL 57-1

Beyin korteksinin yapısı, I, moleküler tabaka; II, dış granüler tabaka; III, piramidal hücre tabakası; IV, iç granüler tabaka; V, büyük piramidal hücre tabakası ve VI, fuziform veya poliform hücre tabakası. (Brodmann'dan alıntı ile Ranson ve Clark'tan; Anatomy of the Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1959.)



ŞEKİL 57-2

Talamusun özgül bölümleri ile bağlanan serebral korteks alanları.



ŞEKİL 57-3

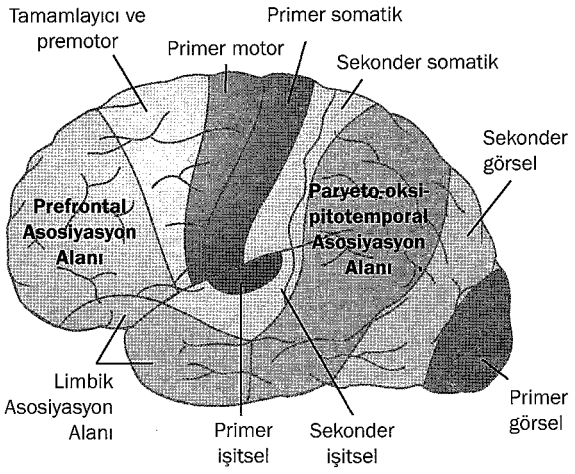
Nöroşirürjik girişimler sırasında korteksin elektriksel uyarısı ve kortikal bölgeleri zedelenmiş hastaların nörolojik muayenelerinden elde edilmiş insan serebral korteksi işlevsel alanları. (Penfield ve Rasmussen'den: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York, Hafner Co, 1968.)

özellikle talamus ile olan bağlantıları vurgulamak gerekir. Korteksin tek başına zedelendiği durumlara göre, talamus ile birlikte zedelendiği durumlardaki serebral işlev yitimleri çok daha ciddidir, çünkü hemen tüm kortikal etkinlikler için korteksin talamus tarafından uyarılması gerekmektedir.

Şekil 57-2, beyin korteksinin, talamusun özgül bölümleri ile bağlantılı alanlarını göstermektedir. Bu bağlantılar, talamustan kortekse ve korteksten aynı talamus bölgesine olmak üzere iki yönlü işler. Ayrıca, talamus ile bağlantıları kesildiğinde, buna uyan korteks alanına ilişkin işlevler hemen tümüyle yok olur. Bu işlevsel birliktelik nedeniyle ve gerek anatomik, gerekse fizyolojik bağlamda bir birim gibi düşünüldüğünden, bazan, talamus ve korteks birarada, *talamokortikal sistem* olarak anılır. Duysal reseptörler ve duysal organlardan büyük beyin kabuğuna uzanan yolaklar, koku duyusuna ilişkin bazıları dışında hemen tümüyle talamustan geçerler.

Beyin Korteksinin Özgül Alanlarının İşlevleri

Beyin cerrahı, nörolog ve nöropatologlar tarafından insanda yürütülen çalışmalar, beyin korteksinin farklı alanlarının ayrı işlevleri olduğunu göstermiştir. Şekil 57-3, Penfield ve Rasmussen'in, uyanık hastalardaki beyin korteksinin elektriksel uyarımı ile veya beyin korteksine ait bazı bölümlerin çıkarılması sonucunda, hastaların nörolojik değerlendirilmeleri ile saptamış oldukları işlevlere ilişkin bir haritadır. Elektriksel uyarım uygulanan hastalar, uyarılma ile düşünceler ortaya çıktığını ve bazen de hareketler yaptıklarını belirtmişlerdir. Arada bir de, kendiliklerinden bir ses çıkarmış, hatta bir sözcük söylemiş ve uyarılmanın başka bazı belirtilerini sergilemişlerdir.



ŞEKİL 57-4

Beyin korteksinin birincil ve ikincil motor ve duysal alanlarla birlikte ana asosiyasyon alanlarının yerleşimleri.

Farklı birçok kaynaktan derlenmiş geniş çapta bilgi ile, Şekil 57-4'te görüldüğü gibi daha genel bir harita oluşturulmuştur. Bu şekil, daha önceki bölümlerde tartışılmış olan somatik duyum, görme ve işitme ile ilgili ana primer (birincil) ve sekonder (ikincil) duysal alanların yanısıra, temel primer ve sekonder premotor ve suplemanter motor alanları da göstermektedir. Birincil motor alanların, belirli kas hareketlerini oluşturmak üzere özgül kaslarla bağlantıları bulunmaktadır. Birincil duysal alanlar, periferik duysal organlardan beyne iletilen görsel, işitsel veya somatik özgül duyuları saptar.

İkincil alanlar, birincil alanlardaki sinyallere anlam kazandırır. Örneğin, tamamlayıcı ve premotor alanlar, birincil motor alan ve bazal gangliyonlar (beyintabanı çekirdekleri) ile birlikte çalışarak motor etkinliğin "kalıpları"nı sağlar. Duysal bağlamda ise, birincil alanlara birkaç santimetre uzaklıkta yerleşik ikincil duysal alanlar, özgül duysal sinyallerin anlamlarını incelemeye başlar. Bu yorumlar, (1) elde tutulan bir şeyin biçim ve dokusunun; (2) renk, ışık şiddeti, çizgi ve açıların yönleri ve diğer görsel öğelerin ve (3) işitsel sinyallerin içinde yer alan ses tonlarının anlamları ve tonların dizilimi ile ilgili olabilir.

Asosiyasyon Alanları

Şekil 57-4, ayrıca, beyin korteksinde yer alıp da, birincil ve ikincil duysal ve motor alanların katı sınıflandırması içine sokulamayan birkaç büyük alanı daha göstermektedir. Çok sayıdaki subkortikal yapıdan olduğu kadar, hem motor hem de duysal birincil ve ikincil alanlardan eşzamanlı sinyaller alıp, analiz ettikleri için bu alanlara, *asosiyasyon alanları* denir. Ayrıca, bu alanların da kendi aralarında, (1) *paryeto-oksipitotemporal asosiyasyon, asosiyasyon alanı*, (2) *prefrontal asasiyasyon alanı* ve (3) *limbik asosiyasyon alanı* gibi bölümleri ve özelleşmiş alanları bulunmaktadır. Bu alanların işlevleri aşağıda açıklanmıştır:

Paryeto-oksipitotemporal Alan. Bu asosiyasyon alanı, önde somatik duysal korteks, arkada görsel korteks ve dışta da işitsel korteks ile sınırlanmış büyük paryetal ve oksipital korteks bölgelerinde yer alır. Tahmin edilebileceği gibi, bu alan çevresindeki tüm duysal alanlardan gelen sinyallerin üst düzeyde anlamlandırılarak çözülmesini ve yorumlanmasını sağlar. Şekil 57-5'te görüldüğü üzere, bu asosiyasyon alanının kendi içinde bile, uzmanlaşmış işlevsel alt alanlar bulunmaktadır.

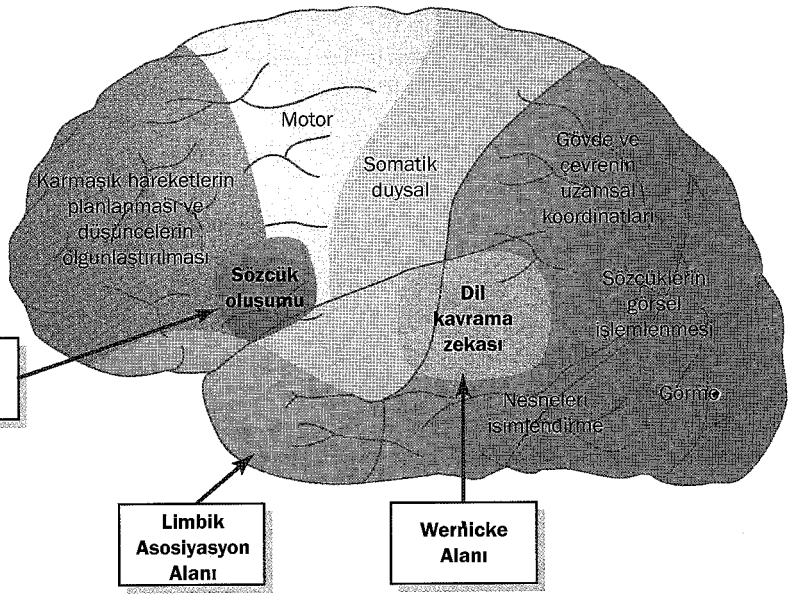
1. Bedenin Uzamsal (Spasyal) Koordinatlarının Çözümlemesi. *Arka paryetal kortekste başlayıp, üst oksipital kortekse uzanan bu alan, bedenin çevresine ilişkin olanların yanısıra, bedenin tüm bölümlerinin uzamsal koordinatlarının sürekli olarak incelenmesini, çözümlenmesini sağlar.* Bu alan, eşzamanlı olarak, arka oksipital korteksten görsel duysal bilgi ve ön paryetal korteksten de kesintisiz olarak bedensel-duysal bilgi alır. Tüm bu girdilerle, görsel, işitsel ve bedensel çevre koordinatlarını hesaplar.

2. Dil (Konuşma) Kavrama Alanı. *Wernicke alanı* olarak anılan konuşmayı (dili) kavramaya ilişkin ana alan, *temporal lobun üst girusunun arka bölümündeki primer işitsel kortekste* yer alır. İleride çok daha ayrıntılı olarak yeniden ele alınacak olan bu alan, tüm beyinde, yüksek zihinsel (entelektüel) süreçler bağlamındaki en önemli bölgedir çünkü bu işlevlerin hemen tümü konuşma (dil) üzerine kurulmuştur.

3. Dilin Görsel Ön İşlemleme Alanı (Okuma). Konuşma kavrama alanının arkasında ve temel olarak oksipital lob anterolateral bölgesinde yer alan bu görsel asosiyasyon, okunan sözcüklere ilişkin görsel bilginin Wernicke alanına aktarılmasını sağlar. Bu, *üst angüler girus alanı* da denilen bölge, görsel olarak algılanan sözcüklerin anlamlandırılabilmesi için mutlaka zorunludur. Eksikliğinde, kişi konuşmayı işiterek kusursuz olarak kavrasa da, okuyarak kavraması olanaksızdır.

4. Nesneleri İsimlendirme Alanı. *Ön oksipital lobun* ve *arka temporal lobun en dış bölümlerinde* yer alır. Nesnelerin fiziksel nitelikleri temel olarak görsel girdilerle öğrenilirken, isimler temel olarak işitsel girdilerle öğrenilir. İsimler, dilin hem işitsel, hem de görsel olarak kavranması için olmazsa olmaz niteliktedir (Bu yetiler, işitsel "isimler" alanının hemen üzerinde ve görsel sözcük işleme alanının önünde yerleşik olan *Wernicke alanının işlevlerindendir*).

Prefrontal Asosiyasyon Alanı. 56. Bölümde, prefrontal asosiyasyon alanının, hareketlerin karmaşık kalıplarını ve ardışıklığını tasarlamak üzere motor korteks ile



ŞEKİL 57-5

Serebral korteksteki özgül işlevsel alanların haritası. Özellikle tüm insanların %95'inde sol yarı kürede yer alan dil kavrama ve konuşmadan sorumlu Wernicke ve Broca alanları görülmektedir.

yakın ilişki içinde çalıştığını görmüştük. Bu işleve yardım için, bu alan, paryeto-oksipitotemporal asosiyasyon alanı ile prefrontal asosiyasyon alanını birleştiren çok büyük bir subkortikal demetten çok güçlü girdiler alır. Prefrontal korteks, bu demet aracılığı ile, özellikle etkin hareketleri tasarlamak için gerekli olan bedenin uzamsal analiz edilmemiş duysal bilgilerini alır. Prefrontal alandan motor kontrol sistemine giren uyarıların çoğu, planlama için, motor uyarıların ardışık ve paralel bileşenlerinin büyük bölümünü oluşturan bazal gangliyonlar-talamus geribildirim halkasının kaudat bölümünden geçer.

Prefrontal asosiyasyon alanı, aynı zamanda, zihindeki "düşünce" *süreçlerinin eyleme dönüştürülmesi* için de zorunludur. Bu, belki de, prefrontal korteksin motor etkinlikleri de tasarlayabilme yeteneklerinin sonucudur. Bu alan, beynin çok geniş ve yaygın bölgelerinden kaynaklanan motor ve motor dışı bilgileri de işleyebilme ve bunlara ilişkin düşünce üretebilme yeteneklerine de sahip gibi görünmektedir. Aslında, prefrontal asosiyasyon alanının, sıklıkla, *düşüncelerin geliştirilmesi* için önemli olduğu tanımlanmakta ve yeni düşünceleri, henüz beyne girerken birleştirmek için kullanılan kısa süreli bellek şekli olan "işletim belleği"nde biriktirdiği belirtilmektedir.

Broca Alanı. Frontal kortekste yer alan ve *Broca'nın alanı* olarak anılan özel bir alan, *sözcük oluşturmak için gerekli sinirsel devreyi* sağlar. Şekil 57-5'te gösterilen bu alanın bir bölümü, arka dış prefrontal kortekste, bir bölümü de premotor alanda yerleşiktir. Tek tek sözcüklerin, hatta kısa tümceciklerin tanımı için tasarımların ve motor kalıpların doğduğu ve eyleme konduğu yer burasıdır. İleride, bu bölümde daha ayrıntılı biçimde yeniden tartışılacağı gibi, bu alan, temporal asosiyasyon korteksinde bulunan Wernicke'nin dil kavrama merkezi ile çok yakın ilişki içinde çalışır.

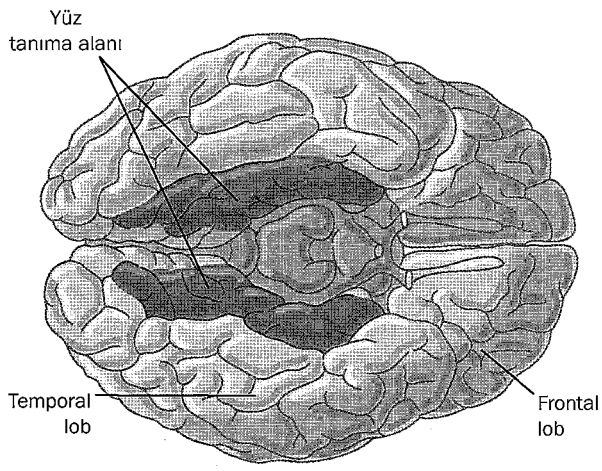
Dil öğrenme ile ilgili özellikle ilginç bir keşfe göre, kişi, önce bir dili öğrenir, daha sonra bir dil daha kazanırsa, birinciye ilişkin alandan ikincisi için bir yer ayrılmakta ve herbirine ilişkin ayrı ayrı alanlar, birbirine bitişik olarak oluşmaktadır. Oysa, iki dil de eşzamanlı öğrenilirse, bu iki dil, kortekste aynı alanı paylaşmaktadırlar.

Limbik Asosiyasyon Alanı. Şekil 57-4 ve Şekil 57-5'te görülen diğer asosiyasyon alanı da *limbik asosiyasyon alanı* olarak anılır. Bu alan, temporal lobun ön ucu, frontal lobun ventral bölümü ve herbir beyin yarıküresinin içe bakan yüzeylerinin derininde bulunan singülat girusta yer alır. Birincil olarak *davranış, duygular* ve *güdüler (motivasyon)* ile ilgilidir. Limbik korteks, 58. Bölümde öğreneceğimiz, çok daha geniş bir sistem olan ve beynin orta taban bölümlerinde bulunan karmaşık sinirsel yapıları da içeren limbik sistemin yalnızca bir bölümünü oluşturur. Limbik sistem, beynin diğer alanlarını etkinleştirmek için gerekli olan duygusal dürtüleri, hatta, öğrenme süreci için zorunlu olan güdüsel dürtüyü sağlar.

Yüz Tanıma Alanı

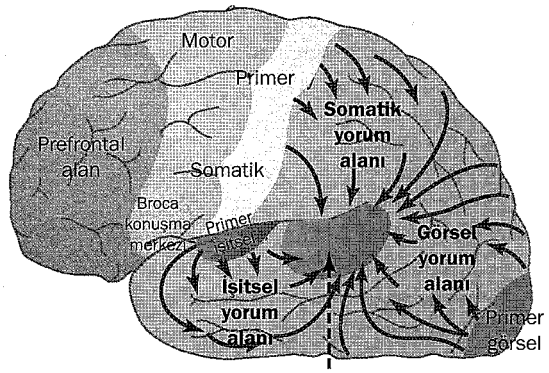
İlginç bir beyin anomalisi olan *prozofenozi*, yüzleri tanıma yeteneğinin kaybıdır. Bu durum, Şekil 57-6'da görüldüğü gibi, her iki oksipital lobun içe bakan alt bölümleri ile temporal lobların içe bakan ön yüzeyleri yaygın zedelenmeye uğramış kişilerde ortaya çıkar. Garip olan, bu yüz tanıma kaybına eşlik eden başka belli başlı beyin işlevi anomalisinin görülmemesidir.

Yalnızca yüz tanıma işlevi için beyin korteksinde böylesine geniş bir alan ayrılmış olması şaşırtıcı gelebilir. Ancak, günlük uğraşlarımızın çoğu, diğer kişilerle



ŞEKİL 57-6

Yüz tanıma alanları, beynin alt yüzeyinde, oksipital ve temporal lobların iç tarafındadır. (Geschwind'den: Sci. Am., 241: 180, 1979,© 1979 tüm hakları Scientific American, Innc.a aittir.)



ŞEKİL 57-7

Duygusal deneyimlerin yorumlandığı genel mekanizmayı oluşturan somatik işitsel ve görsel asosiyasyon alanların düzenlenmesi. Bunların tümü aynı zamanda temporal lobun arka-üst bölümünde yer alan *Wernicke alanına* da girdi sağlar. Frontal lobda yer alan prefontal alan ve *Broca konuşma alanına* da dikkat ediniz.

ilişkiyi gerektirdiğinden bu zihinsel işlevin önemi anlaşılabilir.

Yüz tanıma alanının oksipital bölümü görsel korteks ile sürer. Temporal bölümü ise, 58. Bölümde göreceğimiz üzere, duygular, beynin uyarılması ve kişinin çevresine karşı geliştirdiği davranışsal yanıtların denetimi ile yakından ilgili olan limbik sistem ile ilişkilidir.

Arka Üst Temporal Lobun Kavrayarak Yorumlama İşlevi – "Wernicke Alanı" (Genel Yorum Alanı)

Bedensel, görsel ve işitsel asosiyasyon alanları, hep birlikte, Şekil 57-7'de görüldüğü gibi, temporal, paryetal ve oksipital lobların da birleştiği temporal lobun arka üst bölgesinde buluşurlar. Farklı duysal yorum alanlarının bu buluşma ve ortak etki bölgesi, beynin baskın olan tarafında (sağ elini kullanan hemen herkeste beynin sol yarıküresinde) özellikle daha çok gelişmiştir. Bu bölge tek başına, zeka denilen en üst düzey beyin işlevlerinin kavrama süreçlerinde, korteksteki diğer tüm bölgelerden çok daha etkin rol oynar. Bu nedenle, bu bölge genel önemini düşündürmek üzere, *genel yorum alanı, gnostik alan, bilme alanı, üçüncül (tersiyer) asosiyasyon alanı* gibi farklı adlar verilmiştir. Bunlardan en iyi bilineni, bu alanın zihinsel süreçlerdeki özel önemini ilk kez betimlemiş olan anatomist Wernicke'yi onurlandırmak üzere verilmiş olan addır.

Wernicke alanının ağır derecede zedelendiği kişi çok iyi işitebilir, hatta değişik sözcükleri tanıyabilir, ancak, bu sözcükleri, bir düşünceyi tanımlayacak anlamlı bir düzene koyamaz. Benzer biçimde, kişi, yazıları okuyabilse de anlamını kavrayamaz.

Bilinci açık bir kişinin Wernicke alanına uygulanan elektriksel uyarım, nadiren çok karmaşık düşüncelerin doğmasına yol açar. Eğer, uyarıcı elektrot, ilgili talamus bağlantı alanlarına yaklaşacak kadar derine yerleştirilirse, bu etki daha sık ve belirgin olur. Bu deneyimsel düşünceler, çocukluk döneminden kalma görsel imgeler, özgül bir ezgiye ilişkin işitsel halüsinasyonlar, hatta belirli bir kişi tarafından söylenmiş sözler bile olabilir. Bu nedenle, Wernicke alanının etkinleştirilmesi ile, tek tek anılar başka yerlerde saklanıyor olsa bile, birden fazla duysal modaliteyi içeren karmaşık bellek kalıplarının canlandırıldığı düşünülmektedir. Bu kanı, Wernicke alanının duysal deneyimlerle ilgili farklı kalıpların karmaşık anlamlarının çözümlenmesi ve yorumlanması bağlamındaki önemi ile uygunluk içindedir.

Anguler Girus – Görsel Bilginin Yorumlanması. *Anguler girus*, arka paryetal lobun en alt bölümünde ve Wernicke alanının hemen arkasında yer alan ve arkadan da oksipital lobun görsel alanları ile birleşen bir bölgedir. Wernicke alanı sağlamken bu alan zedelenirse, kişi, işitsel deneyimleri her zamanki gibi yorumlayabilir, ancak görsel korteksten Wernicke alanına akan görsel deneyimler engellenmiştir. Bu nedenle kişi, sözcükleri görse, hatta bunların sözcükler olduğunu bilse bile, anlamlarını çözemez. Bu duruma *disleksi* veya *sözcük körlüğü* denir.

Wernicke alanının, beynin en üst düzey zihinsel işlevlerini işlemedeki en önemli alan olduğunu bir kez daha vurgulayalım. Erişkinde bu alanın yitirilmesi, genellikle bundan sonraki yaşamın bunama ile sürmesi anlamına gelir.

Baskın Yarıküre Kavramı

Konuşma ve motor denetim alanları işlevleri olduğu kadar Wernicke alanı ve angüler girusun genel çözümleme, yorumlama işlevleri de, bir beyin yarıküresinde, diğerine göre çok daha ileri derecede gelişmiştir. Bu yüzden, bu yarıküreye, *baskın yarıküre* denir. İnsanların yaklaşık yüzde 95'inde, sol yarıküre baskın taraftır.

Doğumda bile, yenidoğanların yarıdan fazlasında, ileride, Wernicke alanı olarak gelişecek olan beyin bölgesi, sol yarıkürede, sağdakinden yüzde 50 daha geniş bir yer kaplar. Bu yüzden, beynin sol yanının sağ yanı üzerinde baskın olmasını anlamak kolaydır. Ancak, erken çocukluk döneminde bir nedenle sol yan zedelenir veya cerrahi olarak çıkarılırsa, beynin karşı yanı baskın nitelikler geliştirir.

Bir yarıkürenin diğeri üzerinde baskınlık oluşturabilme yetisi aşağıdaki kuram ile açıklanmaktadır: "Zihin", dikkatini, belirli bir anda, başlıca tek bir temel düşünceye yöneltmektedir. Olasılıkla, sol arka temporal lob, doğumda genellikle sağdakine göre daha büyük olduğundan, sol yan normal olarak sağdakinden daha çok kullanılmaya başlar. Bu erken dönem itibariyle, kişinin dikkatini daha iyi gelişmiş olan yana yönlendirme eğilimi nedeniyle, erken davranan beyin yarıküresinde öğrenme oranı hızla artarken, daha az kullanılan karşı yanda öğrenme daha zayıf kalır. Böylece, sol yan sağ yana göre baskın olur.

İnsanların yüzde 95'inde, sol temporal lob ve anguler girus baskındır. Geriye kalan yüzde 5'inde ise, ya iki taraf da eşzamanlı olarak eşit düzeyde işlev görmek üzere gelişir, ya da daha az görüldüğü üzere, sağ taraf tam anlamıyla gelişerek baskın olur.

Daha ileride de tartışılacağı gibi, frontal ara lobun daha dış bölümünde yerleşik premotor konuşma alanı olan Broca alanı da, hemen her zaman beynin sol yanında baskındır. Bu konuşma alanı, larinks, solunum ve ağız kaslarının eşzamanlı olarak uyarılması yolu ile sözcüklerin oluşturulmasını sağlar.

Ellerin denetiminden sorumlu motor alanlar da , 10 kişiden 9'unda beynin sol yanında yer alır ve bu nedenle de insanların çoğunluğu sağ elini kullanır.

Motor alanların çoğunda olduğu gibi temporal lob ve angüler girusun çözümleme, yorumlama alanları yalnızca sol yarıkürede daha iyi gelişmiş olmasına karşın bu alanlar, her iki yarıküreden duysal bilgi alır ve her iki yarıkürede de motor etkinlikleri denetleyebilir. Bu amaçla, iki yarıküre arasındaki iletişim için temel olarak *korpus kallozum* yolakları kullanılır. Bu birimsel çapraz etkileşim düzenlemesi, beynin iki yanı arasındaki çelişkiyi önler. Eğer bu düzenleme olmasaydı, gerek düşünceler gerekse motor yanıtlarda karmaşa yaşanırdı.

Dilin Wernicke Alanı İşlevi ve Zihinsel İşlevlerdeki Rolü

Duysal deneyimlerimizin önemli bir bölümü, beyindeki bellek alanlarına depolanmadan ve diğer zihin ilişkili amaçlar için işlenmeden önce, dildeki eşdeğer karşılıklarına dönüştürülür. Örneğin, bir kitap okuduğumuzda, belleğimizde basılı sözcüklerin görsel imgelerini değil, sözcüklerin kendisini veya dildeki anlamlarını ve uyandırdıkları düşünceleri saklarız.

Baskın yarıkürenin, dilin çözümlenmesi ve yorumlanmasını sağlayan duysal bölümü Wernicke alanıdır ve burası, temporal lobun hem birincil, hem de ikincil işitme alanları ile yakın ilişkilidir. Bu yakın ilişkinin nedeni, olasılıkla, dil (konuşma) ile ilk tanışmanın işitme yolu ile olmasıdır. Daha sonraları, okuma aracılı görsel dil kavrama gelişir ve yazılı sözcüklerle iletilen görsel bilgi, olasılıkla, bir görsel asosiyasyon alanı olan anguler girusa ve oradan da baskın temporal lobda zaten gelişmiş olan Wernicke dil yorumlama alanına geçer.

Baskın Olmayan Yarıküredeki Paryeto-oksipitotemporal Korteks İşlevleri

Erişkinde, baskın yarıküre Wernicke alanı zedelendiğinde, kişi, okuma, matematiksel işlem yapma, hatta mantık sorunlarını düşünme gibi dil ve sözel simge ilişkili tüm zihinsel işlevlerini yitirir. Aralarında bazılarının işlevi için karşı yarıkürenin temporal lob ve anguler girusunun kullanıldığı birçok diğer yorumlama yetisi ise korunmuştur.

Baskın olmayan yarıküre hasarı bulunan hastalarda yürütülen psikolojik çalışmalar, bu yarıkürenin, müzik, sözel olmayan görsel deneyimler (özellikle görsel kalıplar), kişi ile çevresindekiler arasındaki uzamsal ilişkiler, beden dilinin önemi, insan seslerinin tonlaması ve olasılıkla, el, kol, ayak ve bacakların kullanıldığı bedensel deneyimlerin anlaşılması ve yorumlanması bağlamında özellikle önemli olduğunu düşündürmektedir. Sonuçta, baskın yarıküre dediğimizde genellikle dil yetilerine dayalı zihinsel işlevleri kastederken, sözde baskın olmayan yarıkürenin de diğer bazı zihinsel işlevler için baskın olduğunu bilmekteyiz.

Prefrontal Asosiyasyon Alanlarının Yüksek Zihinsel İşlevleri

Yıllardan beri, prefrontal korteks, insandaki "gelişmiş zekanın" yeri olarak düşünülmüştü. Bunun temel nedeni, insan prefrontal alanlarının, maymunlardakine göre çok daha belirgin olması ve bu özelliğin, bu iki türün beyinleri arasındaki en önemli farkı oluşturmasıdır. An-

cak, yine de, prefrontal alanların, yüksek zihinsel işlevler bağlamında, diğer beyin bölümlerinden daha önemli olduğunu göstermeye yönelik çabalar başarısız kalmıştır. Kuşkusuz, baskın yarıkürede arka üst temporal lobdaki dili kavrama alanları (Wernicke alanı) ile buna bitişik anguler girus bölgesinin zedelenmesi, prefrontal korteksin zedelenmesine göre zihne, çok daha ağır derecede zarar vermektedir. Ancak, daha az tanımlanabilir olsalar bile, prefrontal alanların da kendilerine özgü ve oldukça önemli zihinsel işlevleri bulunmaktadır. Bu işlevleri anlatmak için en iyi yol, bu alanlar işlev-dışı kaldıklarında, hastada nelerle karşılaşabileceğini gözden geçirmektir.

Bir kaç on yıl önce, henüz psikiyatrik hastalıkların tedavisi için modern ilaçlar kullanılmazken, bazı psikotik depresyon hastalarının, *prefrontal lobotomi* adı verilen ve beynin prefrontal alanları ile diğer bölümlerini cerrahi olarak ayıran bir girişimden önemli derecede yararlandıkları görülmüştür. Bu girişim, kafatasının dış frontal bölgesinde iki yandan açılmış olan deliklere sivri uçlu olmayan ince bir bistüri ile girilip, prefrontal lobların arka kenarlarından yukarıdan aşağıya kesi oluşturmak yolu ile gerçekleştirilmekteydi. Daha sonra bu hastalardaki araştırmalar aşağıdaki zihinsel değişiklikleri ortaya koydu:

1. Hastalar, karmaşık sorunları çözme yeteneklerini yitirdiler.
2. Karmaşık hedeflere ulaşmak üzere, sıralı olarak ödevleri birarada yerine getiremez oldular.
3. Aynı anda bir kaç işi bir arada yapmayı öğrenemez oldular.
4. Saldırganlık düzeyleri, bazan çok belirgin olmak üzere düştü ve genelde hırs ve güdülerini yitirdiler.
5. Olaylar karşısındaki toplumsal tepkileri, sıklıkla uygunsuzdu; ahlaksal değerlerini yitirdiler; özellikle, cinsellik, işeme ve dışkılama ile ilgili çekinme düşünceleri yok oldu.
6. Hastalar hala konuşabiliyor ve konuşulanları anlayabiliyorlardı, ancak, düşünce dizinleri oluşturamıyor veya sürdüremiyorlardı. Duygu durumları, sevecenlik, kibarlık ile öfke, şiddet ve coşku ile çıldırmışlık arasında hızla değişebiliyordu.
7. Hastalar, yaşamları boyunca alışık oldukları motor işlev kalıplarının pek çoğunu hala becerseler bile, bunları amaçsız olarak sergiliyorlardı.

Bu bilgiler ışığında, prefrontal asosiyasyon alanlarının işlevlerine ilişkin anlayışımızı, aşağıdaki gibi toparlayabiliriz.

Azalmış Saldırganlık ve Uygunsuz Toplumsal Tepkiler. Bu iki özellik, olasılıkla, beynin alt yüzündeki frontal lobun ön bölümlerinin yitimi ile oluşmaktadır. Daha önce açıklandığı ve Şekil 57-4 ve Şekil 57-5'te görüldüğü gibi bu alan, prefrontal asosiyasyon korteksi değil, limbik asosiyasyon korteksinin bir bölümüdür. Bölüm 58'de ayrıntılı olarak tartışılacağı üzere, bu limbik alan davranışın denetimine yardımcıdır.

Amaca Yönelme veya Ardışık Düşünceyi Sürdürememe. Bu bölümde daha önce, prefrontal asosiyasyon alanlarının, beynin çok yaygın alanlarından bilgi alabileceğini ve bu bilgileri belirli hedeflere ulaşmak için daha derin düşünce kalıpları oluşturmak üzere kullanabileceğini öğrenmiştik. Bu hedefler motor eylemlere yönelik ise bunun için kullanılır. Motor eylemlere yönelik değilse, bu düşünce süreçleri zihinsel analiz için kullanılırlar.

Prefrontal korteksi çıkarılmış veya zedelenmiş olan insanlar düşünebilse bile, ancak bir kaç saniye veya en çok bir dakika boyunca, mantıksal sıralı bir düşünce akışını becerebilir ve sergileyebilirler. Böylesi durumdaki sonuçlardan biri de, *bu kişilerin asıl düşünce konularından kolayca çeldirilebilmeleridir*. Oysa, prefrontal korteksi işlevsel olan kişiler, çeldiricilere aldırmaksızın düşünce hedeflerini tamamlamak üzere kendilerini yönlendirebilirler.

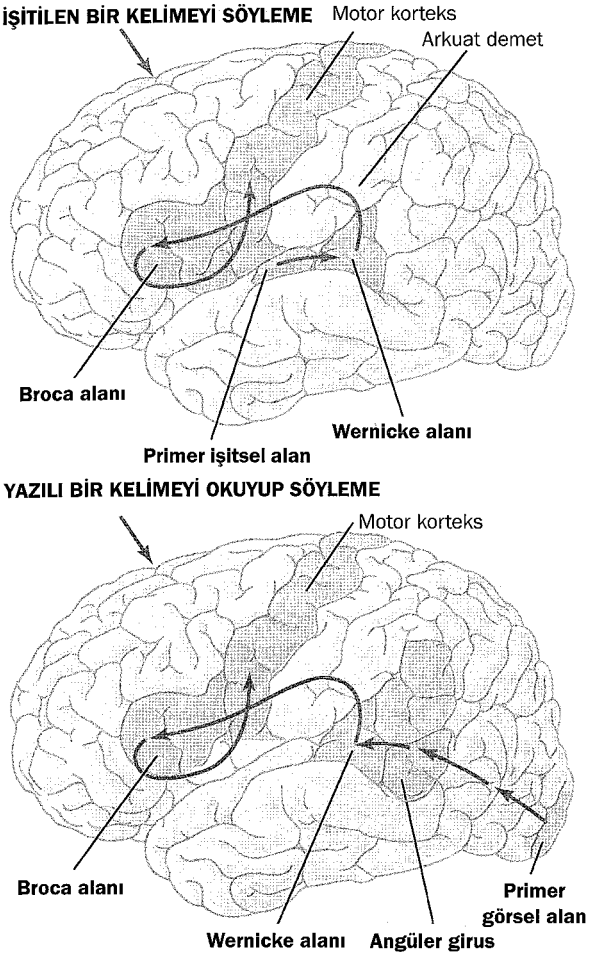
Düşüncelerin Geliştirilmesi, İleriyi Görme ve Yüksek Zihinsel Süreçlerin Prefrontal Alanlar Tarafından Gerçekleştirilmesi– "İşletim Belleği" Kavramı. Psikolog ve nörologlar tarafından prefrontal alanlarla ilişkilendirilen bir başka işlev de düşüncelerin *geliştirilmesidir*. Yalın anlatımla bu, çoğul kaynaktan derlenen bilgilerin derinlik ve soyutluklarının geliştirilmesidir. Prefrontal lobları çıkarılmış göreceli olarak daha aşağı türden hayvanlardaki psikolojik testler, bu hayvanların, çok kolayca çeldirilebildikleri ve olasılıkla, bellekte depolamaya olanak tanıyacak kadar bir süre bile dikkatlerini toplayamadıkları için, ardısıra sunulan duysal bilgileri, geçici bellek bağlamında bile izleyemediklerini ortaya koymuştur.

Prefrontal alanların, eşzamanda karşılaşılan farklı nitelik ve nicelikteki bilgileri izleyebilme ve bu bilgileri, gereğinde, onları izleyecek olan düşüncelerle bütünleştirmek üzere anında çekip, kullanabilme yeteneğine, beynin "işletim belleği" denir. Bu işlevsel özellik, beynin, yüksek zihinsel etkinlikler olarak tanımladığımız işlevlerini açıklamaktadır. Aslında, araştırmalar, prefrontal alanların, değişik tipte geçici bellek depolamak üzere, her bir tipe özel, farklı bölümlere ayrıldığını göstermiştir. Örneğin, bir alan nesnelerin biçim ve şekline, bir alan bedenin bir bölümüne ve bir başka alan da hareketlere ilişkin geçici bellek bilgilerini saklamak üzere uzmanlaşmıştır.

İşletim belleğinin tüm bu geçici bilgi parçacıklarını birleştirmek yolu ile biz, (1) ileriyi görme, (2) geleceği tasarlayabilme, (3) gelen duysal sinyal karşısındaki ilk tepkiyi geciktirerek, bu sinyalleri en doğru tepkiyi düzenleyecek biçimde değerlendirecek zamanı kazanma, (4) motor eylemlerin sonucunu öngörebilme, (5) karmaşık matematik, etik, hukuksal, ahlaksal, vicdansal veya felsefi sorunları çözme, (6) tüm bilgi yollarını bağıntılandırarak, çok seyrek görülen bir hastalığı teşhis etme ve (7) etkinliklerimizin ahlaksal kurallar ile uygunluğunu denetleme yeteneklerine sahip oluruz.

Beynin İletişimdeki İşlevi – Konuşmanın Girdileri ve Çıktıları

İnsanlarla daha aşağı hayvanlar arasındaki en önemli farklardan biri, insanların birbiri ile iletişim kurabilme-



ŞEKİL 57-8

İşitilen bir kelimeyi algılamak ve sonra aynı kelimeyi söylemek için beyinde kullanılan yollar (*üstte*) ve yazılı bir kelimenin okunarak algılanıp söylenmesinde kullanılan yollar (*altta*). (Geschwind: Sci. Am., 241:180, 1979 Scientific American Inc'den alınmıştır. Tüm hakları saklıdır.)

sidir. Dahası, nörolojik testler, kişinin diğerleri ile iletişim kurabilme becerisini ölçüp değerlendirebildiğinden, iletişim ile ilişkili duysal ve motor sistemlere ilişkin bildiklerimiz, diğer tüm beyin korteksi bölümü işlevlerine ilişkin olanlardan daha çoktur. Şekil 57-8'deki sinirsel yolakların anatomik haritasının da yardımı ile korteksin iletişimdeki işlevini gözden geçireceğiz. Buradan yola çıkarak, duysal çözümlemenin ve motor denetiminin ilkelerinin iletişime nasıl etkide bulunduğu kolayca anlaşılabilir.

İletişimin iki yönü vardır: Birincisi, kulaklar ve gözlerle ilgili *duysal yönü* veya konuşma girdileri; ikincisi, vokalizasyon ve denetimi ile ilgili *motor yönü* veya konuşma çıktıları.

İletişimin Duysal Yönü. Bu bölümde daha önce, korteksin işitsel veya görsel asosiyasyon alanlarına ilişkin bölümlerinin zedelenmesi sonucunda, söylenmiş olan veya yazılı sözcükleri anlama güçlükleri oluşacağını belirtmiştik. Bu yeti yitimlerine, sırası ile *işitsel afazi* ve *görsel reseptif afazi* veya daha yaygın deyişle, *sözcük sağırlığı* ve *sözcük körlüğü* (ya da *disleksi*) denir.

Wernicke Afazisi ve Tam Afazi. Bazı kişiler, söylenmiş ve yazılı sözcükleri anlasalar bile tanımlanan düşünceyi çözümleyemez, anlamlandıramaz ve yorumlayamazlar. Bu durum en sık, *baskın yarıküredeki, arka üst temporal girusta yer alan Wernicke alanının* zedelenmesi sonucu görülür. Bu nedenle, bu tip konuşma bozukluğuna *Wernicke afazisi* denir.

Wernicke alanındaki lezyon, (1) geriye, anguler girus bölgesine, (2) aşağıya, temporal lobun alt bölümlerine ve (3) yukarıya, Sylvius yarığına doğru yayılmışsa, kişinin, dil anlama ve iletişim bağlamında tümüyle bunadığı düşünülür ve bu duruma, *tam (global) afazi* adı verilir.

İletişimin Motor Yönü. Konuşma süreci, iki temel zihinsel işlem evresi içerir: (1) Zihinde, belirtilecek düşüncelerin oluşturulması ve kullanılacak sözcüklerin seçimi ve (2) ses oluşturmanın motor yönetimi ile asıl ses oluşturma eylemi.

Düşüncelerin oluşturulması ile sözcük seçiminin çoğu, beynin duysal asosiyasyon alanlarının işlevidir. Yine, üst temporal girusun arka bölümündeki Wernicke alanı, bu yetenek için en önemli bölgedir. Bu yüzden, Wernicke afazili veya tam afazili bir kişi, iletişimde yer alacak düşünceleri oluşturamaz. Eğer, zedelenme daha hafifse, düşünceleri oluştursa bile, bunları belirtmek için gerekli olan sözcükleri uygun biçimde birleştirmeyi ve sıralamayı beceremez. Kişi bazen, sözcükleri akıcı biçimde söyleyebilse bile bunlar bir anlam oluşturamaz.

Broca Alanının Yitimi Motor Afaziye Neden Olur. Bazen kişi söylemek istediklerine karar verebilir, ancak vokal sistemler, niyetlendiği sözcükleri değil de, yalnızca bazı sesleri oluşturup, çıkarabilir. *Broca afazisi* denilen bu durum, Şekil 57-5 ve Şekil 57-8'de görüldüğü üzere, insanların yüzde 95'inde, beyin korteksinin, *sol yarıküre prefrontal* ve *premotor yüz bölgelerinde yerleşik Broca konuşma alanının* zedelenmesi sonucu ortaya çıkar. Yani, larinks, dudaklar, ağız, solunum sistemi ve konuşmanın diğer yardımcı kaslarının yönetimi için edinilmiş olan ustalıklı motor kalıpların doğduğu alan burasıdır.

Artikülasyon. Son olarak, konuşmanın tamamlayıcı öğesi olarak da artikülasyon eylemi vardır. Artikülasyon, ağız, dil, larinks, ses telleri ve diğer konuşma cihazlarının kas hareketlerinin sorumlu olduğu birbirini izleyen seslerin tonlaması, zamanlaması ve hızlı yoğunluk dalgalanmaları anlamına gelir. Bu kasları, motor korteksin yüz ve larinkse ilişkin bölümleri yönetir. Beyincik, bazal gangliyonlar ve duysal korteks hep birlikte, kas kasılmasının şiddet ve sırasını düzenlemeye yardım eder Bölüm 55 ve 56'da betimlenmiş olan bazal gangliyon ve beyincik kaynaklı geribildirimlerin burada çok önemli rolü vardır. Bu bölgelerden herhangi birinin zedelenmesi sonucunda, düzgün konuşma tümden veya göreceli olarak bozulur.

Özet. Şekil 57-8 iletişimin temel yolaklarını göstermektedir. Şeklin üst yarısında, işitme ve konuşma ile ilgili

yolaklar görülmektedir. Olayların sırası: (1) Birincil işitsel alanda, sözcükleri şifreleyen ses sinyallerinin karşılanması, (2) sözcüklerin Wernicke alanında yorumlanması, (3) belirtilecek düşünce ve söylenecek sözcüklerin yine Wernicke alanında belirlenmesi, (4) sinyallerin Wernicke alanından Broca alanına, *arkuat demet* tarafından iletilmesi, (5) Broca alanındaki sözcük oluşturmayı denetleyen becerisel motor programların etkinleştirilmesi ve (6) konuşma kaslarını yönetmek üzere uygun sinyallerin ilgili motor kortekse iletilmesi.

Şeklin alt yarısında, okuma ve buna karşılık olarak konuşma süreçlerindeki benzer veya farklı karşılaştırılabilir aşamalar görülmektedir. Burada, sözcükler için ilk karşılama alanı, birincil işitsel alan değil, birincil görsel alandır. Daha sonra bilgi, *anguler girus bölgesinde*, yorumlamanın erken evresindeki işlemlerine uğramakta ve sonuçta Wernicke alanında tam anlamı ile tanınmaktadır. Buradan sonraki etkinlik akışı, söylenmiş olan söze yanıt süreci ile tümüyle aynı aşamaları izlemektedir.

Korpus Kallozumun ve Ön Komisürün, Düşünce, Anı, Öğrenme ve Diğer Bilgileri İki Beyin Yarıküresi Arasında İletme İşlevi

Korpus kallozumun lifleri, iki beyin yarıküresinin kortekslerinin karşılıklı alanlarının birçoğu arasında, temporal lobların ön bölümleri hariç, önemli derecede iki yönlü bağlantı sağlar. Temporal lob bölümlerinde ve özellikle amigdalada, *ön komisürden* geçen lifler iki yönlü bağlantıyı sağlar.

Korpus kallozumdaki lif sayısının çok büyük olması, baştan beri, bu hacimli oluşumun iki büyük beyin yarıküresinin etkinliklerini bağıntılandırma gibi çok önemli bir işlev üstlendiğini düşündürmüştür. Ancak, laboratuvar hayvanlarında korpus kallozumun deneysel olarak zedelendiği durumlarda, beyin işlevlerindeki aksamaları saptamak önceleri güç olmuştur. Bu yüzden korpus kallozumun işlevi uzun bir süre gizemini korumuştur.

Uygun biçimde tasarlanmış psikolojik çalışmalar, korpus kallozum ve ön komisürün çok önemli işlevleri olduğunu günümüzde göstermiştir. Bu işlevler, en iyi, bu deneylerden birinin anlatılması ile anlaşılabilir: Bir maymunda, korpus kallozum ve optik kiyazma uzunlamasına kesilerek ayrılmış; böylece, her bir gözden gelen sinyallerin yalnızca o göz yanındaki beyin yarıküresine gitmesi sağlanmıştır. Maymunun, sol gözü kapatılmış ve yalnızca sağ gözünü kullanarak bazı şeyleri tanıması öğretilmiştir. Daha sonra sağ gözü kapatılmış ve bildiği şeyleri tanıyıp, tanımadığı sınanmıştır. Maymunun sol gözü ile *tanıyamadığı* görülmüştür. Ancak, aynı deney, bu kez yalnızca optik kiyazmayı ayırıp, korpus kallozumu sağlam bırakarak yinelendiğinde, hiç yanılmaksızın, beynin, bir yarıküresindeki tanımanın, karşı yarıkürede de tanımayı oluşturduğu görülmüştür.

Yani, korpus kallozum ve ön komisürün işlevlerinden birisi, bir yarıkürenin korteksinde depolanmış olan bilgiyi, karşı yarıküredeki ilgili korteks alanlarının da kullanımına sunmaktır. İki yarıküre arasındaki bu işbirliğine ilişkin önemli örnekler aşağıda belirtilmiştir:

1. Korpus kallozumun kesilmesi, baskın taraftaki Wernicke alanındaki bilginin karşı taraf motor korteksine geçmesini engellemiştir. Bu nedenle, sol yandaki Wernicke alanı zihinsel işlevleri, sağ motor korteksi üzerindeki denetimini yitirmiş, sol kol ve el, bilinçsiz olarak hareket edebilmelerine karşın istemli etkinlik gösteremez duruma gelmiştir.
2. Korpus kallozumun kesilmesi, sağ yarıküredeki bedensel ve görsel bilginin, soldaki baskın yarıküre Wernicke alanına geçmesini engellemiştir. Bu nedenle, bedenin sol yanından gelen duysal bilgi, beynin genel yorumlama alanına ulaşamadığından, bu bilgiler, karar verme süreçlerinde kullanılamaz duruma gelmiştir.
3. Korpus kallozumları tümüyle ayrılmış olan kişilerin beyni adeta birbirinden tümüyle bağımsız iki ayrı bilinçli bölüm olarak çalışır. Örneğin, böyle bir ergenin yalnızca sol beyni, hem yazılı hem de sözlü sözcükleri anlayabilmektedir, çünkü sol beyin baskın yarıküredir. Tersine, beynin sağ yanı yazılı sözcüğü anlayabilmekte ama sözlü olanı anlayamamaktadır. Dahası, sağ korteks, yazılı sözcüğe karşı bir motor yanıt işlevini tetikleyebilmekte; ancak, sol korteks bu eyleme anlam bile verememektedir.

Beynin sağ yanında bir duygusal yanıt uyarıldığında ise oldukça farklı bir etki ortaya çıkmaktadır: Bu durumda, beynin sol yanında da bilinçaltı bir duygusal yanıt oluşmuştur. Kuşkusuz, bunun nedeni, beynin her iki yanında da duygularla ilgili ön temporal korteks ve komşu bölümleri bağlayan ön komisürün sağlam olmasıdır. Örneğin, bu ergen erkeğin, sağ beyin yanı ile görmesi için yazılmış olan "öp" komutuna karşı, hemen ve şiddetli bir tepki ile "hayır, asla!"dediği saptanmıştır. Bu yanıt, konuşma için zorunlu olan sol yarıküredeki Wernicke alanı ve motor alanların işlevlerini gerektirmiştir. Ancak, bu kişiye, niçin "hayır, asla!" diye tepki verdiği sorulduğunda, açıklama getirememiştir. Yani, beynin iki yarısı, bilinç durumu, bellek depolama, iletişim ve motor etkinliklerin yönetim ve denetimi bağlamında birbirinden bağımsız yetilere sahiptir. Korpus kallozum, iki yanın, yüzeysel bilinçaltı düzeyinde işbirliği içinde işleyebilmesini ve ön komisür de, beynin iki yanından doğan duygusal yanıtların birleştirilmesi için çok önemli katkıları sağlar.

Düşünceler, Bilinç ve Bellek

Bilinç, düşünceler, bellek ve öğrenmeyi tartışırken en büyük sorunumuz, düşünceye ilişkin sinirsel mekanizmaları bilmememiz ve belleğin mekanizmalarına ilişkin de çok sınırlı bilgimiz olmasıdır. Beyin korteksinin geniş çapta zedelendiği durumlarda bile, kişi düşünebilmekte, ancak düşüncelerinin *derinliği* ile çevresine ilişkin *farkındalığı* azalmaktadır.

Her düşünce, kesinlikle, beyin kabuğunun birçok bölümünü, talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki retiküler formasyonun eşzamanlı sinyallerini gerektirir. Bazı kaba düşünceler, olasılıkla yalnızca sinir sisteminin aşağı merkezlerine dayalı olabilir. Ağrı düşüncesi buna iyi bir örnek olabilir, çünkü insan beyin korteksinin elektriksel uyarımı yalnız çok hafif bir ağrıya yol açarken, hipotalamusun bazı bölümleri, amigdala ve mezensefalonun uyarılması çok şiddetli ağrıya neden olur. Tersine, beyin korteksindeki çok geniş bir alanın etkinliğini gerektiren düşünceler ise görme ile ilişkilidir; görsel korteksin yitirilmesi, görsel biçim ve renk algısını tümüyle olanaksız kılar.

Sinirsel etkinlik bağlamında, düşünceyi şöyle tanımlayabiliriz: Bir düşünce, sinir sistemindeki pek çok bölümün aynı anda uyarılma "kalıbı"nın sonucudur. Bu bölümler arasında, olasılıkla, en önemli derecede ilgili olanlar, beyin korteksi, talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki retiküler formasyonun üst bölümüdür. Bu tanıma, düşüncelerin *bütüncül kuramı* denir. Limbik sistem, talamus ve retiküler formasyonun; haz, hoşnutsuzluk, ağrı ve huzur gibi düşüncenin genel doğasını belirleyen nitelemeleri kazandırdığı, duyuların kaba modaliteleri, bedenin kaba konumlaması ve diğer genel özellikleri oluşturduğu düşünülür. Oysa, beyin korteksinin özgül alanlarının uyarılması, düşüncenin belirli ve farklı niteliklerini belirler. Bunlar, (1) bedenin yüzeyindeki duyumların ve görme alanındaki nesnelerin konumları, (2) ipeğin dokusunun duyumu, (3) beton bir duvarın dikdörtgen şeklinin görsel olarak tanınması, (4) belirli bir anda, bir kişinin farkındalığına katılan diğer özel nitelik ve özellikler. *Bilinç*, belki de, çevremizin veya birbirini izleyen düşüncelerimizin sürekli farkında olma durumu olarak betimlenebilir.

Bellek – Sinaptik Kolaylaştırma ve Sinaptik inhibisyonun Rolleri

Fizyolojik olarak, anılar beyinde, önceki sinirsel etkinliğin sonucu olan nöronlar arası sinaptik iletimin temel duyarlılığının değiştirilmesi yolu ile depolanır. Yeni veya kolaylaştırılmış yolaklara *bellek izleri* denir. Bu izler önemlidir çünkü, bunlar bir kez oluşturulduğunda, düşünen zihin tarafından seçici biçimde etkinleştirilerek, anıların yeniden canlanması sağlanır.

Aşağı hayvanlardaki deneyler, bellek izlerinin, sinir sisteminin hemen her düzeyinde oluşabildiğini göstermiştir. Omurilik refleksleri bile, yineleyen omurilik etkinliği sonucunda, az da olsa değişebilmekte ve bu değişimler bellek sürecinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Uzun süreli saklanan anılar da, beynin aşağı merkezlerindeki sinaptik iletim değişikliklerinin sonucu olarak oluşmaktadır. Ancak, zihinsel süreçler ile ilişkilendirdiğimiz anıların çoğunluğu, beyin korteksindeki bellek izlerine dayanmaktadır.

Olumlu ve Olumsuz Bellek – Sinaptik İletimin "Duyarlılaşması" ("Sensitizasyon") ve "Kanıksama" ("Habitüasyon"). Sıklıkla, anıları, önceki düşünce ve deneyimlerin *olumlu* biçimde yeniden yaşanması olarak düşünsek de, olasılıkla, anılarımızın daha büyük bölümü, olumlu değil, *olumsuz* niteliktedir. Çünkü, beynimiz, tüm duyularımızla gelen duysal bilgi bombardımanı altındadır. Eğer, tüm bu bilgileri anımsamaya kalksa, beyin kapasitemiz birkaç dakikada dolar taşardı. Ne iyi ki, beynimizin anlam, önem ve bazan da süreklilik göstermeyen bilgiyi yadsımayı öğrenmek gibi bir yeteneği bulunmaktadır. Bu durum, bu tür bilgilerle ilgili sinaptik yolakların inhibisyonunun sonucudur ve *kanıksama (alışma/habitüasyon)* olarak anılır. Bu anılar, *olumsuz* belleğe bir örnektir.

Tersine, gelen bilgi ile ağrı veya haz gibi önemli bir sonuç doğuyorsa, beyin farklı bir otomatik yetenekle, bu bilgiyi bellek izi olarak güçlendirir ve depolar. Bu, *olumlu* bellektir, sinaptik yolakların *kolaylaştırılmasının* sonucudur ve bu sürece de *belleğin duyarlılaştırılması* (sensitizasyon) denir. Daha ileride, beyin tabanındaki limbik bölgelerin bazı özel alanlarının, bilginin önemini tarttığını ve düşüncenin, ya duyarlılaşmış bellek izi olarak depolanması ya da baskılanması konusunda bilinçaltı bir karar oluşturduğunu öğreneceğiz.

Belleğin Sınıflandırılması. Bazı anıların yalnızca bir kaç saniye zihinde kalırken, bazılarının saatler, günler, aylar, hatta yıllarca sürdüğünü biliyoruz. Bu irdelemeye, belleği üç grupta inceleyen bilinen sınıflandırma ile başlayalım: (1) *Kısa süreli bellek*, daha uzun erimli belleğe dönüştürülmedikçe, süresi ancak saniyeler veya en çok dakikalarla ölçülür, (2) *orta (görece uzun) süreli bellek*, günler ile haftalar arasında bir süre boyunca kalır, ancak daha sonra giderek yok olur ve (3) *uzun süreli bellek*, bir kez depolandığında, yıllarca, hatta yaşam boyunca canlı kalır.

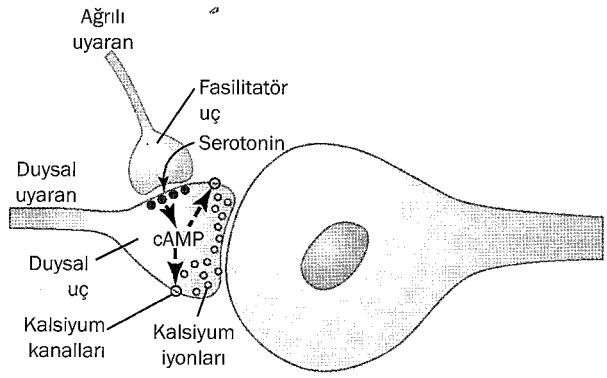
Bu genel sınıflandırma dışında, anımsayacağınız gibi, daha önceleri prefrontal lob ile ilişkili olarak *işletim belleği* denilen bir başka bellek türünden söz etmiştik. İşletim belleği, zihinsel sorgulama sürecinde kullanılan, ama sorun çözümlendikçe her aşamada sonlandırılan, genellikle kısa erimli bellek niteliğindedir.

Bellek, sıklıkla, depolanan bilginin türüne göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmalardan biri de belleği, aşağıdaki gibi, *açıklamalı (dekleratif) bellek* ve *beceri belleği* olarak ayırır:

1. *Açıklamalı bellek*, basitçe, bütünsel bir düşüncenin çeşitli ayrıntıları olarak açıklanır. Bu bellek,

kişinin, (1) çevresine ilişkin anıları, (2) zaman ilişkileri ile ilgili anıları, (3) deneyiminin "nedeni"ne ilişkin anıları, (4) deneyiminin "anlamı"na ilişkin anıları ve (5) kendi deneyiminden "çıkarımlar"ı, yani "önem" derecesine göre izleri kalan anıları içerir.

2. *Beceri belleği*, sıklıkla kişinin bedensel motor etkinlikleri ile ilişkilendirilir. Örneğin, bir tenis topuna vurma eylemi için geliştirilen tüm beceriler ve otomatik bellek bu kapsamdadır: (1) topu görmek, (2) top ile raketin ilişkisini ve topun hızını kestirmek ve (3) beden, eller ve raketin hareketlerini amaca uygun biçimde tasarlamak ve eyleme dönüştürmek. Tüm bunlar, çok hızlı ve daha önceki tenis eğitimine dayalı olarak gerçekleşir, ama oyundaki bir başka hamleye geçmek üzere, tüm ayrıntılar hemen o anda unutulur.



ŞEKİL 57-8

Aplysia salyangozunda keşfedilen bellek sistemi.

Kısa Süreli Bellek

Kısa erimli bellek, bir telefon numarasındaki 7 ile 10 sayıyı (veya 7 ile 10 belirli maddeyi), birkaç saniye ile bir kaç dakika arasındaki süre boyunca, ancak kişi sürekli olarak bunları düşündüğü veya sözel olarak yinelediği koşulda, akılda tutabilmek olarak betimlenir.

Birçok fizyolog, kısa süreli belleğin; geçici bir bellek izine ilişkin sinyallerin, *yansıyan devre* denilen sinaps grubu içindeki sürekli turlarının sonucu olarak oluşabileceğini önermiştir. Bu kuram henüz doğrulanamamıştır. Kısa süreli bellek için olası bir başka açıklama da, *presinaptik kolaylaştırma* veya *inhibisyondur*. Bu etkiler, presinaptik nöronun sonlanması, henüz postsinaptik nöron ile sinaps gerçekleştirmeden önce, kendisinin üzerinde sonlanan bir başka presinaptik sonlanmadaki etkinliklerle oluşur. Bu sinapslarda salgılanan nörotransmiterler, sıklıkla, saniyelerle birkaç dakika arasında etkili olan kolaylaştırmaya veya inhibisyona neden olur. Bu tür devreler kısa süreli belleği oluşturur.

Orta Süreli Bellek

Bu tür belleğin süresi, dakikalarcadır; hatta, haftalarla bile ölçülebilir. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmedikçe, bu anılar giderek söner ve yok olur. Kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirildiklerinde ise, uzun süreli bellek olarak sınıflandırılırlar. İlkel hayvanlardaki deneyler, orta süreli anıların, presinaptik sonlanma veya postsinaptik zardaki, birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal ve/veya fiziksel değişikliklerden kaynaklandığını göstermiştir. Bu mekanizmalar öyle önemlidir ki özel betimlemeyi gerektirirler.

Presinaptik Sonlanmanın veya Postsinaptik Nöronun Zarındaki Kimyasal Değişikliklere Dayalı Bellek

Şekil 57-9, özellikle Kandel ve çalışma arkadaşlarının büyük bir salyangoz türü olan *Aplysia*'da irdeledikleri, birkaç dakikadan 3 haftaya kadar sürebilen belleğin oluştuğu mekanizmayı göstermektedir. Bu şekilde iki sinaptik sonlanma vardır. Bunlardan birisi olan *duysal sonlanma*, bir duysal girdi nöronuna aittir ve uyarılacak nöron üzerinde sonlanmaktadır. *Kolaylaştırıcı (fasilitatör) sonlanma* denilen diğeri ise, presinaptiktir ve duysal sonlanma ile sinaps yapmaktadır. Kolaylaştırıcı sonlanma uyarılmaksızın, duysal sonlanma yinelenerek uyarılırsa, önce çok güçlü bir sinyal iletimi gerçekleşir. Ancak, aynı şiddetteki uyarılma yinelendikçe, sinyal iletimi de giderek azalır ve sonunda durur. Daha önce de anlatıldığı gibi bu olaya *kanıksama* (habitüasyon) denir. Bu, yinelenen ve artık anlam ve önemi kalmamış olaylara karşı, sinirsel devrenin yanıt vermediği, yani duyarsızlaştığı bir *olumsuz* bellektir.

Tersine, eğer duysal sonlanma uyarılırken, kolaylaştırıcı sonlanma da ağrılı bir uyaran ile uyarılırsa, postsinaptik nörondaki etki giderek zayıflayacak yerde, sinaptik geçişin kolaylığı daha güçlü ve daha hızlı hale gelir. Bu nitelikteki etki, dakikalar, saatler, günler ölçüsünde veya daha yoğun bir eğitim ile, artık yeniden kolaylaştırıcı uyaran gerektirmeden 3 hafta boyunca kalıcı olur. Yani, duysal sonlanma aracılığı ile ağrılı uyaran, bellek yolağında iletiyi günler veya haftalar boyunca kolaylaştırmaktadır. Kanıksama oluştuğunda bile, bu yolağın yalnızca birkaç ağrılı uyaran ile yeniden kolaylaştırılmış bir yolağa dönüştürülebilmesi özellikle ilginçtir.

Orta Süreli Belleğin Moleküler Mekanizması

Kanıksamanın Mekanizması. Duysal sonlanmadaki kanıksama etkisi, moleküler düzeyde, nedeni henüz açıklanamamış olan ilerleyici nitelikteki kalsiyum kanallarının kapanması sürecine bağlıdır. Yine de, duysal sonlanmaya çok küçük miktarda kalsiyum sızabilmekte ve yine buradan çok küçük miktarda sinirsel iletici salımı olabilmektedir. Bölüm 45'de tartışıldığı üzere, presinaptik sonlanmadan nörotransmiterin salgılanması, temel olarak buraya giren kalsiyum yoğunluğuna bağlıdır.

Kolaylaştırma Mekanizması. Bu süreç için moleküler mekanizmalardan hiç değilse bir bölümünün aşağıdaki gibi işlediği düşünülmektedir:

1. Kolaylaştırıcı sonlanmanın, duysal sonlanma ile aynı zamanda uyarılması sonucu, bu sonlanmadan duysal sonlanma yüzeyine *serotonin* salgılanır.
2. Serotonin, duysal sonlanmadaki serotonin reseptörlerine bağlanır; bu reseptörler, zarın iç yüzeyindeki *adenilat siklaz* enzimini etkinleştirir, sonuçta, duysal presinaptik sonlanma içinde siklik adenozin monofosfat (*cAMP*) oluşur.
3. Siklik AMP, bir *protein kinazı* etkinleştirir. Bu protein kinaz da, duysal sonlanma zarındaki potasyum kanalının bir bölümünü oluşturan bir proteini fosforiller. Bunun sonucunda, potasyum kanalının geçirgenliği engellenmiş olur ve duysal sonlanmada depolarizasyon oluşur. Bu durum, dakikalar ile haftalar arasında etkisini sürdürür.
4. Potasyumun hücre dışına çıkamaması sonucu, sinaptik sonlanmada çok uzamış bir aksiyon potansiyeli oluşur çünkü, aksiyon potansiyelinden sonra hızla polarize duruma dönebilmek için potasyum iyonlarının sonlanmadan dışarıya çıkması gerekir.
5. Aksiyon potansiyeli uzadıkça, sonlanmadaki kalsiyum kanal etkinliği de uzar ve böylece duysal sonlanmaya çok büyük miktarlarda kalsiyum girmesi sağlanır. Buna bağlı olarak da, salgılanan sinirsel nörotransmiter miktarı artar ve postsinaptik etki de kolaylaşmış ve güçlenmiş olur.

Böylece, çok dolaylı bir biçimde, duysal sonlanma ve kolaylaştırıcı sonlanmanın aynı zamanda uyarılması ile güçlü bir ortak etki elde edilir. Böylece, duysal sonlanma uyarılmaya karşı duyarlılaşır ve sonuçta bellek izi yaratılmış olur. Byrne ve çalışma arkadaşlarının araştırmaları, yine *Aplysia*'da, sinaptik belleğe ilişkin başka bir düzeneği ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, ayrı kaynaklardan doğup, tek bir nöron üzerine etkili olan uyaranların, uygun koşullarda, bu kez, *presinaptik* sonlanma yerine, *postsinaptik nöron zarının özelliklerinde* uzun süreli değişiklikler oluşturabildiğini göstermiştir. Her iki durumda da, sonuçta aynı bellek etkileri ortaya çıkmaktadır.

Uzun Süreli Bellek

Uzamış tipteki orta süreli bellek ile gerçek uzun süreli bellek arasında belirgin bir ayırım yoktur. Fark derece bağlamındadır. Ancak, uzun süreli belleğin, yalnızca sinapslardaki kimyasal değişikliklerin değil, genellikle gerçek *yapısal değişikliklerin* sonucunda olduğu ve bu öğelerin sinyal iletimini güçlendirdiği veya baskıladığı düşünülür. Yine, sinir sistemlerini araştırmak göreceli olarak daha kolay olduğundan, uzun süreli belleğin anlaşılmasına çok önemli katkılar sağlamış olan ilkel hayvan deneylerine bakalım.

Uzun Süreli Bellek Gelişimi Sırasında Sinapslarda Yapısal Değişiklikler Oluşur

Uzun süreli bellek gelişimi sürecinde, omurgasızlardan alınmış olan elektron mikroskobik resimler, çok çeşitli fiziksel yapısal değişiklikler olduğunu göstermiştir. Protein kopyalanmasını uyaran DNA etkisini engelleyen bir ilaç verildiğinde, presinaptik nöronda yapısal değişiklikler ortaya çıkmamakta ve kalıcı bellek izi oluşamamaktadır. Bu nedenle, gerçek uzun süreli belleğin gelişebilmesi, sinapsların sinirsel sinyalleri iletebilmek için kendi duyarlılıklarını bir biçimde değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmasına bağlıdır.

En önemli fiziksel yapısal değişiklikler şunlardır:

1. Nörotransmiter salgısını artırmak üzere vezikül serbestlenme bölgelerinin artırılması.
2. Serbestlenen nörotransmiter vezikülünün sayısının artırılması.
3. Presinaptik sonlanma sayısının artırılması.
4. Dendrit dikenlerinin yapısında, daha güçlü sinyal iletimi sağlayacak yapısal değişikliklerin oluşması.

Sonuç olarak, gerçek uzun süreli bellek izlerinin oluşumu sırasında, sinapslarda sinyal iletimi kapasitesini artırmak üzere, yapısal kapasite de birkaç farklı biçimde gelişmektedir.

Öğrenme Sırasında Nöron Sayıları ve Bunların Bağlantıları Sıklıkla Değişir

Yaşamın ilk haftaları, ayları ve hatta belki ilk yılında, beynin birçok bölümü çok büyük sayılarda nöron oluşturur. Bu nöronlar da, aralarında bağlantı kurmak üzere, birbirlerine çok büyük sayılarda aksonlar uzatır. Eğer bu yeni aksonlar, diğer nöronlar, kas hücreleri ve bez hücreleri ile uygun bağlantılar oluşturamazlarsa, bir kaç hafta içinde yok olurlar. Yani, sinirsel bağlantıların sayısı, uyarılmış hücrelerden geriye doğru (retrograd) salınan özgül *sinir büyüme faktörleri* tarafından belirlenir. Dahası, bağlantıları yetersiz olduğunda, aksonların kaynağı olan nöron bile zaman içinde yok olur.

Bu nedenle, doğumdan az süre sonra, "kullan ya da kaybet" ilkesi egemen olur ve insan sinir sisteminin ilgili bölümlerindeki son ve kalıcı nöron sayısı ile bunlar arasındaki bağlantıların nitelik ve niceliklerini belirler. Bu bir tip öğrenmedir. Örneğin, eğer yenidoğan bir hayvanın bir gözü, doğumdan sonra haftalarca kapalı kalırsa, beyin görsel korteksindeki bu gözden gelen liflerle ve sinyallerle ilişkili olan nöronlar bozunur ve bu göz yaşam boyunca görmez olur. Yakın zamana dek, erişkin insan ve hayvanlarda, bellek devrelerindeki nöron sayısı değişiklikleri ile çok az "öğrenme"nin gerçekleşebildiği düşünülmekteydi. Ancak, son yıllardaki araştırma sonuçları, erişkinlerin bile aynı mekanizmaları, hiç değilse bir yere kadar kullanabildiğini göstermiştir.

Belleğin Pekiştirilmesi

Kısa süreli belleğin, haftalar veya yıllar sonra anımsanabilmek üzere uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi

için pekiştirilmesi gerekir. Yani, kısa süreli bellek, eğer yinelenerek etkinleştirilirse, uzun süreli bellekten sorumlu sinapslarda kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklere yol açacaktır. Bu süreç en düşük düzeyde pekiştirme için 5 ile 10 dakika, güçlü pekiştirme için ise 1 saat ve üzerinde süre gerektirmektedir. Örneğin, eğer beyinde güçlü bir duysal izlenim yaratıldı, ancak sonraki ilk dakikalar içinde, elektriksel uyarı ile konvülziyon oluşturuldu ise bu duysal deneyim anımsanmayacaktır. Bunun gibi, beyin sarsıntısı, birden uygulanan derin anestezi veya beynin dinamik işlevini geçici olarak engelleyen herhangi bir etki, bu pekiştirme sürecini engelleyebilir.

Pekiştirme ve bu süreç için gereken zaman, kısa süreli belleğin yinelenmesi olayı ile aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Yineleme, Kısa Süreli Belleğin Uzun Süreli Belleğe Dönüşmesini Güçlendirir. Psikolojik araştırmalar, aynı bilginin, zihinde çok kez yinelenmesi ile kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşümünün ve dolayısı ile pekiştirme sürecinin de hızlandığını ve güçlendiğini göstermiştir. Beyin, doğal bir eğilimle, yeni karşılaştığı bilgiyi, özellikle de kendi dikkatini çeken bilgiyi yineler. Bu nedenle, bir süre sonra, duysal deneyimlerin önemli özellikleri, bellek depolarında giderek artan derecede daha yerleşik ve kalıcı biçime dönüşür. Bu durum, kişinin yüzeysel olarak öğrendiği çok miktardaki bilgiye göre, derinlemesine çalıştığı az miktardaki bilgiyi çok daha iyi anımsayabilmesini açıklar. Yine bu durum, tamamen uyanık bir kişinin, zihni yorgun olana göre, bellek pekiştirme sürecininin çok daha etkili olmasını da açıklar.

Pekiştirme Sırasında Yeni Anılar Şifrelenir. Pekiştirme sürecinin en önemli özelliklerinden biri, yeni anıların, farklı bilgi sınıfları içinde *şifrelenmesidir*. Bu süreç sırasında, bellek depolarındaki bilgiler seçilip çekilir ve bunlar yeni bilginin işlenmesi için kullanılır. Yeni olanlar ile öncekiler benzerlik ve ayrılık bağlamında karşılaştırılır. Depolama sürecinin bir yönü de, işlenmemiş yeni bilgiyi depolamak yerine, yakalanan bu benzerlik ve ayrılıkların bilgisini saklamaktır. Yani, bu pekiştirme sırasında yeni anılar, beyinde rastgele depolanmak yerine, aynı tipteki diğer ve önceki anılarla doğrudan ilgilerine göre depolanırlar. Bu, daha ileri bir tarihte kişinin, istediği bilgiye ulaşmak üzere, bellek deposunu "arayabilmesi" için de gereklidir.

Beynin Özgül Bölümlerinin Bellek Sürecindeki Rolü

Hipokampus Bellek Depolanmasını Sağlar–Hipokampus Lezyonlarından Sonra İleriye Dönük (Anterograd) Bellek Yitimi (Amnezi). Hipokampus, temporal lob korteksinin en içe bakan bölümüdür; önce, beynin altında içe doğru kıvrılır, sonra, yukarıya, dış ventrikülün aşağı iç yüzeyine uzanır. Birkaç hastada, epilepsi tedavisi amacı ile iki hipokampus da cerrahi olarak çıkarılmıştır. Bu işlem, cerrahi öncesine dek depolanmış bellek açısından ciddi bir bellek sorunu oluşturmaz. Ancak, bu girişimden sonra, bu kişilerin, artık, uzun süreli, hatta, birkaç dakikayı geçen orta süreli *sözel* ve *simgesel* tipte (açıklamalı) bellek depolama yetisi kalmamıştır. Bu yüzden, bu kişiler, zekanın temelini oluşturan uzun süreli bellek oluşturmaktan yoksun kalırlar. Bu duruma, *ileriye dönük bellek yitimi (anterograd amnezi)* denir.

Beynin yeni anıları saklayabilmesi için hipokampus niçin bu denli önemlidir? Olası yanıt, bu yapının, Bölüm 58'de belirtildiği gibi, limbik sisteme ait "ödül" ve "ceza" ile ilgili en önemli çıktı yolakları arasında bulunmasıdır. Ağrı ve sakınmaya neden olan duysal uyaran veya düşünceler, limbik "ceza merkezleri"ni uyarırken, haz, mutluluk ve değerlilik duygusu uyandıran uyaranlar, limbik "ödül merkezleri"ni etkinleştirmiş olurlar. Bunların tümü, birlikte, kişinin altta yatan duygudurum ve güdülenimlerini sağlar. Bu güdülenimler arasında, beynin, hoş veya hoş olmayan deneyimlerinin anımsanmasına yol açan dürtüler bulunur. Özellikle hipokampuslar ve ikinci sırada da, başka bir limbik yapı olan talamusun dorsal medyal çekirdekleri, hangi düşüncelerimizin, ödül veya ceza bağlamında bellekte tutulmaya değer olduğuna karar veren en önemli yapılar olarak gösterilmiştir.

Geriye Dönük Bellek Yitimi (Retrograd Amnezi) – Geçmişe İlişkin Unutkanlık. *Geriye dönük bellek yitimi* olduğunda, yakın geçmişte yaşananlar, daha eskiden yaşanmışlara göre çok daha fazla unutulur. Bunun nedeni, daha geride kalan anıların, görece yeni olanlara göre çok daha fazla yinelenmiş olması ve böylece bu bellek izlerinin çok daha derin ve sağlam işlenerek, beyindeki çok daha yaygın alanlarda depolanmış olmasıdır.

Hipokampus zedelenmesi olan bazı kişilerde, ileriye dönük bellek yitimi ile birlikte, bir miktar geriye dönük bellek yitimi de ortaya çıkar ve bu durum, iki ayrı tipteki bellek yitiminin en azından kısmen ilişkili olduğunu ve hipokampus zedelenmelerinin her ikisine de yol açabileceğini gösterir. Ancak, bazı talamus alanlarındaki zedelenmeler, özgül biçimde geriye dönük bellek yitimine yol açarken, önemli derecede ileriye dönük bellek sorunu görülmez. Bunun olası açıklaması, talamusun, kişiye, bellek depolarını "taramak" konusunda yardımcı olabileceği ve böylece, kişinin, aradığı belleği, "okuyup çözmesi"nin sağlanmasıdır. Yani, bellek süreci, yalnızca, bellek depolamayı ve saklamayı değil, daha ileride, belleği arayıp bulmayı da gerektirir. Talamusun bu süreçteki işlevleri, Bölüm 58'de daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Hipokampuslar, Refleks Öğrenme İçin Önemli Değildir. Hipokampusları zedelenmiş kişiler, sözellik ve simgesel tipte zeka gerektirmeyen fiziksel becerileri öğrenmede çoğu kez güçlük çekmezler. Bu kişiler, örneğin, birçok spor türünün gerektirdiği el çabukluğu ve fiziksel becerileri edinebilirler. Bu tip öğrenmeye *beceri öğrenme*

veya *refleks öğrenme* adı verilir. Bu tip öğrenmenin temeli; zihindeki simgesel yineleme veya pekiştirme yerine, gereken ödevleri fiziksel olarak tekrar tekrar yinelemeye dayanır.

Kaynaklar

Baddeley A: Working memory: looking back and looking forward. Nat Rev Neurosci 4:829, 2003.

Blank T, Nijholt I, Spiess J: Molecular determinants mediating effects of acute stress on hippocampus-dependent synaptic plasticity and learning. Mol Neurobiol 29:131, 2004.

Bookheimer S: Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. Annu Rev Neurosci 25:151, 2002.

Conlon R, Hobson JA: Understanding the Human Mind. New York: John Wiley, 1999.

Dash PK, Hebert AE, Runyan JD: A unified theory for systems and cellular memory consolidation. Brain Res Brain Res Rev 45:30, 2004.

Dick P, Katsuyuki S: The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. Curr Opin Neurobiol 14:163, 2004.

Dudai Y: The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? Annu Rev Psychol 55:51, 2004.

Ehrlich YM: Molecular and Cellular Mechanisms of Neuronal Plasticity. New York: Plenum Press, 1998.

Guillery RW: Branching thalamic afferents link action and perception. J Neurophysiol 90:539, 2003.

Haines DE: Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Hamann S, Canli T: Individual differences in emotion pro cessing. Curr Opin Neurobiol 14:233, 2004.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294:1030, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

LeDoux JE: Emotion, memory and the brain: the neural routes underlying the formation of memories about primitive emotional experiences, such as fear, have been traced. Sci Am June: 50, 1994.

Leuner B, Shors TJ: New spines, new memories. Mol Neurobiol 29:117, 2004.

Lynch MA: Long-term potentiation and memory. Physiol Rev 84:87, 2004.

Miller BL, Cummings JL: The Human Frontal Lobes. New York: Guilford Press, 1998.

Nakazawa K, McHugh TJ, Wilson MA, Tonegawa S: NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. Nat Rev Neurosci 5:361, 2004.

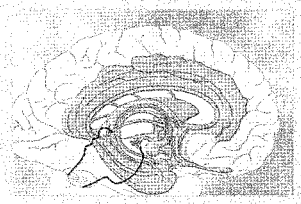
Phelps EA: Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. Curr Opin Neurobiol 14:198, 2004.

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol Rev 83:803, 2003.

Shors TJ: Memory traces of trace memories: neurogenesis, synaptogenesis and awareness. Trends Neurosci 27:250, 2004.

Wixted JT: The psychology and neuroscience of forgetting. Annu Rev Psychol 55:235, 2004.

Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları-Limbik Sistem ve Hipotalamus



Davranışın kontrolü, sinir sisteminin tümünün işlevidir. Bölüm 59'da tartışılacak olan uyku ve uyanıklık döngüsü, davranış modellerimizin en önemlilerinden biridir.

Bu bölümde, önce beynin farklı bölümlerindeki etkinlikleri kontrol eden mekanizmaları ele alacağız. Daha sonra da, motivasyona ilişkin dürtülerin nedenlerini, özellikle de öğrenme sürecinin motivasyon ile olan kontrolünü, haz ve cezalanma duygularını tartışacağız. Sinir sisteminin bu işlevleri başlıca, beynin bazal bölümlerinde yerleşmiş olan *limbik* ("sınır" anlamına gelir) *sistem* tarafından yürütülür.

Beynin Uyarıcı - Güdüleyici Sistemleri

Beyin sapından beyne sürekli iletilen sinir sinyalleri ortadan kalktığında, beyin işe yaramaz hale gelir. Gerçekten de beyin sapının mezensefalon ve beyin arasında ciddi şekilde basıya uğramasıyla (bu durum bazen pineal bir tümörden kaynaklanır), hasta hayatının geri kalan kısmını kalıcı koma halinde geçirir.

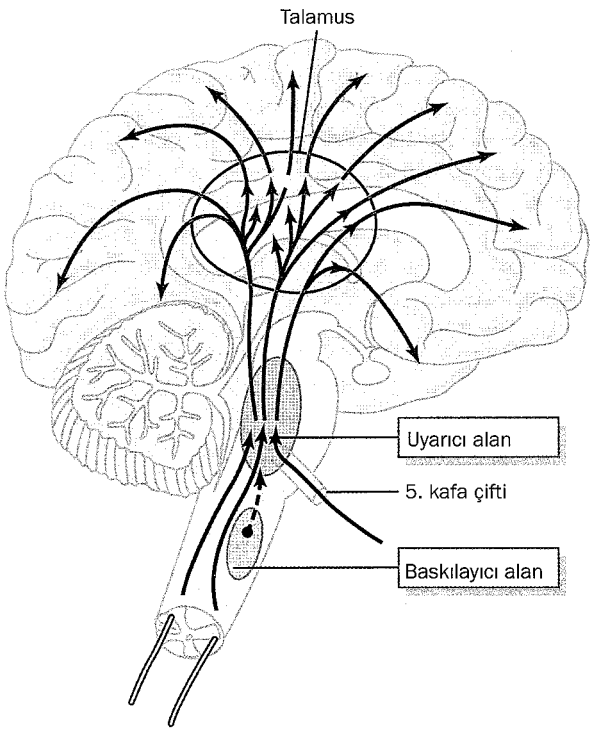
Beyin sapındaki sinir sinyalleri beynin serebral kısmını iki şekilde uyarır: (1) beynin geniş alanlarında arka plandaki aktiviteyi doğrudan uyararak ve (2) özgül kolaylaştırıcı veya baskılayıcı hormon-benzeri nörotransmiter maddelerin beynin belli alanlarına salgılanmasını sağlayan nörohumoral sistemleri etkinleştirerek.

Beyin Aktivitesinin Beyin Sapından Gelen Sürekli Uyarılarla Kontrolü

Beyin Sapının Retiküler Aktive Edici Alanı

Şekil 58-1, beyindeki aktivite düzeyini kontrol eden genel bir sistemi göstermektedir. Bu sistemin merkezi kontrol bileşeni *pons ve mezensefalon'un retiküler maddesinde* bulunan uyarıcı bir alandır. Burası *bulboretiküler fasilitatör alan* olarak da adlandırılır. Bu alan Bölüm 55'de tartışıldı; çünkü burası aynı zamanda yerçekimine karşı gelen kasların tonusunu oluşturan ve omurilik reflekslerinin aktivite düzeylerini kontrol eden kolaylaştırıcı sinyalleri aşağıya, omuriliğe doğru ileten beyin sapı retiküler alanıdır. Aşağıya doğru gönderdiği sinyallerin yanı sıra, bu alan yukarı doğru da yoğun sinyaller gönderir. Bunların çoğu önce talamusa gider ve burada çeşitli subkortikal yapılara olduğu kadar serebral korteksin de tüm bölgelerine sinyal ileten farklı gruptaki nöronları uyarır.

Talamustan geçen sinyaller iki tiptir. Bunlardan biri, beyni sadece birkaç milisaniye uyaran hızlı aksiyon potansiyelleridir. Bu uyarılar, beyin sapının retiküler alanında bulunan büyük sinir hücrelerinden kaynaklanırlar. Bunların sinir uç-



ŞEKİL 58-1

Beynin *uyarıcı-aktive edici sistemi.* Aktive edici sistemi baskılayan baskılayıcı alan da medullada gösterilmiştir.

ları, parçalanmadan önce sadece birkaç milisaniye etki gösteren, uyarıcı bir nörotransmiter olan *asetilkolin* salgılar.

İkinci tip eksitatör uyarı, beyin sapı retiküler uyarıcı alan boyunca yayılmış olan çok sayıda küçük sinir hücrelerinden kaynaklanır. Bunların da çoğu yine talamusa geçer, ancak bu kez sinyallerini yavaş iletici lifler üzerinden taşırlar. Bu lifler başlıca, talamusun intralaminar çekirdekleri ve talamus yüzeyindeki retiküler çekirdeklerde sinaps yaparlar. Buradan ek bazı küçük lifler korteksin her tarafına yayılır. Bu sistem liflerinin uyarıcı etkisi, birkaç saniyede başlar ve birkaç dakika boyunca giderek artar. Bu da, bu sinyallerin beynin uzun süreli, arka plan uyarılabilirlik düzeyini kontrol etmede özel önem taşıdıklarını göstermektedir.

Periferik Duysal Sinyaller ile Uyarıcı Alanın Uyarılması. Beyin sapı uyarıcı alanının ve buna bağlı olarak tüm beynin aktivite düzeyi, büyük oranda periferden beyne gelen duysal sinyallerin tipi ve sayısı ile belirlenir. Özellikle ağrı sinyalleri bu alandaki aktiviteyi artırır ve güçlü bir şekilde uyararak beyni yüksek bir dikkat düzeyine getirirler.

Uyarıcı alanı aktive eden duysal sinyallerin önemi, beşinci kafa çiftinin ponsa girdiği yerin hemen üstünden beyin sapı kesilerek gösterilmiştir. Bunlar beyine somatik duysal sinyalleri taşıyan en üst düzey sinirlerdir. Bu duysal sinyal girdilerinin tümü ortadan kalktığında, uyarıcı alandaki aktivite düzeyi birdenbire azalır, beyin derhal azalmış aktivite düzeyine geçer ve giderek kalıcı koma durumuna doğru yaklaşır. Beyin sapı beşinci sinirin altından kesildiğinde ise, yüz ve ağız bölgelerinden gelen duysal sinyal girdileri sayesinde koma önlenmiş olur.

Serebral Korteksten Dönen Geribildirim Sinyalleri Etkisiyle Uyarıcı Alanda Aktivite Artışı. Uyarıcı sinyaller sadece, beyin sapı bulboretiküler uyarıcı alanından çıkıp serebral kortekse geçmez, aynı zamanda serebral korteksten de tekrar aynı bölgelere geri dönerler. Bu nedenle, serebral korteks düşünce veya motor yolla uyarıldığında, sinyaller beyin sapı uyarıcı alanlarına geri gönderilir ve sonunda kortekse daha fazla uyarıcı sinyaller çıkar. Bu sayede serebral korteksin uyarılma düzeyinin yüksek kalması ve hatta artması sağlanır. *Bu pozitif geribildirimin* genel mekanizmasıdır ve bu yolla serebral kortekste başlayan bir aktivite daha fazla aktiviteye yol açar böylece beyin "uyanık" kalır.

Talamus, Korteksin Özgül Bölgelerindeki Aktiviteyi Kontrol Eden Bir Dağıtım Merkezidir. Bölüm 57'de belirtildiği ve Şekil 57-2'de gösterildiği gibi, serebral korteksteki hemen her bölge, talamustaki ileri derecede özelleşmiş alanlara bağlanır. Bu nedenle, talamustaki özgül noktaların elektriksel yolla uyarılması, korteksteki kendi özgül küçük bölgelerini aktive eder. Dahası uyarıların talamus ve serebral korteks arasında düzenli olarak ileri geri iletilmesi sonucu talamus korteksi uyarır; daha sonra dönen liflerle korteks tekrar talamusu uyarır. Düşünme sürecinde sinyallerin bu şekilde ileri-geri yansımasının, uzun süreli belleği oluşturduğu öne sürülmektedir.

Talamus aynı zamanda özel anıların hatırlanmasında veya özgül düşünce süreçlerinde etkili olabilir mi? Bu konudaki kanıtlar henüz yetersizdir, fakat talamus bu tür işleri yapabilecek nöron devrelerine sahiptir.

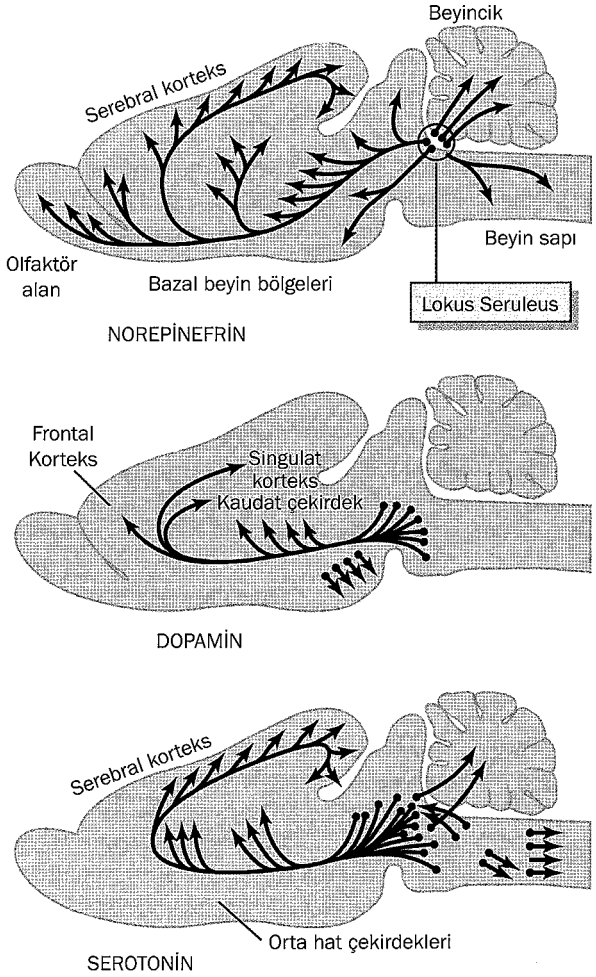
Beyin Sapının Alt Kısmında Yerleşmiş Olan Retiküler Baskılayıcı Alan

Şekil 58-1 beyin aktivitesinin denetlenmesinde önemli olan başka bir alanı göstermektedir. Burası bulbusta medyal ve ventral olarak yerleşen retiküler *baskılayıcı alandır.* Bölüm 55'de bu alanın üst beyin sapının retiküler kolaylaştırıcı alanını baskılayabildiğini ve böylece beyin üst bölümlerinde aktiviteyi azalttığını gördük. Bu sistemin kullandığı mekanizmalardan biri, beynin çok önemli noktalarında baskılayıcı bir nörohormon olan *serotonini* salgılayan *serotonerjik nöronların* uyarılmasıdır; ileride bunu daha ayrıntılı olarak tartışacağız.

Beyin Aktivitesinin Nörohormonal Kontrolü

Beyin aktivitesinin kontrolü, alt beyin bölgelerinden kortikal bölgelere taşınan özgül sinir sinyalleri dışında, sıkça kullanılan farklı bir fizyolojik mekanizma ile de sağlanır. Bu mekanizma *uyarıcı* veya *baskılayıcı tipteki nörotransmiter hormonların* beyin dokusuna salgılanmasıdır. Bu nörohormonlar, genellikle birkaç dakika ile birkaç saat arasında aktivite gösterirler. Böylece, kısa süreli uyarma-baskılama yapmak yerine uzun süreli kontrolü sağlarlar.

Şekil 58-2, sıçan beyninde ayrıntılı olarak haritası çıkarılmış nörohormonal sistemleri göstermektedir: (1) *norepinefrin sistemi*, (2) *dopamin sistemi*, (3) *serotonin sistemi*. Norepinefrin genellikle uyarıcı hormon şeklinde davranırken, serotonin genellikle baskılayıcı etki gösterir. Dopamin ise bazı alanlarda uyarıcı, bazı alanlarda baskılayıcıdır. Buradan da tahmin edilebileceği gibi, bu üç sistemin beynin farklı bölgelerindeki uyarma düzeylerine farklı etkileri olacaktır. Norepinefrin sistemi hemen hemen beynin tüm bölgelerine yayılmışken, serotonin ve dopamin sistemleri daha özelleşmiş beyin bölgelerine yönlendirilmişlerdir. Örneğin, dopamin genelde bazal gangliyonlarda bulunurken, serotonin daha çok orta hattaki yapılarda etkili olmaktadır.

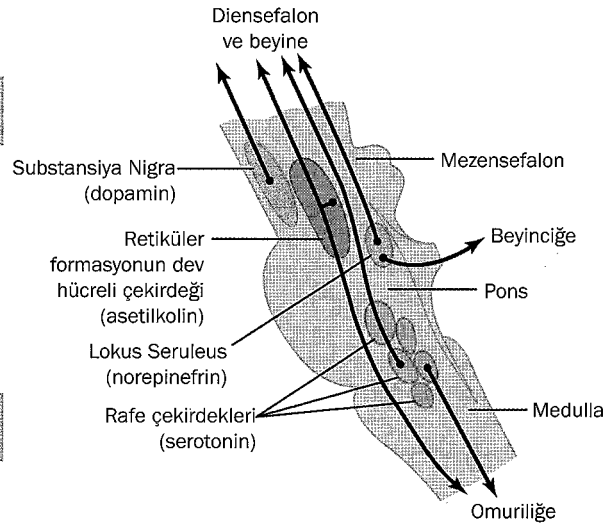


ŞEKİL 58-2

Sıçan beyninde ayrıntılı olarak haritası çıkarılmış üç önemli nörohumoral sistem haritalanmıştır: Norepinefrin sistemi, dopamin sistemi, serotonin sistemi. (Cooper, Bloom ve Roth'dan sonra Kelly tarafından adapte edilmiştir. Kandel ER and Schwartz JH: Principals of Neural Science, 2nd Ed. New York, Elsevier, 1985)

İnsan Beyninde Nörohormonal Sistemler. Şekil 58-3 insan beyninde, dört nörohumoral sistemi aktive eden beyin sapı bölgelerini göstermektedir. Bunlardan üçü daha önceden sıçanlarda tartışılan mekanizmalar, diğeri de *asetilkolin sistemidir*. Bunların bazı özgül işlevleri şunlardır:

1. *Lokus seruleus ve norepinefrin sistemi.* Lokus seruleus, pons ve mezensefalon arasındaki kavşakta çift taraflı olarak bulunan ve arkaya doğru yerleşim gösteren küçük bir alandır. Bu alandan çıkan sinir lifleri Şekil 58-2'nin üst kısmında görüldüğü gibi tüm beyne dağılır ve *norepinefrin* salgılar. Norepinefrin genelde beyni uyararak yüksek aktivite düzeyinde tutar. Bununla birlikte, belirli nöron sinapslarında bulunan baskılayıcı reseptörler nedeniyle baskılayıcı etki gösterir. Bölüm 59'da bu sistemin muhtemelen, rüya görmede önemli rol oynadığını ve böylece uykunun hızlı göz hareketleri fazına (*REM uykusu*) yol açtığını göreceğiz.
2. *Substansiya nigra ve dopamin sistemi.* Substansiya nigra Bölüm 56'da bazal gangliyonlara ilişkin olarak



ŞEKİL 58-3

Beyin sapında, farklı transmiter maddeler (parentez içinde belirtilmiştir) salgılayan nöronların bulunduğu çeşitli merkezler. Bu nöronlar yukarıda diensefalon ve serebruma, aşağıda omuriliğe kontrol sinyalleri gönderirler.

tartışılmıştır. Üst mezensefalonda öne doğru yerleşim göstermektedir, nöronlarının sinir uçları kaudat çekirdek ve putamen'de sonlanır ve buralardan *dopamin* salgılanır. Komşu bölgelerde yerleşen nöronlar da dopamin salgılarlar, ancak bunların sinir uçları beynin daha ventral alanlarında özellikle hipotalamus ve limbik sistemde sonlanır. Dopaminin bazal gangliyonlarda, baskılayıcı bir transmiter olarak davrandığına inanılır, ancak beynin diğer bazı bölgelerinde uyarıcı bir iletici de olabilir. Ayrıca Bölüm 56'dan hatırlanacağı gibi, substansiya nigra'daki dopaminerjik nöronların harabiyeti Parkinson hastalığının temel nedenidir.

3. *Rafe çekirdekleri ve serotonin sistemi.* Pons ve medullanın orta hattında rafe çekirdekleri olarak adlandırılan birkaç ince çekirdek vardır. Bu çekirdeklerdeki nöronların çoğu *serotonin* salgılarlar. Bu nöronlar birçok liflerini diensefalona, daha az sayıda lifi de serebral kortekse gönderirler; ayrıca pek çok lif omuriliğe iner. Bölüm 48'de tartışıldığı gibi omurilikte serotonin salgılayan lifler ağrıyı baskılama yeteneğine sahiptirler. Bölüm 59'da tartıştığımız gibi, diensefalon ve serebrumda serotonin salgılanması da hemen tamamen baskılayıcı rol oynar ve bu da normal uykunun gerçekleşmesini sağlar.
4. *Retiküler aktive edici alanların dev hücreli nöronları ve asetilkolin sistemi.* Pons ve mezansefalonun retiküler aktive edici alanlarındaki dev hücreli nöronları (*dev hücreler*) daha önce tartışılmıştı. Bu büyük hücrelerden gelen lifler doğrudan iki dala ayrılırlar. Dallardan biri, beynin üst seviyelerine doğru çıkarken, diğeri retikülospinal *yol* ile omuriliğe iner. Bunların uçlarından salgılanan nörohormon *asetikolindir*. Çoğu bölgede asetilkolin, uyarıcı nörotransmiter olarak işlev yapar. Bu asetilkolin nöronlarının aktive edilmesi zihinde ani bir uyanıklığa ve sinir sisteminin uyarılmasına yol açar.

Beyinde Salgılanan Diğer Nörotransmiterler ve Nörohormonal Maddeler. Etkilerini özgül sinapslarda veya beyin sıvılarına salgılandıklarında gösteren diğer nörohormonal maddeleri, işlevlerine değinmeksizin, şöyle sıralayabiliriz: enkefalinler, gama aminobütirik asit, glutamat, vazopresin, adrenokortikotropik hormon, epinefrin, histamin, endorfinler, anjiyotensin II, nörotensin. Görüldüğü gibi beyinde, herbiri farklı beyin işlevlerini kontrol eden çok sayıda nörohormonal sistem vardır.

Limbik Sistem

"Limbik" kelimesi "sınır" anlamına gelir. Limbik terimi beynin bazal bölgelerinin çevresindeki sınır yapıları tanımlamak için kullanılırdı. Ancak limbik sistemin işlevlerini daha iyi öğrendikçe, *limbik sistem* terimi, duygusal davranışları ve motivasyon güdülerini kontrol eden nöron devrelerinin tümünü kapsayan bir anlam kazanmıştır.

Limbik sistemin en önemli parçalarından biri, ilgili yapıları ile birlikte *hipotalamustur*. Davranışın kontrolündeki rollerine ek olarak, bu bölgeler, vücut ısısı, vücut sıvılarının ozmolaritesi, yeme ve içme dürtüleri, vücut ağırlığının kontrolü gibi vücudun pek çok iç ortam koşulunu kontrol eder. Bu işlevlere beynin *vejetatif işlevleri* denir ve kontrolleri davranışla yakından ilişkilidir.

Limbik Sistemin İşlevsel Anatomisi; Hipotalamusun Anahtar Konumu

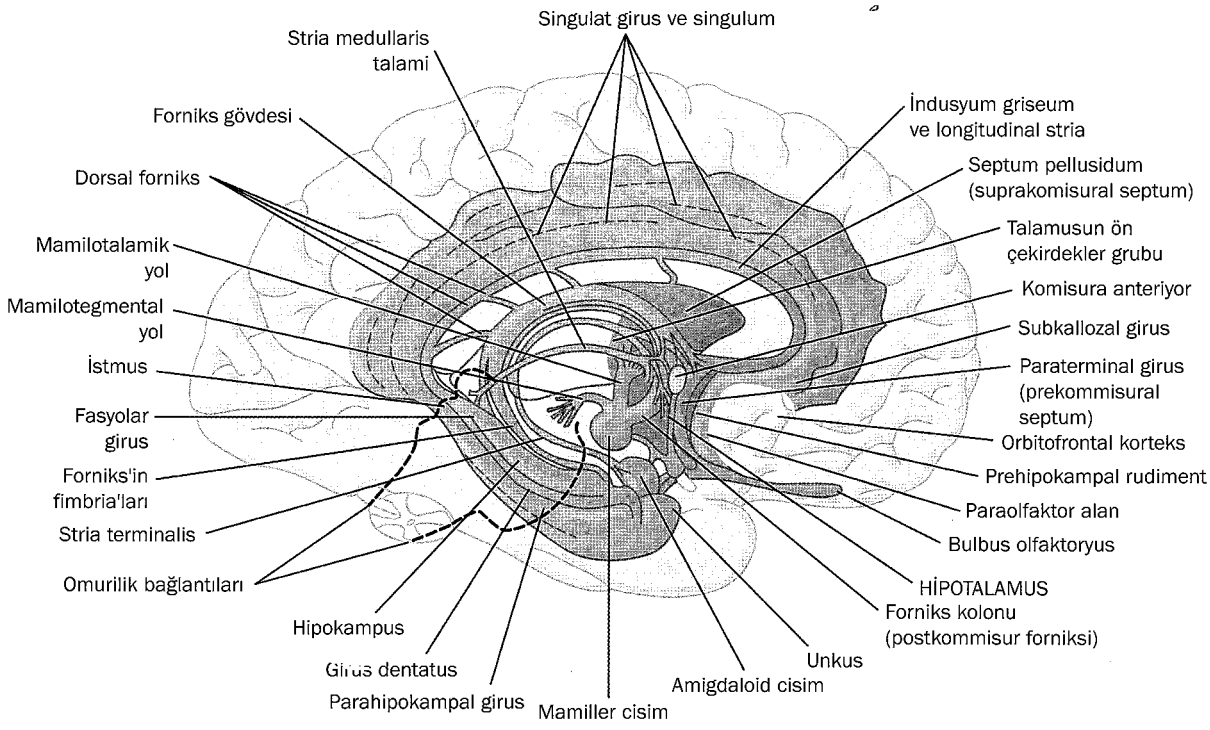
Şekil 58-4 limbik sisteminin anatomik yapılarını göstermektedir. Görüldüğü gibi, bu sistem bazal beyin elemanlarının aralarında bağlantılar yaparak oluşturdukları karmaşık bir yapıdır. Fizyolojik bakış açısı ile tüm bu elemanların ortasına yerleşmiş, çok küçük bir yapı olan *hipotalamus*, limbik sistemin merkezi elemanlarından biridir. Şekil 58-5 hipotalamusun limbik sistemindeki anahtar rolünü şematik olarak göstermektedir. Şekilde, hipotalamusu çevreleyen *septum, paraolfaktör bölge, epitalamus, talamusun anteriyor çekirdeği, bazal gangliyonların bir kısmı, hipokampus* ve *amigdala dahil limbik sistemin diğer subkortikal yapıları* da gösterilmiştir.

Çevredeki subkortikal limbik alanlar, *limbik korteksdir*. Bu korteks, (1) frontal lobların ventral yüzeyinde *orbitofrontal alanda* başlayan, (2) yukarıya doğru *subkallozal girusa* uzanan, (3) *Singulat girusta* serebral hemisferin ortasına doğru korpus kallozumun üzerinden geçen ve son olarak da (4) korpus kallozumun arkasından geçerek aşağıya temporal lobun ventromedyal yüzeyine inen ve buradan aşağıya *unkus* ve *parahipokampal girusa* doğru uzanan bir serebral korteks halkasından oluşmuştur.

Böylece, herbir serebral hemisferin medyal ve ventral yüzeyinde davranış ve duygularla yakından ilişkili bir grup derin yapıyı çevreleyen ve büyük bölümü *paleokorteksten* oluşan bir korteks halkası vardır. Bu limbik korteks halkası, *neokorteks* ile aşağı limbik yapılar arasında bağlantı kurar ve iki yönlü bir iletişim işlevini yürütür.

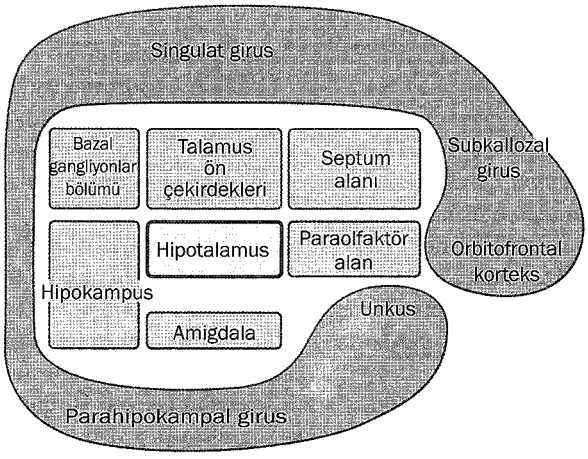
Hipotalamustan ve diğer limbik yapılardan kaynaklanan davranışla ilgili işlevlerin çoğu beyin sapındaki retiküler çekirdekler ve bunlarla ilişkili diğer çekirdekler aracılığı ile gerçekleştirilir. Bölüm 55'de ve bu bölümün başlarında değinildiği gibi, retiküler formasyonun uyarıcı kısmının uyarılması beyinde ve omurilik sinapslarının çoğunda uyarılabilirliği önemli derecede artırabilir. Bölüm 60'da da otonom sinir sistemini kontrol eden hipotalamik sinyallerin çoğunun beyin sapına yerleşmiş sinaptik çekirdekler aracılığıyla iletildiğini göreceğiz.

Limbik sistem ile beyin sapı arasındaki iletişimin önemli bir yolu, serebral korteksin septal ve orbitofron-



ŞEKİL 58-4

Limbik sistemin anatomisi koyu pembe alanda gösterilmiştir. (Warwick R and Williams PL: Gray's Anatomy'den alınmıştır. 35th Br. Ed. London, Longman Group Ltd, 1973.)



ŞEKİL 58-5

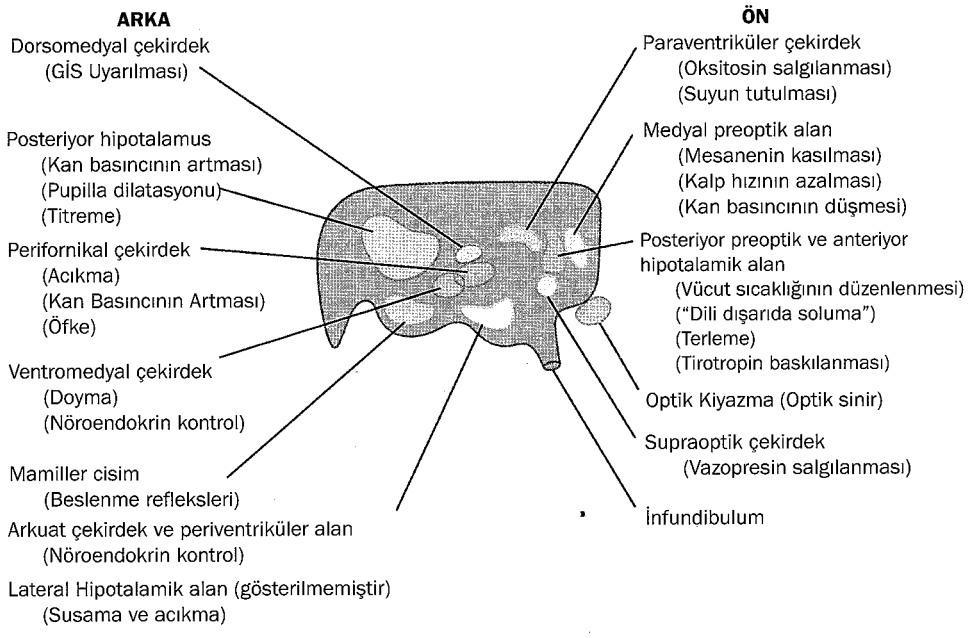
Limbik sistem; hipotalamus anahtar rolde gösterilmiştir.

tal bölgelerinden çıkıp hipotalamusun ortasından beyin sapı retiküler formasyonuna inen *medyal önbeyin demetidir*. Bu her iki yönde bilgi taşıyan lif demeti bir anahat iletişim sistemi oluşturur. İletişim sisteminin ikinci yolu ise beyin sapı retiküler formasyonu, talamus, hipotalamus ve bazal beynin diğer komşu alanlar arasında yer alan kısa yollardır.

Hipotalamus, Limbik Sistemin Temel Kontrol Merkezi

Hipotalamus ancak bir kaç santimetreküp olan küçük yapısına rağmen limbik sistemin tüm düzeyleri ile iki yönlü iletişim yollarına sahiptir. Hipotalamus ve ona yakın komşu yapılar sinyallerini üç yöne gönderirler: (1) arkaya ve aşağıya doğru beyin sapına, başlıca mezensefalonun retiküler formasyonu, pons ve medullaya ve oradan da otonom sinir sisteminin periferik sinirlerine; (2) yukarı doğru, serebrum ve diansefalonun daha yüksek alanlarına, özellikle anteriyor talamus ve limbik kortekse ve; (3) hipofiz bezinin ön ve arka loblarının birçok salgı işlevini kontrol etmek üzere infindubuluma.

Beyin kütlesinin %1'den daha azını temsil eden hipotalamus, limbik sistemin kontrol yollarının en önemlilerinden biridir. Hipotalamus, vücudun endokrin ve vejetatif işlevlerinin çoğunu ve aynı zamanda pek çok duygusal davranışı kontrol eder. Öncelikle hipotalamu-



ŞEKİL 58-6

Hipotalamusun kontrol merkezleri (sagital görünüş).

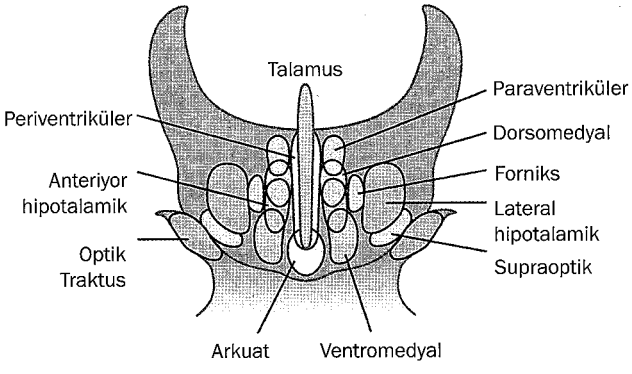
sun vejetatif ve endokrin kontrol sistemleri üzerinde tartışacağız, daha sonra davranışla ilgili işlevlere dönerek bütün bunların birlikte nasıl çalıştıklarını göreceğiz.

Hipotalamusun Vejetatif ve Endokrin Kontrol İşlevleri

Vücudun çeşitli işlevlerini kontrol eden farklı hipotalamik mekanizmalar çok önemlidir ve kitabın çeşitli bölümlerinde tartışılmıştır. Örneğin hipotalamusun arteryel basıncı düzenlemedeki rolü Bölüm 18, susama ve su tutulmasındaki rolü Bölüm 29, vücut sıcaklığının düzenlenmesindeki rolü Bölüm 73 ve endokrin kontrol rolü Bölüm 75'de tartışılmıştır. Bununla birlikte hipotalamusu işlevsel bir birim olarak tanımlamak amacıyla daha önemli vejetatif ve endokrin fonksiyonlarını burada da özetleyelim.

Şekil 58-6 ve 58-7, Şekil 58-4'de sadece küçük bir alanda temsil edilen hipotalamusun genişletilmiş kesitlerini göstermektedir. Bu çizimleri birkaç dakika inceleyin, özellikle Şekil 58-6'da hipotalamik çekirdekler uyarıldığında uyarılan ya da baskılanan çeşitli aktiviteleri okuyun. Şekil 58-6'da gösterilen bu merkezlere ek olarak hipotalamusun her iki yanında geniş bir *lateral hipotalamik* alan (Şekil 58-7'de gösterilmiştir) bulunur. Lateral alanlar özellikle susama, açlık ve çeşitli duygusal dürtülerin kontrol edilmesinde önemlidir.

Özgül aktivitelerle ilgili alanlar, şekilde gösterildiği gibi kesin sınırlarla birbirinden ayrılmamıştır, bu nedenle bu şemalar incelenirken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca şekillerde belirtilen etkilerin özgül kontrol çekirdeklerinin uyarılmasıyla mı, yoksa başka bir yerde bulunan kontrol çekirdeklerinden gelen veya oraya ulaşan sinir yollarının aktivasyonuyla mı ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bu uyarıya dikkat ederek hipotalamusun vejetatif ve kontrol işlevleriyle ilgili aşağıdaki genel tanımlamayı verebiliriz.



ŞEKİL 58-7

Hipotalamusun koronal görünüşü, hipotalamik çekirdeklerin medyolateral konumlarını göstermektedir.

Kardiyovasküler Düzenleme. Hipotalamus boyunca farklı alanların uyarılması kardiyovasküler sistemde arteryel basıncın yükselmesi veya düşmesi, kalp hızının artması veya azalması dahil bilinen her tip nörojenik etkiye neden olur. Genel olarak *posteriyor* ve *lateral hipotalamusun* uyarılması arteryel basıncı ve kalp hızını artırırken *preoptik alanın* uyarılması çoğunlukla zıt etkiler yaparak hem arteryel basınç, hem de kalp hızını azaltır. Bu etkiler başlıca pons ve medullanın retiküler bölgelerindeki özgül kardiyovasküler kontrol merkezlerine iletilir.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi. Hipotalamusun ön bölümü özellikle de *preoptik* alan vücut sıcaklığının düzen-

lenmesiyle ilgilidir. Bu alandan geçen kanın sıcaklığındaki artış, sıcaklığa duyarlı nöronların aktivitesini artırırken vücut sıcaklığının düşmesi de bunların aktivitelerini azaltır. Böylece, bu nöronlar Bölüm 73'de tartışıldığı gibi vücut sıcaklığını artıran veya azaltan mekanizmaları kontrol ederler.

Vücut Suyunun Düzenlenmesi. Hipotalamus vücut suyunu iki yolla düzenler: (1) Susama duygusu yaratarak hayvanın ya da insanın su içmesini sağlar ve (2) İdrarla su atımını kontrol eder. *Susama merkezi* olarak adlandırılan bölge lateral hipotalamusta bulunmaktadır. Bu merkezde veya buna komşu alanlarda sıvı elektrolitleri çok yoğun duruma geldiğinde hayvanda su içmeye yönelik şiddetli bir istek gelişir, en yakın su kaynağını arar ve susama merkezindeki elektrolit yoğunluğu normale dönünceye kadar su içer.

Böbrekle su atımının kontrolü başlıca *supraoptik* çekirdekler tarafından yapılır. Vücut sıvıları çok yoğunlaştığında bu alandaki nöronlar uyarılır. Bu nöronlardan çıkan sinir lifleri hipotalamusun infindubulumu boyunca aşağı uzanarak arka hipofize gelir ve burada sinir uçlarından *antidiüretik hormon* (*vazopresin* de denir) salgılanır. Bu hormon kana emilerek böbreklere taşınır ve böbrek toplayıcı kanallarında su geriemiliminin artmasına yol açar. Böylece idrarla su kaybı azalır fakat elektrolit atımı devam ettiğinden vücut sıvılarının yoğunluğu normale döner. Bu işlevler Bölüm 28'de anlatılmıştır.

Uterus Kasılmasının ve Memeden Süt Boşalmasının Düzenlenmesi. *Paraventriküler çekirdeğin* uyarılması buradaki hücrelerin oksitosin salgılamasına yol açar. Bu hormon uterusun kasılabilirliğini artırır ve aynı zamanda meme alveollerini çevreleyen miyoepiteliyal hücrelerin kasılmasını sağlayarak alveoldeki sütün meme başından atılmasını sağlar.

Gebeliğin sonunda özellikle bol miktarda oksitosin salgılanır, bu salgı doğum sancılarının oluşmasına yardımcı olarak bebeğin çıkışını kolaylaştırır. Aynı zamanda bebek annesinin memesini emdiğinde meme başından hipotalamusa giden refleks bir sinyal, oksitosin salgılanmasına neden olur; oksitosin meme başından sütün boşalması için gerekli işlevleri yerine getirir, böylece bebek kendi beslenmesini sağlamış olur. Bu işlevler Bölüm 82'de tartışılmıştır.

Gastrointestinal Sistem ve Beslenmenin Düzenlenmesi. Hipotalamusun çeşitli alanlarının uyarılması hayvanda aşırı açlık, şiddetli bir iştah ve yoğun bir yiyecek arama isteği doğurur. Açlık ile en yakın ilişkili alan *lateral hipotalamik bölgedir*. Diğer yandan hipotalamusta bu bölgenin çift taraflı hasarlanması yeme isteğinin kaybolmasına, bazen de hayvanın açlıktan ölmesine yol açar.

Yeme isteğine karşıt olan, *doyma merkezi* olarak adlandırılan bir merkez de *ventromedyal çekirdekte* bulunur. Bu merkez elektriksel yolla uyarıldığında yemek yiyen bir hayvan ani olarak yemeyi durdurur ve yiyeceğe karşı tam bir ilgisizlik gösterir. Diğer yandan bu alan çift taraflı olarak tahrip edildiğinde ise hayvan doymak bilmez, hipotalamik açlık merkezleri aşırı aktive olur, şiddetli iştah ortaya çıkar ve sonuçta hayvan aşırı şişmanlar. Hipotalamustaki diğer bir bölge de gastrointestinal aktivitenin tüm kontrolüne katılan, dudak yalama ve yutma gibi birçok beslenme refleksini kontrol eden *mamiller cisimlerdir*.

Ön Hipofiz Bezinden Endokrin Hormon Salgılanmasının Hipotalamik Kontrolü. Hipotalamusta belirli alanların uyarılması *ön* hipofiz bezinden hormon salgılanmasına neden olur. Bu konu, endokrin bezlerin sinirsel kontrolü ile ilgili olarak Bölüm 74'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Temel mekanizmalar kısaca aşağıdaki gibidir.

Ön hipofiz bezi başlıca, önce hipotalamusun alt kısmına gelip sonra ön hipofiz damar sinüslerine dökülen venler yoluyla kanlanır. Ön hipofize ulaşmadan önce hipotalamustan geçerken kana, çeşitli hipotalamik çekirdeklerden özgül *salgılatıcı* ve *baskılayıcı hormonlar* katılır. Bu hormonlar kan dolaşımıyla ön hipofize taşınarak ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını kontrol eden bez hücrelerini etkilerler.

Özet. Hipotalamusun birçok farklı bölgesi özgül vejetatif ve endokrin işlevleri kontrol eder. Bu bölgelerin kesin sınırları hala tam olarak belirlenmemiştir; yukarıda anlatılan farklı hipotalamik işlevler için gösterilen bölgeler değişebilir.

Hipotalamusun Davranışla İlgili İşlevleri ve İlgili Limbik Yapılar

Uyarılmanın Ortaya Çıkardığı Etkiler. Hipotalamusun, vejetatif ve endokrin işlevlerinin yanısıra insan ve hayvan duygusal davranışları üzerinde de derin etkileri vardır, bu etkiler hipotalamusun uyarılması veya lezyonlarıyla ortaya çıkar.

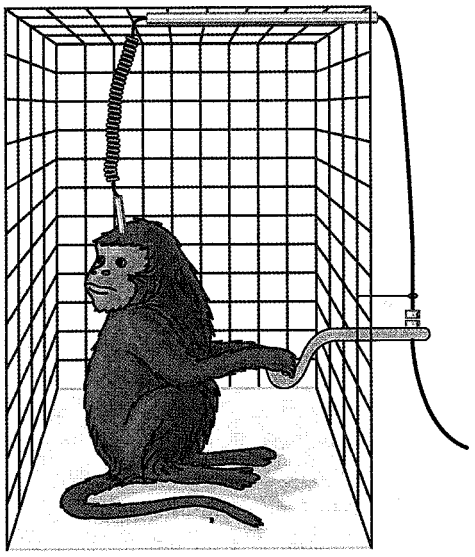
Hayvanlarda uyarılmayla ortaya çıkan bazı davranış etkileri aşağıdaki gibidir:

1. *Lateral hipotalamusun* uyarılması yukarıda tartışıldığı gibi sadece susama ve açlık duygusu yaratmakla kalmaz, aynı zamanda daha sonra tartışılacağı gibi hayvanın genel aktivite düzeyini artırarak hiddet ve kavga davranışına da yol açar.
2. *Ventromedyal çekirdeğin* ve çevresindeki alanların uyarılması, başlıca lateral hipotalamusun uyarılmasıyla ortaya çıkan davranışlara zıt etkiler yaratır-yani doyma hissi, *yemenin azalması* ve *sakinleşme*.
3. Üçüncü ventriküle yakın komşulukta bulunan *periventriküler ince çekirdek* bölgesinin (aynı zamanda hipotalamusun bu alanıyla devam eden mezensefalik santral gri maddesinin) uyarılması genellikle *korku* ve *cezalanma yanıtı* uyandırır.
4. *Seks dürtüsü*, hipotalamusun çeşitli alanlarından özellikle en ön ve arka hipotalamus bölgelerinden uyarılabilir.

Hipotalamus Lezyonlarının Ortaya Çıkardığı Etkiler. Hipotalamustaki lezyonlar genelde uyarılmayla ortaya çıkan etkilere zıt etkiler yaratır. Örneğin:

1. Lateral hipotalamusun çift taraflı lezyonları yeme içme dürtülerini azaltarak hemen hemen sıfır düzeyine indirir, çoğu zaman da ölümcül açlığa yol açar. Bu lezyonlar aynı zamanda hayvanda aktivitelerin çoğunun kaybıyla aşırı *pasifliğe* yol açar.
2. Hipotalamusun ventromedyal alanlarının çift taraflı lezyonu başlıca lateral hipotalamusun lezyonlarıyla oluşan etkilere zıt etkiler yaratır: aşırı yeme ve içme dürtüleri ile birlikte hiperaktivite görülmesine yol açar ve çoğu zaman en hafif kışkırtmaya karşı bile aşırı öfke nöbetleriyle birlikte vahşice davranışlar ortaya çıkar.

Limbik sistemin diğer alanlarının, özellikle amigdala, septal alan ve mezensefalondaki alanların uyarılması veya lezyonları çoğu kez hipotalamustakilere benzer etkiler gösterir. Bunlardan bazılarını sonra daha ayrıntılı olarak tartışacağız.



ŞEKİL 58-8

Maymun beyninde ödül ve ceza merkezlerini belirleme tekniği.

Limbik Sistemin Ödül ve Ceza İşlevi

Buraya kadar olan tartışmadan da anlaşıldığı gibi çeşitli limbik yapıların, özellikle duyuların *afektif* (duygu-durumu) doğasıyla ilgili olduğu açıktır, yani duyular ya *hoşa gider* ya da *hoşa gitmez*. Bu afektif nitelik aynı zamanda *ödül* veya *ceza* ya da *doyum* veya *tiksinme* olarak da adlandırılır. Belirli limbik alanların elektriksel yolla uyarılması hayvanın hoşuna giderken veya doyum sağlarken diğer bölgelerin uyarılması terör, ağrı, korku, savunma ve kaçma reaksiyonları veya tüm diğer cezalanma davranışlarını doğurur. Bu iki zıt yanıtlama sisteminin uyarılma derecesi hayvanın davranışını büyük ölçüde etkiler.

Ödül Merkezleri

Şekil 58-8 beynin özgül ödül ve ceza alanlarını belirlemede kullanılan bir tekniği göstermektedir. Bu şekilde, kafesin bir yanına bir kaldıraç yerleştirilmiştir ve kaldıracın üzerine basıldığında bir uyarıcıyla elektriksel bağlantı olur. Elektrotlar beynin farklı bölgelerine yerleştirilmiştir, böylece hayvan kaldıraca basarak bu bölgeleri uyarabilir. Bir bölgenin uyarılması hayvana ödüllendirilme duygusu veriyorsa hayvan kaldıraca tekrar tekrar, bazen saatte binlerce kez basacaktır. Üstelik ödül alanını uyarmanın karşısında bazı lezzetli yiyecekleri seçme şansı sunulduğunda bile, hayvanın çoğu zaman elektriksel uyarıyı tercih ettiği gözlenmektedir.

Bu yöntem kullanılarak başlıca ödül merkezlerinin medyal ön beyin demeti boyunca yer aldığı, özellikle *hipotalamusun lateral* ve *ventromedyal çekirdeklerinde* bulunduğu anlaşılmıştır. Lateral çekirdeklerin ödül alanları kapsamında bulunması -gerçekten burası en güçlü ödül alanlarından biridir- şaşırtıcıdır, çünkü bu alanın güçlü şekilde uyarılması hiddete yol açabilir. Bu durum çeşitli alanlar için de geçerlidir; zayıf uyaranlar ödüllenme duygusu yaratırken daha güçlü uyaranlar cezalanma duygusu yaratır. Daha az güçlü ödüllenme merkezleri; hipotalamustaki büyük ödüllenme merkezlerine göre ikincil alanlar; septum, amigdala, talamusun bazı alanları ve bazal gangliyonlarda bulunur ve aşağı doğru mezensefalonun bazal tegmentumuna uzanır.

Ceza Merkezleri

Şekil 58-8'de gösterilen aygıt kaldıraca basıldığında elektriksel uyaranın kesilmesine yol açacak fakat sürekli uyarı verecek şekilde de düzenlenebilir. Bu durumda elektrot ödüllenme alanlarından birindeyse hayvan kaldıraca basmayacak, fakat cezalanma bölgelerine uygulandığında hemen uyarıyı kesmeyi öğrenecektir. Bu alanların uyarılması hayvanın korku, terör, ağrı, cezalanma gibi tüm hoşnutsuzluk belirtilerini göstermesine neden olur.

Bu teknik kullanılarak en güçlü ceza ve kaçma duygusu yaratan alanların mezensefalonda Sylvius kanalını çevreleyen santral gri alanda bulunduğu ve yukarı doğru talamus ve hipotalamusun periventriküler alanına doğru uzandığı anlaşılmıştır. Daha az güçlü ceza alanları ise amigdala ve hipokampusun bazı bölgelerinde bulunmuştur. Özellikle ilginç olan, ceza merkezlerinin uyarılmasıyla sıklıkla ödül ve haz merkezlerinin baskılanmasıdır; bu da ceza ve korkunun haz ve ödüle baskın geldiğini gösterir.

Öfke—Ceza Merkeziyle Bağlantısı

Hipotalamusun ve diğer limbik yapıların ceza merkezleriyle ilgili olan ve çok iyi tanımlanmış duygusal

davranış modeli öfkedir. Bu, aşağıdaki şekilde tanımlanır:

Beynin ceza merkezlerinin, özellikle de *hipotalamusun periventriküler alanı* ve *lateral hipotalamusun* uyarılması hayvanda (1) savunma postürü oluşmasına, (2) pençelerin gerilmesine, (3) kuyruk kaldırmaya, (4) tıslamaya, (5) tükürük salgılamaya, (6) homurdanmaya, (7) tüylerin dikleşmesine, gözlerinin açılmasına ve pupilla genişlemesine sebep olur. Ayrıca çok hafif bir kışkırtma bile ani bir saldırıya geçmesine sebep olur. Bu genelde, şiddetle cezalandırılmış bir hayvandan beklenilebilecek bir davranış modelidir ve *öfke* olarak adlandırılır.

Normal bir hayvanda öfke olgusu, temelde hipotalamusun ventromedyal çekirdeklerinden gelen baskılayıcı uyarılarla kontrol altında tutulmaktadır. Ayrıca hipokampus ve ön limbik korteks bölümleri, özellikle ön singulat giruslar ve girus subkallozum öfke olgusunu baskılamaya yardımcı olur.

Sakinleşme ve Uysallık. Ödül merkezleri uyarıldığında tam tersi bir duygusal davranış biçimi oluşur: sakinleşme ve uysallık.

Ödül ve Cezanın Davranıştaki Önemi

Hemen hemen yaptığımız herşey bir bakıma ödül ve cezayla ilgilidir. Eğer ödüllenme getirecek bir iş yapıyorsak ona devam ederiz, eğer cezalanma söz konusu ise işi bırakırız. Bu nedenle, ödül ve ceza merkezleri şüphesiz, fiziksel aktivitelerimizin, dürtülerimizin, nefretimizin, motivasyonlarımızın kontrolünde en önemlilerindendir.

Trankilizanların Ödül ve Ceza Merkezleri Üzerindeki Etkisi. Klorpromazin gibi bir trankilizanın (sakinleştirici) uygulanması genellikle ödül ve ceza merkezlerinin her ikisini birden baskılar, dolayısıyla hayvanın duygusal tepkilerini azaltır. Onun için psikotik durumlarda trankilizanların hipotalamus ve limbik sistemle bağlantılı birçok önemli davranış alanını baskılayarak etki yaptıkları sanılmaktadır.

Öğrenme ve Bellekte Ödül ve Cezanın Önemi - Alışma ve Pekiştirme

Hayvan deneyleri, bir ödül ya da cezaya neden olmayan duysal deneyimlerin çok güç hatırlandığını göstermiştir. Beyinden elde edilen elektriksel kayıtlar yeni kazanılmış duysal uyarıların daima çeşitli kortikal alanları uyardığını gösterir. Fakat uyaran tekrar tekrar uygulansa da duysal deneyim bir ceza veya ödül duyusu doğurmuyorsa kortikal yanıtlar neredeyse tamamen söner. Böylece hayvan özgül duysal uyarana *alışır* ve artık onu ihmal eder.

Eğer uyaran nötr olmak yerine ceza ya da ödüllenmeye neden oluyorsa kortikal yanıt, uyarı tekrarlandıkça söneceği yerde daha da şiddetlenir, burada yanıtın pekiştirildiğinden söz edilir. Bir hayvan ödül ve cezaya neden olan duyular için kuvvetli bellek izleri oluştururken sıradan duysal uyarılara karşı tam bir alışma geliştirir.

Limbik sistemin ceza ve ödül merkezlerinin öğrendiğimiz bilginin seçilmesinde önemli rolü olduğu açıktır, genellikle bilginin yüzde 99'u atılır yüzde 1'den azı da bellekte saklanır.

Limbik Sistemin Diğer Bölümlerinin Özgül İşlevleri

Hipokampusun İşlevleri

Hipokampus, serebral korteksin, lateral ventrikülün iç kısmının ventral yüzeyini oluşturmak üzere içe doğru katlanan uzamış parçasıdır. Hipokampusun bir ucu amigdaloid çekirdeklere dayanır, bir kenarı da temporal lobun ventromedyal korteksini oluşturan parahipokampal girus ile kaynaşır.

Hipokampus ona bağlı temporal ve paryetal lob yapıları ile birlikte *hipokampal formasyon* olarak adlandırılır ve serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mamiller cisimler gibi temel limbik sistem bölgeleriyle sayısız dolaylı bağlantı gösterir. Hemen her türlü duysal deneyim hipokampusun hiç olmazsa küçük bir bölümünü aktive eder, buna karşılık hipokampus, özellikle en büyük çıkış yolu olan *forniks* yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece hipokampus, daha sonra da görülebileceği gibi, gelen duysal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranışları başlatmak üzere içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynar. Diğer limbik yapılarda olduğu gibi hipokampusun değişik alanlarının uyarılması da öfke, edilgenlik, aşırı seks güdüsü gibi hemen her türlü davranış biçiminin görülmesine sebep olur.

Hipokampusun diğer bir özelliği aşırı uyarılabilmesidir; örneğin hafif elektriksel uyaranlar hipokampus bölgelerinde uyaran kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere neden olur; bu da hipokampusun belki normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir. Hipokampus nöbetleri sırasında insanlar koku, görme, işitme, dokunma ve bunun gibi halüsinasyonlar içeren çeşitli psikomotor etkiler yaşarlar; kişi bilincini kaybetmemiş olsa ve yaşananların gerçek olmadığını bilse bile bu halüsinasyonlar önlenemez.

Hipokampusun bu aşırı uyarılabilme nedenlerinden biri belki de hipokampus korteksinin bazı alanlarının beynin diğer bölgeleri gibi altı tabaka değil üç sinir hücresi tabakasından oluşmasıdır.

Hipokampusun Öğrenmedeki Rolü

Hipokampusların Çift Taraflı Çıkarılması-Öğrenme Yeteneğinin Kaybı. Hipokampuslar epilepsi tedavisi için az sayıda insanda cerrahi girişimle çift taraflı olarak çıkarılmıştır. Bu insanlar önceden öğrenilmiş anıları tatminkar bir şekilde hatırlayabilmekte, ancak sözel simgelere dayanan yeni bilgi edinememektedirler. Gerçekten de, her gün ilişkide oldukları insanların isimlerini bile öğrenemezler. Yine de günlük aktiviteleri sırasında gerçekleşen olayları bir an için hatırlayabilirler. Böylece, saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler ama birkaç dakikadan fazla uzun süreli bellek oluşturma yetenekleri ya kısmen ya da tamamen yok olmuştur. Bu, Bölüm 57'de tartışılan *anterograd amnezi* denilen olgudur.

Hipokampusun Öğrenmedeki Teorik İşlevi. Hipokampus olfaktör korteksin bir bölümü olarak gelişmiştir. Aşağı sınıf hayvanlarda bu korteks hayvanın ne yiyeceğini, hangi nesnenin tehlikeli olduğunu, hangi kokunun seksе davet ettiğini saptamakta önemli rol oynar; yani ölüm-kalım önemi taşıyan kararları alır. Beynin en erken evrimsel gelişiminde hipokampus muhtemelen, gelen duysal sinyallerin önemini ve önem derecesini belirleyen ve kritik kararlar alan bir nöron mekanizmasını oluşturmuştur. Bu kritik karar alma yeteneği bir kez oluştuktan sonra belki de beynin geri kalan kısmı aynı karar için yine ona başvurur. Hipokampus bir nöron sinyalinin önemli olduğunu bildirdiğinde, bu belleğe alınır.

Kişi nötr uyaranlara çabucak alıştığı halde zevk veya ağrıya sebep olan duysal bir deneyim daha gayretli bir şekilde öğrenilir. Bunun mekanizması nedir? Hipokampusun kısa-süreli belleğin uzun-süreli belleğe çevrilmesine yol açan dürtüyü sağladığı ileri sürülmüştür; yani hipokampus, yeni bilgi kalıcı olarak depolanıncaya kadar, tekrarlanması gereken bazı sinyalleri depo alanlarına taşımaktadır. Mekanizma ne olursa olsun hipokampuslar olmadan sözel ya da simgesel uzun-süreli anıların *pekiştirilmesi* ya zayıf olur ya da mümkün olmaz.

Amigdalanın İşlevleri

Amigdala her temporal lobun medyal ön kutbunun korteksinin hemen altında bulunan çekirdek topluluğudur. Limbik sistemin diğer bölgeleriyle olduğu gibi hipotalamusla da çok sayıda iki yönlü bağlantıları vardır.

Aşağı sınıf hayvanlarda amigdala büyük ölçüde koku uyaranlarıyla ve onların limbik beyinle olan karşılıklı bağlantıları ile ilişkilendirilir. Bölüm 53'de belirtildiği gibi koku traktusunun en büyük kollarından biri, amigdalanın *kortikomedyal çekirdekler* olarak adlandırılan kısmında sonlanır. Bu bölge temporal lobun olfaktor piriform alanında, hemen korteksin altında yer alır. İnsanda amigdalanın bir başka bölümü olan *bazolateral çekirdekler*, bu olfaktor parçadan çok daha fazla gelişmiştir, genellikle koku uyaranlarıyla bağlantılı olmayan davranış aktivitelerinde önemli roller oynar.

Amigdala, limbik korteksin bütün bölümlerinden olduğu kadar, temporal, paryetal, oksipital lobların neokorteksinden, özellikle de işitsel ve görsel asosiyasyon alanlarından nöron sinyalleri alır. Bu çok yönlü bağlantıları sayesinde amigdala, limbik sistemin kişinin dünyadaki yerini gördüğü "pencere"si olarak adlandırılmıştır. Amigdala sinyalleri (1) yukarıdaki kortikal alanlara (2) hipokampusa (3) septuma (4) talamusa ve (5) özellikle hipotalamusa iletir.

Amigdalayı Uyarmanın Etkileri. Genelde amigdalanın uyarılması hemen hemen hipotalamus uyarılmasında görülen bütün etkileri ve diğer bazı etkileri doğurur. Hipotalamus aracılığıyla oluşan etkiler (1) arteryel basınçta düşme veya yükselme, (2) kalp atım hızının artması veya azalması, (3) sindirim sisteminde hareket ve salgının artması veya azalması, (4) dışkılama ve işeme, (5) pupilla genişlemesi ya da nadiren daralması, (6) piloereksiyon, (7) çeşitli ön hipofiz hormonlarının, özellikle gonadotropinlerin ve adrenokortikotrop hormonların salgılanmasıdır.

Hipotalamus aracılığı ile oluşan etkilerden başka, amigdala uyarılması farklı tipte istemsiz hareketlere neden olur. Bunlar (1) başı kaldırma, vücudu bükme gibi tonik hareketler, (2) dönme hareketleri, (3) bazen klonik, ritmik hareketler, (4) koku, yeme, yalanma, çiğneme ve yutma ile bağlantılı farklı tipte hareketleri içerir.

Ayrıca bazı amigdaloid çekirdeklerin uyarılması nadiren, öfke, kaçma, ceza ve korku ile karakterize olan, daha önce hipotalamus uyarılmasıyla ortaya çıktığı belirtilen öfke modeline benzer bir davranışa neden olur. Diğer çekirdeklerin uyarılması da ödüllenme ve zevk tepkileri verebilir.

Son olarak, amigdalanın diğer kısımlarının uyarılması ereksiyon, çiftleşme hareketleri, ejakulasyon, ovulasyon, uterus faaliyeti, erken doğum gibi cinsel yanıtlara neden olur.

Amigdalanın İki Taraflı Çıkarılmasının Etkileri-Klüver-Bucy Sendromu. Bir maymunda her iki temporal lobun ön bölgeleri harap edildiğinde sadece temporal korteks bölümleri değil temporal lobların içinde yer alan amigdaller de haraplanır. Bu durum, Klüver-Bucy sendromu denilen bir seri davranış değişikliklerine sebep olur. Bu hayvanlarda (1) aşırı korkusuzluk (2) herşeye karşı aşırı merak, (3) çabuk unutma, (4) her nesneyi ağza götürme, hatta sert nesneleri yemeye çalışma (5) sıklıkla yavru hayvanlarla hatta farklı cinsiyet veya türden hay-

vanlarla bile çiftleşmeye çalışacak denli aşırı cinsel dürtüler bulunur. Benzeri lezyonlar insanlarda nadir görülmesine rağmen, hasta insanlar da maymundan çok farklı reaksiyon vermezler.

Amigdalanın Tüm İşlevi. Amigdalalar yarı bilinçli bir düzeyde çalışan davranışsal bilinç alanı gibi görünmektedir. Aynı zamanda kişinin çevresi ve düşünceleri ile ilgili anlık durumunu limbik sisteme yansıtırlar. Bu bilgilere dayanarak amigdalaların kişinin her duruma uygun bir davranış yanıtı oluşturmasını sağladığına inanılmaktadır.

Limbik Korteksin İşlevi

Limbik sistemin en az anlaşılmış kısmı *limbik korteks* denilen ve subkortikal limbik yapıları saran serebral korteks halkasıdır. Bu bölge, korteksin geri kalan kısımlarından limbik sisteme ve aynı zamanda ters yöne sinyallerin iletildiği bir geçiş alanı işlevi görür. Bu yüzden limbik korteks *gerçekte davranışı kontrol eden bir serebral asosiasyon alanı* gibidir.

Limbik korteksin değişik bölgelerinin uyarılması bunların işlevleri hakkında doğru bir bilgi vermemiştir. Bununla birlikte, limbik sistemin bölgelerinin uyarılmasında tanımlanan bütün davranış modelleri limbik korteksin değişik kısımları uyarıldığında da oluşturulabilir. Keza bazı limbik kortikal alanların çıkarılması da hayvan davranışında aşağıdaki gibi bazı kalıcı değişikliklere neden olur.

Ön Temporal Korteksin Çıkarılması. Ön temporal korteks çift taraflı çıkarıldığında hemen daima amigdalalar da zarar görür. Bu konu daha önce tartışılmış ve Klüver-Bucy sendromuna işaret edilmiştir. Hayvan özellikle tüketici bir davranış geliştirir, önüne gelen her şeyi yoklar, uygun olmayan hayvanlara ve cansız nesnelere karşı şiddetli seks güdüsü gösterir, bütün korkusunu kaybeder ve sonuçta uysallaşır.

Arka Orbital Frontal Korteksin Çıkarılması. Orbital frontal korteksin çift taraflı çıkarılması yoğun motor huzursuzluk sonucu uykusuzluğa sebep olur, hayvan sürekli hareket halindedir ve neredeyse hiç oturmadan sürekli dolaşır.

Ön Singulat ve Subkallozal Girusların Çıkarılması. Bu iki girus limbik korteksin prefrontal serebral korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağını oluşturur. Bu girusların çift taraflı harabiyeti septum ve hipotalamustaki öfke merkezlerini prefrontal inhibitör etkiden kurtarır. Onun için hayvan hırçınlaşabilir ve normal halinden daha çok öfke nöbetlerine maruz kalır.

Özet. Daha ileri bilgiler edinilinceye kadar belki en iyisi limbik kortikal alanların, davranış biçimlerini kontrol eden subkortikal limbik yapıların işlevleri ile serebral korteksin özgül alanlarının işlevleri arasında orta derece ilişkilendirici bir konumda olduğunu kabul etmektir. O halde, ön temporal kortekste özellikle tat ve koku asosiyasyonları bulunur. Parahipokampus giruslarında karmaşık işitsel asosiyasyonları ve arka temporal lobun Wernicke alanından kaynaklanan karmaşık düşünce asosiyasyonları bulunur. Orta ve arka singular kortekste ise duysal motor davranış asosiasyonlarının bulunduğuna inanılır.

Kaynaklar

Adell A, Celada P, Abellan MT, Artigas F: Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. Brain Res Brain Res Rev 39:154, 2002.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR: Role of the amygdala in decision-making. Ann N Y Acad Sci 985:356, 2003.

Blank T, Nijholt I, Spiess J: Molecular determinants mediating effects of acute stress on hippocampus-dependent synaptic plasticity and learning. Mol Neurobiol 29:131, 2004.

Bouret SG, Simerly RB: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. Endocrinology 145:2621, 2004.

Conlon R, Hobson JA: Understanding the Human Mind. New York: John Wiley, 1999.

Denton DA, McKinley MJ, Weisinger RS: Hypothalamic integration of body fluid regulation. Proc Natl Acad Sci U S A 93:7397, 1996.

Drevets WC: Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. Ann N Y Acad Sci 985:420, 2003

Gerashchenko D, Shiromani PJ: Different neuronal phenotypes in the lateral hypothalamus and their role in sleep and wakefulness. Mol Neurobiol 29:41 ,2004.

Guillery RW: Branching thalamic afferents link action and perception. J Neurophysiol 90:539, 2003.

Haines DE: Fundamental Neuroscience. New York: Churchill Livingstone, 1997.

Holland PC, Gallagher M: Amygdala—frontal interactions and reward expectancy. Curr Opin Neurobiol 14:148, 2004.

Joels M, Verkuyl JM, Van Riel E: Hippocampal and hypothalamic function after chronic stress. Ann N Y Acad Sci 1007:367, 2003.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Kelley AE: Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. Neurosci Biobehav Rev 27:765, 2004.

LeDoux JE: Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci 23:155, 2000.

Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. News Physiol Sci 19:22, 2004.

Morris JF, Ludwig M: Magnocellular dendrites: prototypic receiver/transmitters. J Neuroendocrinol 16:403, 2004.

Phelps EA: Human emotion and memory:interactions of the amygdala and hippocampal complex. Curr Opin Neurobiol 14:198, 2004.

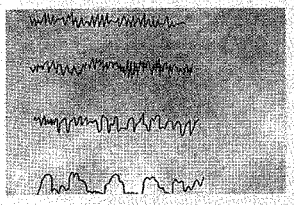
Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol Rev 83:803, 2003.

van den Pol AN: Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters. Neuron 40:1059, 2003.

Vann SD, Aggleton JP:The mammillary bodies: two memory systems in one? Nat Rev Neurosci 5:35, 2004.

Wild B, Rodden FA, Grodd W, Ruch W: Neural correlates of laughter and humour. Brain 126:2121, 2003.

Beynin Etkinlik Durumları-Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar



Hepimiz beynin uyku, uyanıklık, aşırı uyarılma durumlarını ve neşe, depresyon ve korku gibi farklı duygulanım düzeylerini biliriz. Tüm bu durumlar, yine beyinde üretilen farklı uyarıcı ve baskılayıcı güçlerin sonucudur. Bölüm 58'de beynin geniş bölümlerini aktive etme yeteneğine sahip farklı sistemleri tanıtırken, bu konuyu kısmen tartışmaya başlamıştık. Bu bölümde, uykudan başlayarak beynin özgül durumları hakkında bilinenleri kısaca gözden geçireceğiz.

Uyku

Uyku, kişinin duysal veya diğer uyaranlarla uyandırılabileceği bilinçsizlik durumu olarak tanımlanmaktadır ve kişinin bilinçsizlik durumundan uyandırılamadığı *komadan* ayırt edilmelidir. Uykunun, çok hafif uykudan çok derin uykuya kadar uzanan farklı düzeyleri vardır; uyku araştırıcıları da uykuyu, aşağıdaki şekilde farklı niteliklere sahip tümüyle farklı iki tipe ayırmaktadırlar.

Uykunun İki Tipi. Kişi her gece, birbirini ardarda izleyen iki farklı uyku tipi aşaması yaşar. Bunlardan (1) ilki, daha sonra tartışacağımız gibi beyin dalgalarının çok güçlü ve çok düşük frekanslı olduğu için yavaş *dalga uykusu* ve (2) ikincisi, kişi uykuda olmasına karşın gözlerde hızlı hareketler oluştuğu için *hızlı-göz hareketi* (rapid-eye-movement, REM) *uykusu* olarak adlandırılır.

Her gece uyunan uykunun büyük kısmı yavaş-dalga uykusu tipindedir; bu, kişinin saatler boyunca uyanık kaldıktan sonra uykusunun ilk saatindeki derin ve dinlendirici tipteki uykudur. Öte yandan, REM uykusu genç erişkinde uyku süresinin %25'ini kaplayan dönemler şeklinde ortaya çıkar; bu dönemler normalde her 90 dakikada bir yinelenir. Bu uyku tipi pek sakin değildir ve genellikle canlı düşlerle bağlantılıdır.

Yavaş-Dalga Uykusu

Çoğumuz, en son 24 saatten fazla uyanık kaldığımız bir dönemin ardından uykuya daldıktan sonraki ilk saati anımsadığımızda derin yavaş-dalga uykusunun özelliklerini anlayabiliriz. Bu uyku son derece dinlendiricidir ve hem periferik damar tonusunda hem de diğer birçok vejetatif vücut işlevlerinde azalmayla birliktedir. Örneğin, kan basıncında, solunum hızında ve bazal metabolizmada %10-30 azalma gözlenir.

Yavaş-dalga uykusu "düşsüz uyku" olarak adlandırılmakla birlikte yavaş-dalga uykusu sırasında da düş görülmekte, hatta bazen kabuslar ortaya çıkmaktadır. Yavaş-dalga uykusu ve REM uykusu sırasında görülen düşler arasındaki fark, REM uykusu sırasında görülen düşlerin daha fazla vücut kas aktivitesi ile bağlantılı olması, yavaş-dalga uykusu sırasında görülen düşlerin ise genellikle hatırlanmamasıdır. Yani, yavaş-dalga uykusu sıra-

sında düşlerin bellekte pekiştirilmesi gerçekleşmemektedir.

REM Uykusu (Paradoks Uyku, Desenkronize Uyku)

Normal bir gece uykusunda, 5-30 dakika süren REM uykusu dilimleri genellikle ortalama 90 dakikada bir ortaya çıkar. Kişi çok uykulu ise, REM uyku dilimleri kısadır, ve hatta ortadan kalkabilir. Tersine, kişi gece boyunca gittikçe daha fazla dinlenmiş olduğu için REM uykusu dilimleri gittikçe uzar.

REM uykusunun bazı önemli özellikleri vardır.

1. Genellikle aktif düş görme ve aktif vücut kas hareketleriyle birliktedir.
2. Kişi, yavaş-dalga uykusuna göre duysal uyaranlarla daha zor uyanır, ancak öte yandan kişi sabahları genellikle yavaş-dalga uykusu değil REM uykusu sırasında kendiliğinden uyanır.
3. Omurilik kas kontrolü alanlarının güçlü biçimde baskılandığını gösterecek şekilde tüm vücutta kas tonusu son derece azalmıştır.
4. Kalp ve solunum hızı, düş görme durumu için özgün bir şekilde düzensizleşir.
5. Periferik kasların aşırı baskılanmasına karşın düzensiz kas hareketleri oluşur. Bunlar hızlı göz hareketlerine ek olarak ortaya çıkar.
6. Beyin REM uykusunda oldukça aktiftir ve toplam beyin metabolizmasında %20 ölçüsünde artış oluşabilir. Elektroensefalogram (EEG) da uyanıklıkta oluşanlara benzer beyin dalgaları içerir. Bu uyku tipi, kişinin beyindeki yüksek etkinliğe rağmen uyuması bir paradoks olduğu için, *paradoks uyku* olarak da adlandırılır.

Özetle, REM uykusu beynin oldukça aktif olduğu bir uyku tipidir. Ancak, REM uykusu sırasındaki beyin etkinliği, kişinin çevresindekilerden haberdar olmasını sağlamaya uygun bir şekilde yönlendirilmemektedir, ve bu nedenle kişi gerçekten uykudadır.

Temel Uyku Kuramları

Uykunun Aktif Bir Baskılama Sürecinin Sonucu Olduğuna İnanılmaktadır. Eski bir uyku kuramına göre, *retiküler aktive edici sistem* adını alan üst beyin sapının uyarıcı alanları, uyanık geçirilen gün boyunca yorulmakta ve bunun sonucunda inaktif hale geçmektedir. Bu *uykunun pasif kuramı* olarak adlandırılmaktadır. Önemli bir deney bu bakışın, *uykunun olasılıkla aktif baskılayıcı süreçlerin sonucu* olduğunu ileri süren güncel kanıyla yer değiştirmesine yol açmıştır: Beyin sapının orta pons bölgesinde kesilmesinin hiçbir zaman uyuyamayan bir beyne yol açtığı keşfedilmiştir. Diğer bir deyişle, beyin sapının orta pons düzeyinin altında, beynin diğer bölgelerini baskılayarak uykuya yol açan bir merkez var gibi görünmektedir.

Uykuya Yol Açabilen Nöron Merkezleri, Nörohümoral Maddeler, Mekanizmalar-Serotonin İçin Olası Bir Özgül Rol

Beynin birkaç özgül alanının uyarılması doğal uykuya benzer niteliklerde uyku oluşturmaktadır. Bu alanların bazıları şunlardır:

1. Yaklaşık olarak doğal bir uykuya neden olan en belirgin uyarılma alanı, *ponsun alt yarısı ve medullada yer alan rafe çekirdekleridir.* Bunlar orta hatta yer alan ince bir çekirdek tabakasıdır. Bu çekirdeklerden çıkan sinir lifleri, beyin sapı retiküler formasyonuna ve yukarı doğru talamus, neokorteks, hipotalamus ve limbik sistemin çoğu alanına, ve hatta beynin neokorteksine doğru yaygın olarak dağılmaktadır. Ayrıca, lifler aşağı doğru omuriliğe uzanıp, Bölüm 48'de tartışıldığı gibi ağrı dahil olmak üzere duysal sinyalleri baskılayacakları arka boynuzlarda sonlanırlar. Bu rafe nöronlarının lif sonlanmalarının çoğunun *serotonin* salgıladığı bilinmektedir. Bir hayvana serotonin yapımını durduran bir ilaç uygulandığında, hayvan genellikle bunu izleyen birkaç gün boyunca uyuyamamaktadır. Bu nedenle, serotoninin uyku oluşumu ile ilgili temel bir transmiter madde olduğu varsayılmaktadır.
2. *Nukleus tractus solitarius* içindeki bazı alanların uyarılması da uyku oluşturmaktadır. Bu çekirdek vagus ve glossopharingeal sinirlerle gelen viseral duysal sinyallerin omurilik ve ponstaki sonlanma bölgesidir.
3. Diensefalondaki bazı bölgelerin uyarılması da uykuyu kolaylaştırmaktadır. Bu bölgeler, (a) hipotalamusun özellikle suprakiyazmal alandaki rostral kısmı, ve (b) talamusun yaygın çekirdeklerindeki bazı alanlardır.

Uyku Kolaylaştırıcı Merkezlerdeki Lezyonlar Yoğun Uyanıklığa Yol Açabilir. *Rafe çekirdeklerindeki* tek tek lezyonlar yüksek bir uyanıklık düzeyine yol açarlar. Bu, *anteriyor hipotalamusun medyal rostral suprakiyazmal kısmı* içindeki iki taraflı lezyonlar için de geçerlidir. Her iki durumda da, mezensefalonun ve ponsun üst kısmının uyarıcı retiküler çekirdekleri baskılamadan kurtularak yoğun uyanıklığa yol açmaktadır. Gerçekten, ön hipotalamusun lezyonları bazen hayvanda bitkinlikten ölüme neden olacak kadar yoğun uyanıklığa yol açar.

Uykuyla İlişkili Diğer Olası Transmiter Maddeler. Deneyler, birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin-omurilik sıvılarında, kan veya idrarlarında, diğer bir hayvanın ventriküler sistemine enjekte edildiğinde uykuya yol açan bir madde veya maddeler bulunduğunu göstermiştir. Olası bir madde olarak, birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin-omurilik sıvıları ve idrarlarında biriken düşük molekül ağırlıklı bir madde olan *muramil peptit* saptanmıştır. Bu uyku oluşturucu maddenin sadece mikrogramları üçüncü ventriküle enjekte edildiğinde, birkaç dakika içinde doğal uyku oluşmakta ve hayvan saatlerce uyuyabilmektedir. Benzer etkiye sahip diğer bir madde, uyuyan hayvanların kanından izole edilen dokuz amino asitli bir peptittir. Ve

henüz molekül yapısı belirlenmemiş olan üçüncü bir uyku faktörü de birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin saplarının nöron dokusundan saflaştırılmıştır. Uzamış uyanıklık durumunun, uyku faktör veya faktörlerinin beyin sapı ve beyin-omurilik sıvısında ilerleyici olarak birikimine yol açarak uykuya neden olması olasıdır.

REM Uykusunun Olası Nedeni. Yavaş-dalga uykusunun neden dönemler şeklinde REM uykusuyla bölündüğü anlaşılmamıştır. Ancak, asetilkolinin etkisini taklit eden ilaçlar REM uykusunun ortaya çıkışını artırmaktadır. Bu nedenle, üst beyin sapı retiküler formasyonundaki asetilkolin salgılayan büyük nöronların yaygın lifleri ile beynin birçok kısmını aktive ettiği ileri sürülmüştür. Bu kuramsal olarak REM uykusunda beynin belirli bölgelerindeki aşırı aktiviteyi açıklamaktadır. Ancak, bu sinyaller beyinde uyanıklık durumuna özgün olan normal bilinci oluşturmaya neden olacak şekilde yönlendirilmemektedir.

Uyku ve Uyanıklık Döngüsü

Buraya değin yapılan tartışmalar uykuyla ilişkili nöron alanlarını, transmiterleri ve mekanizmaları ele almış, ancak uyku-uyanıklık döngüsünün döngüsel, birbirine zıt özelliğini açıklamamıştır. Bu konuya bugüne değin bir açıklama getirilmemiştir. Bu nedenle, hayal gücümüzü kullanarak, uyku-uyanıklık döngüsünün ritmikliğini açıklamak üzere aşağıdaki olası mekanizmayı önerebiliriz.

Uyku merkezleri aktive *olmadıklarında*, mezensefalik ve üst ponsun retiküler çekirdeklerinin baskıdan kurtulması bu bölgenin kendiliğinden aktif duruma geçmesine olanak sağlar. Bu, hem serebral korteksin hem de periferik sinir sisteminin uyarılmasına yol açar. Daha sonra bu iki sistem de, retiküler çekirdekleri daha da aktifleyecek *pozitif geribildirim* işaretleri gönderirler. Tüm bu pozitif geribildirim etkinliği nedeniyle, uyanıklık bir kez oluştuğunda devam etmesi yönünde doğal bir eğilim gösterir.

Beyin saatler boyunca aktif durumda kaldığında, tahminen aktive edici sistem içindeki nöronlar bile yorulacaklardır. Bunun sonucunda, mezensefalondaki retiküler çekirdeklerle korteks arasındaki pozitif geribildirim döngüsü zayıflayacak ve uyku merkezlerinin baskılayıcı etkileri baskınlaşarak uyanıklık durumundan uyku durumuna hızlı bir geçişe yol açacaktır.

Bunun ardından, uzayan uyku süresince, retiküler aktive edici sistemin uyarıcı nöronlarının, uzun dinlenme dönemine bağlı olarak gitgide uyarılabilirliği artarken, uyku merkezlerinin baskılayıcı nöronları aşırı etkinlikleri nedeniyle daha zor uyarılabilir hale gelecek ve yeni bir uyanıklık dönemi başlayacaktır.

Bu genel kuram, uykudan uyanıklığa ve uyanıklıktan uykuya hızlı geçişleri açıklayabilmektedir. Bu, aynı zamanda, uyarılmayı ve kişinin zihni bir düşünceyle meşgul olduğunda ortaya çıkan uykusuzluğu, vücut etkinliği ile ortaya çıkan uyanıklığı ve kişinin uyku veya uyanıklık durumunu etkileyen birçok diğer koşulu da açıklamaktadır.

Uykunun Fizyolojik Etkileri

Uyku başlıca iki tipte fizyolojik etkiye sahiptir: Birincisi sinir sisteminin kendisi üzerine olan etkiler, ve ikincisi vücudun diğer işlevsel sistemleri üzerine olan etkiler. Sinir sistemi üzerine etkileri çok daha önemlidir. Çünkü, boyun hizasında omurilik kesisi olan (ve dolayısıyla kesi bölgesinin altında uyku-uyanıklık döngüsü olmayan) bir kişinin vücudunda kesi seviyesi altında uyku ve uyanıklık döngüsünün yokluğuna bağlanabilecek zararlar görülmez.

Ancak, uykudan yoksunluk, merkezi sinir sistemi işlevlerini kesinlikle etkiler. Uzun süren uyanıklık, genellikle zihnin ilerleyici işlev bozukluğuna ve hatta bazen anormal davranışsal etkinliklere neden olur.

Hepimiz, uzun süren bir uyanıklık döneminin sonunda düşüncelerimizin bulanıklaştığını biliriz. Ayrıca, kişi uykusuz kalmaya zorlandığında sinirlilik gösterir ve hatta psikotik hale gelebilir. Bu nedenle, uykunun çeşitli yollardan hem beyin aktivitesinin normal düzeyini koruduğunu hem de merkezi sinir sisteminin farklı parçaları arasındaki normal "dengeyi" sağladığını varsayabiliriz. Bu, elektronik analog bilgisayarların uzun kullanım dönemleri sonunda "sıfırlanması" gerekliliğine benzetilebilir. Çünkü, bu tür bilgisayarlar çalıştıkları sürece adım adım "başlangıç durumlarından" sapmaya başlarlar. Bazı beyin bölgelerinin uyanıklık sırasında aşırı kullanımı nedeniyle, bu alanlarla sinir sisteminin geri kalan kısmı arasındaki dengenin bozulması sonucunda, aynı etkinin merkezi sinir sisteminde de oluştuğunu varsaymak akla yakındır.

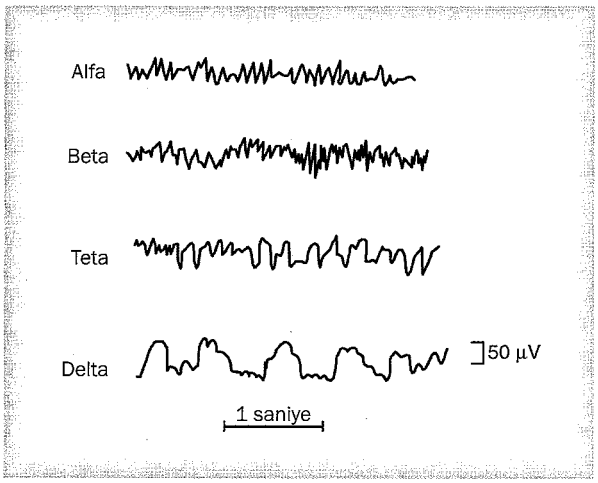
Uykunun temel değerinin *nöron merkezleri arasındaki doğal dengeyi* yeniden oluşturmak olduğunu varsayabiliriz. Uykunun özgül fizyolojik işlevleri gizemini sürdürmektedir ve çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır.

Beyin Dalgaları

Beyin yüzeyinden ve hatta kafanın dış yüzeyinden elde edilen elektriksel kayıtlar, beynin sürekli bir elektriksel etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Elektriksel etkinliğin hem şiddeti hem de içerdiği kalıplar, büyük ölçüde, *uyku, uyanıklık* ve *epilepsi* gibi beyin hastalıkları ve hatta bazı *psikozlar* nedeniyle beynin uyarılma düzeyinde ortaya çıkan değişimler tarafından belirlenmektedir. Şekil 59-1'de gösterilen elektriksel potansiyellerdeki salınımlar *beyin dalgaları* olarak adlandırılırlar. Kaydın tümüne ise EEG (elektroensefalogram) adı verilir.

Beyin dalgalarının kafatası yüzeyindeki genlikleri 0-200 mikrovolt arasında, sıklıkları (frekansları) ise birkaç saniyede bir ile saniyede 50 veya üstü arasında değişir. Dalgaların karakteri serebral korteksin ilgili bölgelerindeki etkinlik düzeyine bağlıdır, ve dalgalar uyanıklık, uyku ve koma durumları arasında büyük farklılıklar gösterirler.

Beyin dalgaları çoğu zaman düzensizdir ve EEG'de genel bir kalıbın tanımlanması olanaksızdır. Diğer zamanlarda ise farklı kalıplar ortaya çıkar. Bunlardan bazıları, daha sonra tartışılacak olan epilepsi gibi beyin hastalıklarına özgü kalıplardır.



ŞEKİL 59-1

Normal elektroensefalogramdaki beyin dalgalarının çeşitli tipleri.

Normal kişilerde EEG'deki dalgaların çoğu şekil 59-1'de de gösterildiği gibi *alfa, beta, teta* ve *delta dalgaları* olarak sınıflandırılabilirler.

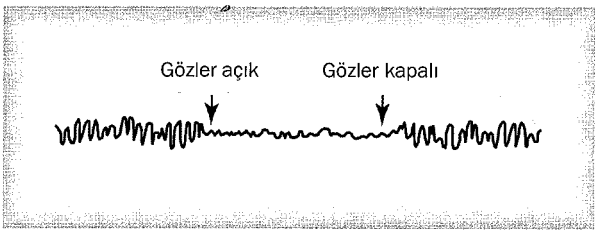
Alfa dalgaları saniyede 8-13 arası frekanslardaki ritmik dalgalardır ve sakin dinlenme durumundaki genç uyanık erişkinlerin hemen hemen tümünün EEG'sinde bulunurlar. Bu dalgalar en güçlü olarak oksipital bölgede ölçülmekle birlikte, paryetal ve frontal bölgelerde de gözlenirler. Genlikleri genellikle 50 mikrovolt civarındadır. Derin uyku sırasında alfa dalgaları ortadan kalkar.

Uyanık durumdaki kişinin dikkati özel tipte bir zihinsel etkinliğe yöneltildiğinde, alfa dalgaları yerini senkron olmayan, yüksek frekanslı ve fakat genliği düşük *beta dalgalarına* bırakırlar. Şekil 59-2, gözlerin parlak ışıkta açılması ve daha sonra kapanmasının alfa dalgaları üzerine etkilerini göstermektedir. Görsel uyarılmanın alfa dalgalarını ani olarak durdurduğuna ve bunların yerine düşük genlikli senkron olmayan beta dalgalarının ortaya çıktığına dikkat ediniz.

Beta dalgaları, saniyede 14'ten yüksek, 80'den düşük sıklıktadırlar. Başlıca beynin paryetal ve frontal alanlarından bu bölgelerin özgül aktivasyonu sırasında kaydedilirler.

Teta dalgaları saniyede 4-7 arasında sıklığa sahiptirler. Özellikle çocukların paryetal ve temporal bölgelerinde gözlenmekle birlikte, bazı erişkinlerde düşkırıklığı gibi duygusal stres koşullarında da ortaya çıkabilirler. Teta dalgaları sıklıkla beynin dejeneratif bozuklukları olmak üzere birçok beyin hastalıklarında da oluşurlar.

Delta dalgaları EEG'nin sıklığı saniyede 3,5'tan az olan tüm dalgalarını içerirler ve genlikleri genellikle diğer beyin dalgalarına göre iki ila dört kez daha yüksektir. Çok derin uykuda, çocuklukta ve ciddi organik beyin hastalıklarında ortaya çıkarlar. Subkortikal kesiyle korteksi talamustan ayrılan deney hayvanlarının kortekslerinde de oluşurlar. Delta dalgaları beynin daha aşağı bölgelerindeki etkinliklerden bağımsız olarak kortekste oluşabilir.



ŞEKİL 59-2

Gözler açıldığında alfa ritminin senkron olmayan, düşük voltajlı beta ritmiyle yer değiştirmesi.

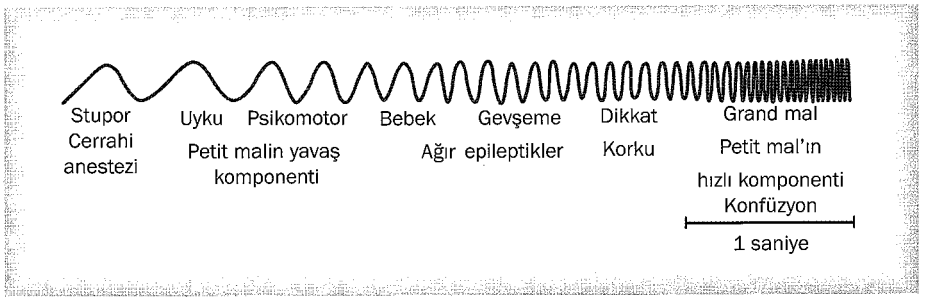
Beyin Dalgalarının Kaynağı

Beyindeki tek bir nöron veya tek bir sinir lifinin deşarjı hiçbir zaman kafa yüzeyinden kaydedilemez. Ancak, binlerce hatta milyonlarca nöron veya lif *eşzamanlı olarak ateşlediğinde*, tek tek nöron veya liflerin potansiyelleri kafatası yüzeyinden ölçülmeye yetecek ölçüde toplanmış olur. Yani, kafatası üzerinden kaydedilen beyin dalgalarının şiddeti, beyindeki toplam elektriksel etkinlik düzeyi tarafından değil, birbiriyle eşzamanlı ateşleyen nöronların ve liflerin sayısı tarafından belirlenir. Gerçekten, güçlü fakat *eşzamanlı olmayan* sinir sinyalleri genellikle zıt polaritede oldukları için birbirlerini sıfırlarlar. Bu, gözler kapatıldığında serebral korteksteki birçok nöronun saniyede 12 civarında bir frekansta olan senkron deşarjlarının *alfa dalgalarını* oluşturduğunu gösteren Şekil 59-2'de görülmektedir. Daha sonra gözler açıldığında, beynin etkinliği büyük ölçüde artmakta, ancak sinyallerin senkronizasyonu azalarak beyin dalgaları birbirini sıfırlamakta, ve bunun sonucunda *beta dalgaları* adını alan, genelde yüksek fakat düzensiz bir frekansa sahip ancak daha zayıf dalgalar ortaya çıkmaktadır.

Alfa Dalgalarının Kaynağı. Talamusla kortikal bağlantıları olmadan kortekste alfa dalgaları oluşmamaktadır. Buna karşın, talamusu çevreleyen özgül olmayan *retiküler çekirdeklerin* ve talamus içinde yer alan "yaygın" çekirdeklerin uyarılması, talamokortikal sistemde alfa dalgalarının, doğal sıklığı olan saniyede 8-13 frekansta dalgaların oluşumuna yol açmaktadır. Bu nedenle, alfa dalgalarının, muhtemelen beyin sapı aktive edici sistemini de içeren bu yaygın talamokortikal sistemdeki kendiliğinden oluşan negatif geribildirim salınımlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu salınım, hem alfa dalgalarının dönemselliğini hem de her dalga sırasında milyonlarca kortikal nöronun eşzamanlı etkinliğini sağlamaktadır.

Delta Dalgalarının Kaynağı. Talamustan kortekse giden lif demetlerinin kesilmesi, korteksin talamik aktivasyonunu durdurmakta ve alfa dalgalarını ortadan kaldırmakta, ancak korteksteki delta dalgalarını ortadan kaldırmamaktadır. Bu, delta dalgalarını oluşturan bazı senkronizasyon mekanizmalarının, beynin daha alt yapılarından bağımsız olarak, kortikal nöronlarda gerçekleşebildiğini göstermektedir.

Delta dalgaları derin yavaş-dalga uykusunda da oluşmaktadır; bu, korteksin büyük ölçüde talamus ve



ŞEKİL 59-3

Değişik düzeylerdeki serebral etkinliğin elektroensefalogramın temel ritmi üzerine etkisi. (Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of Electroencephalography, 2nd Ed. Vol I: Methodology and Controls. (r) 1974. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, NJ izniyle yeniden basım)

diğer aşağı merkezlerin aktive edici etkilerinden kurtulduğu bir aşamadır.

Serebral Etkinliğin Değişik Derecelerinin EEG'nin Frekansı Üzerine Etkileri

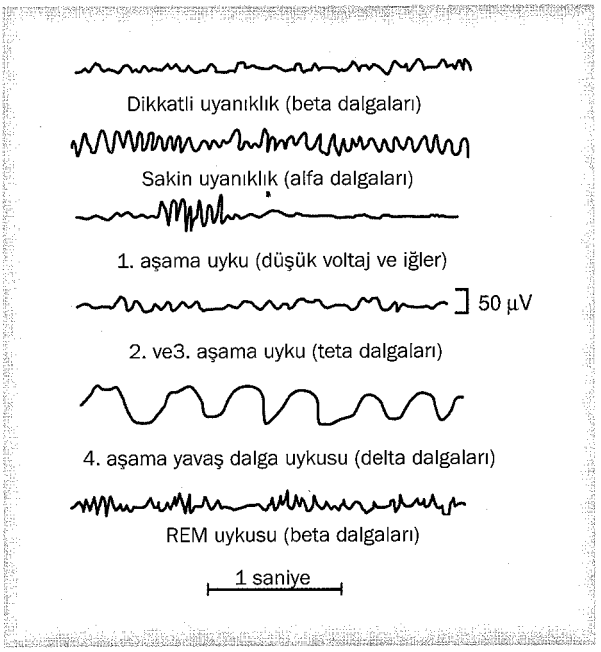
Serebral etkinliğin derecesi ile EEG ritminin ortalama frekansı arasında, etkinlik arttıkça frekansta da artma şeklinde bir genel ilişki bulunmaktadır. Bu, delta dalgalarının stupor, cerrahi anestezi ve uyku sırasında; teta dalgalarının psikomotor durumlarda ve çocuklukta; alfa dalgalarının gevşemiş durumda; ve beta dalgalarının yoğun zihinsel etkinlik durumunda ortaya çıktığını gösteren Şekil 59-3'te görülmektedir. *Zihinsel etkinlik sırasında, artan kortikal etkinliğe karşın dalgalar genellikle senkronize olmamakta ve Şekil 59-2'de gösterildiği gibi elektriksel genlik belirgin ölçüde azalmaktadır.*

Uyanıklık ve Uykunun Değişik Aşamalarında EEG Değişimleri

Şekil 59-4 bir kişinin, uyanıklık ve uykunun farklı aşamalarındaki tipik EEG'sini göstermektedir. Şeklin ilk iki satırında görüldüğü gibi, dikkatli uyanıklık yüksek-frekanslı *beta dalgaları* ile nitelenirken sakin uyanıklık genellikle *alfa dalgaları* ile biraradadır.

Yavaş dalga uykusu dört aşamaya ayrılmıştır. Çok yüzeyel bir uyku olan ilk aşamada, EEG dalgalarının genliği çok azalmıştır; bu dönemsel olarak oluşan ve "uyku iğleri" olarak adlandırılan, kısa, iğ şeklinde alfa dalgası paketleri ile kesintiye uğramaktadır. Yavaş-dalga uykusunun 2., 3. ve 4. aşamalarında, EEG'nin frekansı gittikçe azalarak 4. aşamada saniyede sadece 1-3 dalgaya kadar düşmektedir; bunlar *delta dalgalarıdır.*

Son olarak, Şekil 59-4'ün son kaydı REM uykusu sırasındaki EEG'yi göstermektedir. Genellikle bu beyin dalgası kalıbıyla uyanık bir kişininki arasındaki farkı belirtmek güçtür. Dalgalar, normalde uyanıklıkta gözlendiği gibi senkronize olmayan sinir etkinliğini düşündüren düzensiz ve yüksek-frekanslı dalgalardır. Bu nedenle REM uykusu sıklıkla, belirgin beyin etkinliğine karşın nöronların ateşlemesinde eşzamanlılık bulunmadığı için, *desenkronize uyku* olarak adlandırılır.



ŞEKİL 59-4

Uyanıklık ve uykunun farklı evrelerinde beyin dalgalarının özelliklerinde ortaya çıkan ilerleyici değişimler.

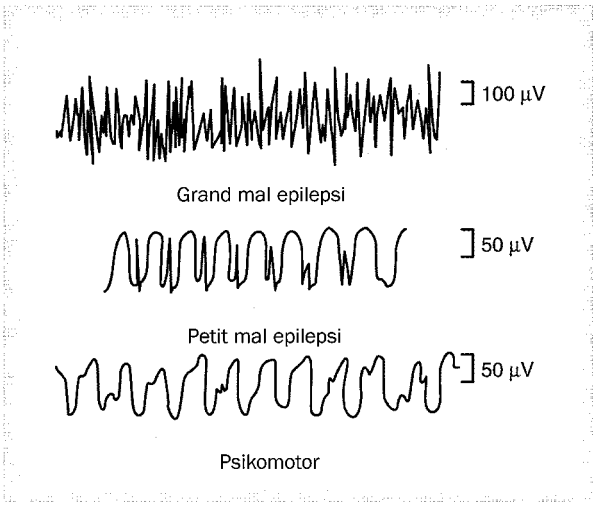
Epilepsi

Epilepsi ("nöbet" olarak da adlandırılır) merkezi sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün *denetlenemeyen* aşırı etkinliği ile tanımlanır. Epilepsiye eğilimli kişi, sinir sisteminin (veya epileptik duruma eğilimli sinir sistemi kısmının) bazal uyarılabilirlik düzeyinin belirli bir kritik eşiği aşması ile nöbet geçirir. Uyarılabilirlik bu eşiğin altında tutulduğu sürece nöbet oluşmaz.

Epilepsi üç büyük tip altında sınıflandırılabilir: *grand mal epilepsi, petit mal epilepsi, ve fokal epilepsi.*

Grand Mal Epilepsi

Grand mal epilepsi beynin, serebral korteks, serebrumun derin kısımları, ve hatta beyin sapını da içeren tüm alanlarında aşırı nöron deşarjlarıyla tanımlanır. Omuriliğe iletilen boşalımlar tüm vücudun jeneralize tonik nöbetlerine neden olur. Nöbetin sonuna doğru, *tonik-klonik* nöbetler denen ardarada gelen tonik ve spazm tarzında kas kasılmaları ortaya çıkar. Sıklıkla kişi dilini ısırır veya "yutar" ve bazen siyanoz oluşumuna yol açacak ölçüde solunum güçlüğü çeker. Beyinden iç organlara iletilen işaretler de idrar kaçırma ve defekasyona yol açarlar.



ŞEKİL 59-5

Epilepsinin değişik türlerinde elektroensefalogram.

Grand mal nöbetler birkaç saniye ile 3-4 dakika arasında sürebilirler. Tüm sinir sisteminin *nöbet sonrası depresyonu* ile kendini gösterir; kişi 1 dakika ya da dakikalarca stüporda kalır ve bunu ağır bir yorgunluk ve saatler süren bir uyku izler.

Şekil 59-5'te en üstte grand mal nöbetin tonik fazında korteksin hemen hemen tüm bölümlerinde ölçülen tipik bir EEG eğrisi görülmektedir. Bu, tüm kortekste yüksek voltajlı yüksek frekanslı deşarjların oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca, aynı tip deşarjlar beynin her iki yarısında aynı zamanda oluşmaktadır. Bu, nöbetten sorumlu anormal nöronal devrenin, serebrumun iki yarısını eşzamanlı kontrol eden bazal beyin bölgelerini içerdiğini göstermektedir.

Laboratuvar hayvanlarında ve hatta insanlarda, grand mal nöbetler pentilentetrazol isimli ilaç gibi nöron uyarıcılarla başlatılabildiği gibi, insülin hipoglisemisi veya doğrudan beyinden geçirilen alternatif elektrik akımlarıyla da oluşturulabilir. Grand mal nöbet sırasında talamus ve beyin sapı retiküler formasyonundan yapılan elektriksel kayıtlar, bu alanların her ikisinde de serebral korteksten kaydedilene benzer tipik yüksek voltajlı etkinliklerin varlığını gösterirler. Bu nedenle, grand mal nöbet muhtemelen sadece talamus ve serebral korteksin anormal etkinliğine değil, aynı zamanda beynin aktive edici sisteminin subtalamik beyin sapı bölümlerinin de anormal etkinliğine bağlı olarak oluşmaktadır.

Grand Mal Nöbeti Başlatan Nedir? Grand mal nöbet geçiren insanların çoğu epilepsiye kalıtsal yatkınlığa sahiptir. Bu yatkınlık her 50-100 kişiden birinde bulunmaktadır. Bu kişilerde anormal "epileptojenik" devrenin uyarılabilirliğini nöbete yol açacak ölçüde arttıran nedenlerden bazıları (1) güçlü duygusal uyaranlar, (2) hiperventilasyonla ortaya çıkan alkaloz, (3) ilaçlar, (4) ateş ve (5) şiddetli gürültüler ve parlayan ışıklardır.

Genetik yatkınlığı olmayan insanlarda da beynin herhangi bir kısmındaki travmatik lezyonların belirli tipleri, kısaca ele aldığımız gibi, bölgesel aşırı uyarılabilir alanlar oluşturabilirler. Bu alanlar da bazen beynin aktive edici sistemine grand mal nöbet oluşturabilecek işaretler iletirler.

Grand Mal Nöbeti Durduran Nedir? Grand mal nöbet sırasında aşırı nöronal etkinliğin nedeninin tüm beyindeki yansıyan devre yollarının kütlesel aktivasyonu olduğu varsayılmaktadır. Büyük olasılıkla, nöbeti dakikalar içinde sonlandıran temel neden veya nedenlerden biri de, nöron *yorgunluğudur*. İkinci bir neden ise nöbet sırasında aktive olan baskılayıcı ara nöronların yaptığı *aktif baskılamadır.*

Petit Mal Epilepsi

Petit mal epilepsi hemen hemen kesin olarak beynin temel talamokortikal aktive edici sisteminden kaynaklanmakadır. Genellikle 3 - 30 saniye süren bilinçsizlik (veya bilinç azalması) dönemleriyle karakterizedir. Bu dönemlerde kişide, genellikle kafa bölgesinde özellikle göz kırpma gibi çekilmeler tarzında kas kasılmaları gözlenir. Bu, bilincin geri dönmesi ve önceki etkinliğin devamı şeklinde sonlanır. Bu sürecin tamamına *absans sendromu* veya absans epilepsisi adı verilir. Hasta, aylarca aralarla böyle bir nöbet geçirebilir veya nadir durumlarda birbirini izleyen sık nöbetler görülebilir. Petit mal nöbetlerin normal seyri, geç çocuklukta başlama ve 30 yaş civarında kaybolma tarzındadır. Bazen bir petit mal epilepsi nöbeti grand mal nöbeti başlatabilir.

Petit mal epilepsideki *dikensi* ve *kubbe* şeklinde gözlenen beyin dalgası kalıbı Şekil 59-5'in orta satırında görülmektedir. Dikensi ve kubbe tarzı dalgaların serebral korteksin büyük kısmı veya tümünde izlenebilmesi, nöbetin beynin talamokortikal aktive edici sisteminin büyük kısmını ilgilendirdiğini göstermektedir. Gerçekten, hayvan çalışmaları petit mal nöbetin, (1) baskılayıcı talamik retiküler nöronların (bunlar *baskılayıcı* gamaaminobütirik asit [GABA] - üreten nöronlardır) ve (2) *uyarıcı* talamokortikal ve kortikotalamik nöronların salınımlarından kaynaklandığını göstermektedir.

Fokal Epilepsi

Fokal epilepsi ya serebral korteksin ya da serebrum ve beyin sapınının derin yapılarının yerel bölgeleri gibi herhangi bir beyin bölgesi ile ilgili olabilir. Fokal epilepsi hemen her zaman yerel bir organik lezyon veya işlevsel anormallikten kaynaklanır. Bu, (1) komşu nöron dokusunu çeken bir nedbe, (2) beynin bir bölgesini sıkıştıran bir tümör, (3) beyin dokusunun haraplanmış bir bölgesi, veya (4) doğumsal yerel bir anormal devre olabilir.

Bu türden lezyonlar, yerel nöronlarda aşırı hızlı deşarjlara yol açarlar. Bu deşarjların sıklığı saniyede birkaç yüzün üzerine çıktığında komşu korteks alanlarına senkronize dalgalar yayılmaya başlar. Bu dalgalar büyük olasılıkla giderek korteksin komşu alanlarını da deşarj bölgesi içine alan *yerel yansıyan devrelerden* kaynaklanmaktadır. Süreç komşu alanlara dakikada birkaç milimetreden saniyede birkaç santimetreye kadar değişebilen hızlarla yayılır. Böyle bir uyarılma dalgası motor kortekse yayılırsa, vücudun karşı tarafında ilerleyici

bir kas kasılması "geçidi" gözlenir. Bu en özgün şekliyle ağız bölgesinde bağlar ve çoğu kez ilerleyici bir şekilde bacaklara doğru, nadiren ise diğer yöne doğru yayılır. Buna *jacksonyan epilepsi* adı verilir.

Fokal epileptik bir nöbet beynin tek bir bölgesine lokalize kalabilir, ancak çoğu kez konvülsiyonun başladığı korteks bölgesinden gelen güçlü uyaranlar beyin aktive edici sisteminin mezensefalik kısmını öylesine uyarır ki, süreci bir grand mal nöbet de izleyebilir.

Fokal epilepsinin bir başka türü de *psikomotor nöbet* adı verilen nöbetlerdir. Bu nöbetler (1) kısa bir amnezi dönemine; (2) anormal hiddete; (3) ani anksiyete, huzursuzluk veya korkuya; ve/veya (4) kısa bir süre tutarsız konuşma veya mırıldanmaya yol açar. Bazen kişi nöbet sırasındaki etkinliklerini anımsamaz, bazen de yaptığı herşeyin bilincinde olmakla birlikte bunları kontrol edemez. Bu tip nöbetler özgün olarak beynin, hipokampus, amigdala, septum ve temporal korteksin bölümleri gibi limbik kısımlarıyla ilgilidirler.

Şekil 59-5'in alt kısmında psikomotor nöbet sırasındaki tipik bir EEG görülmektedir. Eğride, saniyede 2-4 sıklıkta düşük frekanslı kare dalgalar ve bunların üzerine binmiş saniyede 14 kez yinelenen dalgalar görülmektedir.

Epileptik Odakların Cerrahi Yöntemle Çıkarılması Sıklıkla Nöbetleri Engellemektedir. EEG fokal epileptik ataklara yatkın organik beyin hastalıklı bölgelerden kaynaklanan anormal sivri dalgaların lokalize edilmesinde kullanılabilir. Böyle bir odak noktası bulunduğunda, odağın cerrahi olarak çıkarılması gelecekte nöbetlerin oluşumunu engellemektedir.

Psikotik Davranış ve Demans - Özgün Nörotransmiter Sistemlerinin Rolleri

Çeşitli psikozlu hastalar ve bazı demans tipleri üzerinde yapılan klinik çalışmalar, bu koşulların çoğunun özgün nörotransmiterler salgılayan nöronların işlevlerinin azalmasından kaynaklandığını göstermiştir. Söz konusu transmiterlerin eksikliğini dengeleyecek ilaçların kullanımı bazı hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir.

Bölüm 56'da Parkinson hastalığının nedeni olan, substansiya nigrada yer alan ve aksonları kaudat çekirdek ve putamende *dopamin* salgılayan nöronların kaybını tartıştık. Huntington hastalığında da, GABA salgılayan ve asetilkolin salgılayan nöronların kaybının, gözlenen anormal motor örüntülerle ve aynı hastalarda gelişen demansla ilişkili olduğunu vurgulamıştık. Bu bölümde diğer anomalileri ve bazı *psikotik davranış türlerine* ve *demansa* yol açan diğer nöron sınıflarını tartışacağız.

Depresyon ve Manik-Depresif Psikozlar - Norepinefrin ve Serotonin Nörotransmiter Sistemlerinin Etkinliklerinde Azalma

Amerika Birleşik Devletlerinde 8 milyon kişide bulunan *mental depresyon psikozunun* beyinde norepinefrin veya serotonin ya da *her ikisinin de eksik yapılmasına bağlı olarak oluştuğunu düşündüren birçok kanıt bulunmaktadır.* (Yeni kanıtlar bazı başka nörotransmiterleri de sorumlu tutmaktadır.) Depresyonlu hastalar, keder, mutsuzluk, ümitsizlik ve ıstırap duyguları hissederler. Ayrıca, iştah ve cinsel isteklerini yitirirler ve ağır uykusuzlukları vardır. Depresyona karşın bunlarla birlikte sıklıkla psikomotor bir ajitasyon da mevcuttur.

Norepinefrin salgılayan nöronların önemli kısmı beyin sapında, özellikle lokus seruleus bölgesinde yerleşmiştir. Bunlar yukarıya doğru limbik sistemin, talamusun ve serebral korteksin çoğu bölümüne lifler gönderirler. Çok sayıda *serotonin üreten nöron* da, alt pons ve medullanın *orta hat rafe çekirdeklerinde* yerleşmiştir, ve limbik sistemin birçok kısmına ve bazı diğer beyin bölgelerine lifler göndermektedir.

Depresyonun norepinefrin ve serotonin salgılayan nöronların etkinliğindeki azalmaya bağlı olduğu doğrultusundaki düşüncenin temel nedenlerinden biri, rezerpin gibi norepinefrin ve serotonin salgısını durduran ilaçların sıklıkla depresyona yol açmalarıdır. Bunun aksine, depresif hastaların %70'i norepinefrin ve serotoninin sinir sonlanmalarındaki uyarıcı etkilerini arttıran ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Buna örnek olarak, (1) norepinefrin ve serotoninin bir kez üretildikten sonra yıkımını durduran *monoaminoksidaz inhibitörleri*; ve (2) norepinefrin ve serotoninin sinir sonlanmalarından salınmalarının ardından geri alınmalarını engelleyerek uzun süre etkinliklerini sürdürmelerini sağlayan *imipramin* ve *amitriptilin* gibi *trisiklik antidepresanlar* verilebilir.

Mental depresyon, yaygın olarak "elektroşok tedavisi" olarak da adlandırılan elektrokonvülzif terapi ile de iyileştirilebilir. Bu tedavide, epileptik nöbetlerdekine benzer jeneralize bir konvülsiyon yaratmak üzere beyinden bir elektrik akımı geçirilir. Bunun norepinefrin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.

Bazı mental depresyonlu hastalarda depresyonla mani birbirini izler. Bu tabloya *bipolar hastalık* veya *manik-depresif psikoz* adı verilir. Az sayıda hasta ise depresif dönemler içermeyen mani sergiler. Norepinefrin ve serotonin oluşum ve etkinliğini azaltan lityum bileşikleri gibi ilaçlar manik durumun tedavisinde etkili olabilirler.

Norepinefrin ve serotonin sistemlerinin normalde limbik sistemi, kişinin kendini iyi hissedeceği, mutluluk yaratacak, iştahının ve seks dürtülerinin normal düzeyde olacağı ve psikomotor dengesinin sağlanacağı doğrultuda etkiledikleri varsayılmaktadır. Ancak iyi şeylerin fazlası maniye yol açmaktadır. Bu kavramı destekleyen gerçeklerden biri, hipotalamus ve çevresindeki yapılarda yer alan zevk ve ödül merkezlerinin norepinefrin ve serotonin sistemlerinden çok sayıda sinir sonlanması almalarıdır.

Şizofreni-Dopamin Sisteminin Bir Kısmının Olasılıkla Aşırı İşlevine Bağlıdır

Şizofreni çok çeşitli biçimler göstermektedir. En sık görülen bir tipi, sesler duyan veya gerçek olmayan, kendini büyük görme, aşırı korku veya diğer tipte duygu yanılsamaları hisseden kişilerde görülendir. Şizofreniklerin çoğu, (1) dış kaynaklardan kuşku duygusu hissederler ve ileri derecede paranoiddirler; (2) bütünlüğü olmayan konuşmalar geliştirir, fikir dağınıklığı gösterir ve anormal düşünce dizileri oluştururlar; ve (3) çoğunlukla içe kapalıdırlar ve anormal bir beden duruşuna hatta katılığa sahiptirler.

Şizofreninin şu üç olasılığın biri veya birden fazlasının gerçekleşmesiyle oluştuğunu düşünmek için yeterli neden vardır: (1) serebral korteks *prefrontal loblarında* normalde *glutamat* nörotransmiteriyle uyarılan birçok sinapsın işlevinin bozulmasına bağlı olarak nöral uyarıların bloke olduğu veya uyarıların işlevselliğini yitirdiği çok sayıda alanın varlığı; (2) beynin frontal loblarını da içeren davranışla ilgili merkezlerinde *dopamin salgılayan* bir nöron grubunun aşırı uyarılması; ve/veya (3) beynin *hipokampus çevresinde* yer alan *limbik davranış denetleme sisteminin* önemli bir kısmının anormal işlemesi.

Şizofrenide frontal lobların rol oynadığının düşünülmesinde ana neden, maymunlarda prefrontal loblarda yaygın küçük lezyonlar oluşturularak şizofreni benzeri bir zihinsel aktivite kalıbının ortaya çıkarılabilmesidir.

Parkinson hastaları L-dopa adlı ilaçla tedavi edildiklerinde şizofreni benzeri semptomlar ortaya çıktığı için, dopaminin şizofreninin nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Bu ilaç beyinde dopamin oluşumunu sağlamaktadır. Bu, Parkinson hastalığı tedavisinde faydalı iken, aynı zamanda prefrontal lobların değişik kısımlarını ve diğer ilgili alanları deprese etmektedir.

Şizofrenide, hücre gövdeleri mezensefalonun ventral tegmentumunda substansiya nigranın medyal ve üst kısmında yer alan bir grup dopamin salgılayan nöronun aşırı dopamin salgıladığı ileri sürülmüştür. Bu nöronlar, sinir lifleri limbik sistemin medyal ve anteriyor kısımlarına, özellikle hipokampus, amigdala, anteriyor kaudat çekirdek, ve prefrontal lobların bazı bölümlerine ulaşan *mezolimbik dopaminerjik sistemi* oluştururlar. Bunların tümü güçlü davranış denetimi merkezleridir.

Şizofreninin dopaminin aşırı yapımına bağlı olduğunu düşünmenin daha önemli bir nedeni, şizofreniyi tedavi etmede etkili olan klorpromazin, haloperidol, ve tiyotiksen gibi birçok ilacın tümünün dopaminerjik sinir sonlanmalarında dopamin salgılanmasını azaltmaları veya dopaminin postsinaptik nörondaki etkisini azaltmalarıdır.

Son olarak, hipokampusun şizofrenideki rolü, yakın zamanda *şizofrenide hipokampusun büyüklüğünün*, özellikle de baskın hemisferdeki büyüklüğünün, *azaldığının* öğrenilmesi ile ortaya konmuştur.

Alzheimer Hastalığı - Amiloid Plaklar ve Bellek Baskılanması

Alzheimer hastalığı beynin erken yaşlanması olarak tanımlanmaktadır ve genellikle orta yaşta başlamakta, hızla ilerleyerek mental gücün çok ileri yaşlardakine benzer şekilde aşırı kaybına yol açmaktadır. Alzheimer hastalığının klinik özellikleri, (1) unutkanlık tipinde bir bellek bozukluğu, (2) dil işlevinde bozulma, ve (3) görsel-mekansal bozukluklardır. Motor ve duysal anormallikler, yürüme bozuklukları ve nöbetler hastalığın geç evrelerine değin pek görülmezler. Alzheimer hastalığındaki tutarlı bir bulgu, limbik yolağın bellek süreçlerini yöneten bölümünde nöron kaybıdır. Bu bellek işlevindeki kayıp yıkıcı düzeydedir.

Alzheimer hastalığı kişinin günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinin bozulmasına ve hastalığın geç evrelerinde çeşitli nöropsikiyatrik semptomlara ve davranışsal bozukluklara yol açan ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı olan hastalar genellikle hastalık başladıktan sonra birkaç yıl içinde sürekli bakım gerektirecek hale gelmektedirler.

Alzheimer hastalığı yaşlılarda görülen demansın en yaygın şeklidir ve Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 5 milyon kişinin bu hastalıktan mağdur olduğu tahmin edilmektedir. Alzheimer hastalığı olan kişilerin yüzdesi her beş yaşta iki katına çıkarak, 60 yaşta %1 iken 85 yaşta %30'a çıkmaktadır.

Alzheimer Hastalığı Beyinde Beta-Amiloid Peptidin Birikimiyle Bağlantılıdır. Patalojik açıdan, Alzheimer hastalığı olan kişilerin beyinlerinde beta-amiloid peptit yüksek bulunmaktadır. Peptit, beynin korteks, hipokampus, bazal gangliyonlar, talamus ve hatta serebellum gibi geniş alanlarında, büyüklüğü 10 ile birkaç yüz mikrometre arasında değişen amiloid plaklarda birikmektedir. Yani, Alzheimer hastalığı bir metabolik dejeneratif hastalık görünümündedir.

Alzheimer hastalığının patogenezinde beta-amiloid peptidin aşırı birikiminin kilit rolü şu gözlemlere dayanmaktadır: (1) Alzheimer hastalığıyla bağlantılı tüm bilinen mutasyonlar beta-amiloid peptid yapımını arttırmaktadır; (2) Trisomi 21'i olan hastalarda (Down sendromu) amiloid prekürsör protein geninden üç kopya mevcuttur ve Alzheimer hastalığının nörolojik özelliklerini orta yaşlarda göstermektedirler; (3) kolesterolü dokulara taşıyan bir kan proteini olan apolipoprotein E'nin üretimini denetleyen genleri anormal olan hastalarda amiloid depolanması hızlı olmakta ve bu Alzheimer hastalığı riskini büyük ölçüde arttırmaktadır; (4) insan amiloid prekürsör proteinini aşırı üreten transgenik farelerde amiloid plakların birikimine bağlı olarak öğrenme ve bellek bozuklukları görülmektedir; ve (5) Alzheimer hastalığı olan insanlarda anti-amiloid antikorların oluşumu hastalık sürecini hafifletiyor gibi görünmektedir.

Vasküler Bozukluklar Alzheimer Hastalığının Gelişimine Katkıda Bulunabilirler. *Hipertansiyon* ve *ateroskleroza* bağlı serebrovasküler hastalığın Alzheimer hastalığında rol oynayabileceğine ilişkin kanıtlar belirmektedir. Serebrovasküler hastalık edinsel bilişsel bozukluğun ve demansın ikinci en yaygın nedenidir ve tahminen Alzheimer hastalığında bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır. Gerçekten, hipertansiyon, diyabet, ve hiperlipidemi gibi yaygın serebrovasküler hastalık risk faktörlerinden çoğunun Alzheimer hastalığının gelişimi riskini de büyük ölçüde arttırdığı bilinmektedir.

Kaynaklar

Aldrich MS: Sleep Medicine: Normal Sleep and Its Disorders. New York: Oxford University Press, 1999.

Beardsley T: Waking up. Sci Am Jul 18, 1996.

Bryant PA, Trinder J, Curtis N: Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? Nat Rev Immunol 4:457, 2004.

Casserly I, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. Lancet 363:1139, 2004.

Cummings JL: Alzheimer's disease. N Engl J Med 351:56, 2004.

de la Torre JC: Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. Lancet Neurol 3:184, 2004.

George AL Jr: Molecular basis of inherited epilepsy. Arch Neurol 61:473, 2004.

Gerashchenko D, Shiromani PJ: Different neuronal phenotypes in the lateral hypothalamus and their role in sleep and wakefulness. Mol Neurobiol 29:41, 2004.

Golde TE: Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted? J Clin Invest 111:11, 2003.

Gourfinkel-An I, Baulac S, Nabbout R, et al: Monogenic idiopathic epilepsies. Lancet Neurol 3:209, 2004.

Greene R, Siegel J: Sleep: a functional enigma. Neuromolecular Med 5:59, 2004.

Heller HC, Ruby NF: Sleep and circadian rhythms in mammalian torpor. Annu Rev Physiol 66:275, 2004.

Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 5:347-360, 2004.

LaRoche SM, Helmers SL: The new antiepileptic drugs: scientific review. JAMA 291:605, 2004.

McCormick DA, Contreras D: On the cellular and network bases of epileptic seizures. Annu Rev Physiol 63:815, 2001.

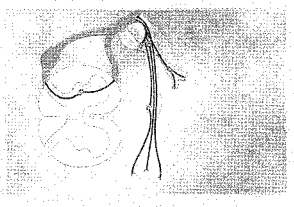
Noebels JL: The biology of epilepsy genes. Annu Rev Neurosci 26:599, 2003.

Selkoe DJ: Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. Ann Intern Med 140:627, 2004.

Selkoe DJ: Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev 81:741, 2001.

Steinlein OK: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. Nat Rev Neurosci 5:400-408, 2004.

Otonom Sinir Sistemi ve Adrenal Medulla



Sinir sisteminin vücudun iç organlarla ilgili (viseral) işlevlerini denetleyen kısmına *otonom sinir sistemi* denir. Bu sistem arteryel basınç, sindirim sisteminin hareketliliği (motilite) ve salgılama, mesane boşalması, terleme, vücut sıcaklığı ve diğer birçok etkinliğin denetimine yardım eder ve bunlardan bazıları tümüyle, bazıları da kısmen otonom sinir sistemi tarafından denetlenir.

Otonom sinir sisteminin en çok dikkat çeken özelliklerinden biri, iç organlarla ilgili işlevleri hızlı ve güçlü bir şekilde değiştirebilmesidir. Örneğin, 3 ile 5 saniye içinde kalp atım hızını normalin iki katına çıkarabilir ve 10 ile 15 saniye içinde arteryel basıncı ikiye katlayabilir veya tersine 4 ile 5 saniye içinde bayılmaya neden olacak kadar düşürebilir. Terleme birkaç saniye içinde başlayabilir ve mesane yine birkaç saniye içinde istemsiz olarak boşalabilir.

Otonom Sinir Sisteminin Genel Örgütlenmesi

Otonom sinir sistemi başlıca *medulla spinalis, beyin sapı* ve *hipotalamusta* yer alan merkezler tarafından etkinleştirilir. Aynı zamanda serebral korteks bölümleri, özellikle limbik korteks, sinyalleri daha alt merkezlere iletebilir ve bu yolla otonom denetimi etkiler.

Otonom sinir sistemi sık sık iç organlarla ilgili *(viseral) refleksler* yolu ile de etki gösterir. Bir başka deyişle, bir iç organdan bilinçaltı duysal sinyal otonom gangliyona, beyin sapına veya hipotalamusa girebilir ve *sonra bilinçaltı refleks* yanıtları olarak doğrudan iç organlara onların etkinliklerini denetlemek için geri döner.

Eferent otonom sinyaller vücudun çeşitli organlarına *sempatik sinir sistemi* ve *parasempatik sinir sistemi* olarak adlandırılan iki temel alt grupla aktarılır. Bu sistemlerin özellikleri ve işlevleri aşağıda ele alınacaktır.

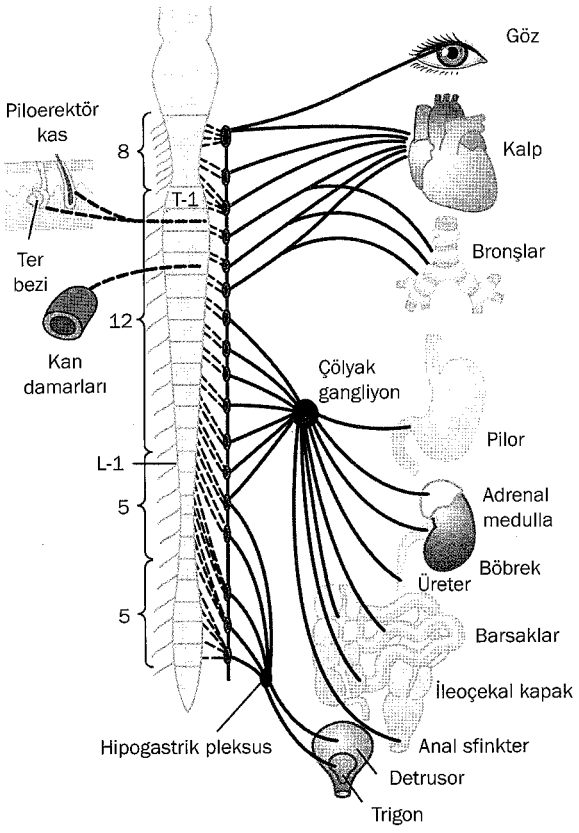
Sempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Şekil 60-1 periferik sinir sisteminin sempatik sinir sistemi bölümünün genel örgütlenmesini göstermektedir. Şekilde özellikle (1) omurganın her iki tarafında uzanan iki *paravertebral sempatik gangliyon zincirinden biri*, (2) *iki prevertebral gangliyon* (çölyak ve hipogastrik) ve (3) gangliyonlardan çıkarak farklı iç organlara giden sinirler görülmektedir.

Sempatik sinirler, omurilikten spinal sinirlerle beraber T-1 ve L-2 segmentleri arasından kaynaklanırlar ve buradan ilk önce *sempatik zincire* ve daha sonra sempatik sinirler tarafından uyarılan doku ve organlara geçerler.

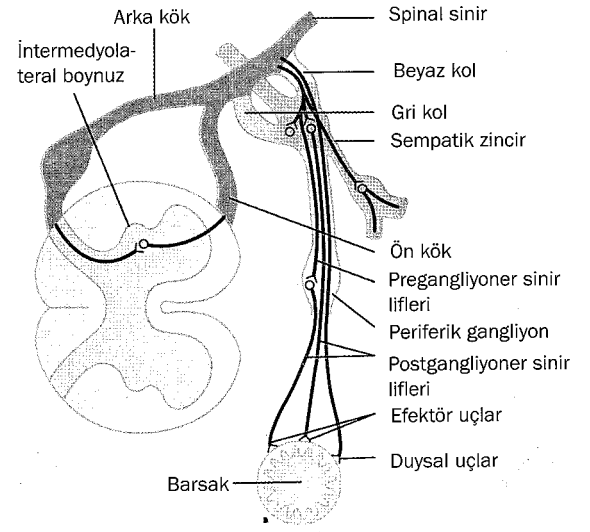
Pregangliyoner ve Postgangliyoner Sempatik Nöronlar

Sempatik sinirler iskelet kası motor sinirlerden şu özellikleriyle farklıdırlar: Omurilikten, uyarılan dokuya kadar her sempatik yol, biri *pregangliyoner nöron*, diğe-



ŞEKİL 60-1

Sempatik sinir sistemi. Kesikli çizgiler gri kol içinden geçerek kan damarlarına, ter bezlerine ve piloerektör kaslara dağılmak üzere spinal sinirlere giden postgangliyoner lifleri göstermektedir.



ŞEKİL 60-2

Omurilik, sempatik zincir, spinal sinirler ve periferik sempatik sinirler arasındaki sinir bağlantıları.

ri de *postgangliyoner nöron* olmak üzere iki nörondan oluşur. Buna karşın, iskelet kasına ait motor yolda sadece bir tek nöron bulunur. Her preganglıyoner nöronun hücre gövdesi omuriliğin *intermedyolateral boynuzunda* bulunur ve aksonu Şekil 60-2'de gösterildiği gibi omuriliğin *anteriyor kökünden* ilgili *spinal sinire* geçer.

Spinal sinir, spinal kanalı terkettikten hemen sonra preganglıyoner sempatik lifler spinal sinirden ayrılır ve *beyaz kol* boyunca *sempatik zincirin gangliyonlarından* birine ulaşır. Liflerin daha sonraki rotası ise şu üç yoldan biri olabilir: (1) İçine girdiği gangliyonda postgangliyoner sempatik nöronlarla sinaps yapabilir, (2) yukarı veya aşağı yönelerek zincirdeki diğer gangliyonlardan birinde sinaps yapabilir veya (3) zincir boyunca farklı uzaklıklarda ilerleyebilir ve daha sonra zincirden ayrılan *sempatik sinirlerden* biri ile seyrederek *periferik sempatik gangliyonda* sinaps yapabilir.

Postgangliyoner sempatik nöron, sempatik zincir gangliyonlarından birinden ya da periferik sempatik gangliyonların birinden başlar. Bu iki kaynağın hangisinden olursa olsun postgangliyoner lifler farklı organlardaki hedeflerine doğru ilerler.

İskelet Sinirlerindeki Sempatik Sinir Lifleri. Şekil 60-2'de gösterildiği gibi, omuriliğin bütün seviyelerinde postgangliyoner liflerin bir kısmı *gri kollar* boyunca sempatik zincirden tekrar spinal sinirlere geri dönerler. Bu spinal sinir içindeki sempatik sinir liflerinin tümü çok küçük çapta C-tipi liflerden oluşur ve iskelet sinirleri içerisinde tüm vücuda dağılır. Bunlar kan damarları, ter bezleri ve kılların piloerektör kaslarını denetler. Ortalama iskelet sinirinde liflerin yaklaşık %8'inin sempatik liflerden oluşması, bunların önemini gösteren bir durumdur.

Sempatik Sinirlerin Segmentler Şeklinde Dağılımı. Omuriliğin farklı segmentlerinden başlayan sempatik yollar, aynı segmentlerden çıkan somatik spinal sinir liflerinin bedende dağıldıkları aynı bölgelere dağılmak zorunda değildir. Bunun yerine, omurilikten ayrılan *sempatik liflerden T-1'den çıkanlar genellikle sempatik zinciri yukarı doğru geçerek kafaya, T-2'den çıkanlar boyuna, T3, T-4, T-5 ve T-6'dan çıkanlar göğüse, T-7; T-8, T-9, T-10 ve T-11'den çıkanlar karına ve T-12, L-1 ile L-2'den çıkanlar bacaklara dağılırlar.* Bu dağılım yaklaşık olarak böyledir, büyük oranda üstüste çakışmalar olur.

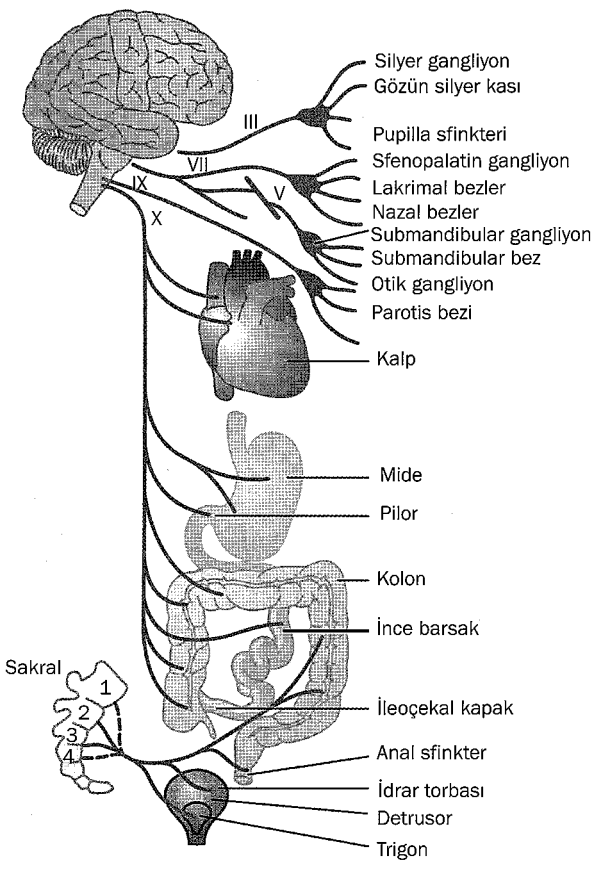
Sempatik sinirlerin organlara dağılımı kısmen embriyoda, her organın kaynaklandığı pozisyona göre belirlenir. Örneğin, kalp sempatik zincirin boyun bölgesinden birçok sempatik sinir lifi alır, çünkü kalp embriyonun (toraks içine yer değiştirmeden önce) boyun bölgesinden gelişir. Benzer şekilde, karın organları sempatik inervasyonlarının çoğunu alt torasik omurilik segmentlerinden alırlar, çünkü embriyoda barsak büyük ölçüde bu bölgeden kaynaklanır.

Adrenal Medulla İçinde Sempatik Sinir Sonlanmalarının Özel Yapısı. Preganglıyoner sempatik sinir lifleri sinaps yapmadan omuriliğin intermedyolateral boynuzundaki hücrelerden çıkarak sempatik zincir ve splanknik sinir-

ler yoluyla ilerleyip sonunda adrenal (böbreküstü bezi) medullaya ulaşırlar. Bu lifler doğrudan adrenal medullada, dolaşıma *epinefrin* ve *norepinefrin* salgılayan değişime uğramış nöronal hücreler üzerinde sonlanır. Bu salgı hücreleri embriyolojik olarak sinir dokusundan gelişir ve kendileri de postgangliyoner nörondur. Gerçekten, bu salgı hücreleri gelişmesini tamamlamamış (rudimanter) sinir lifleri içerirler ve bu liflerin uçlarından adrenal hormonlar olan *epinefrin* ve *norepinefrin* salgılanır.

Parasempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Parasempatik sinir sistemi Şekil 60-3'te gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, parasempatik lifler merkezi sinir sistemini III, VII, IX ve X. kranyal sinirler, ikinci ve üçüncü sakral spinal sinirler, bazen de birinci ve dördüncü sakral sinirler üzerinden terk ederler. Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık yüzde 75'i *vagus siniri* (X. kranyal sinir) içinde seyrederek vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. Bundan dolayı, bir fizyolog parasempatik sinir sisteminden söz ederken çoğu kez iki vagusu anımsar. Vagus sinirleri kalbe, akciğerlere, özofagusa, mideye, ince barsakların tümüne, kolonun proksimal yarısına, karaciğere, safra kesesine, pankreasa ve uterusun üst bölümlerine parasempatik sinirler yollar.



ŞEKİL 60-3

Parasempatik sinir sistemi.

Üçüncü kranyal sinir içindeki parasempatik lifler pupillanın sfinkterine ve gözün silyer kasına gider. *Yedinci kranyal sinirden* gelen lifler gözyaşı bezine, nazal ve submandibular bezlere, *dokuzuncu kranyal sinirden* gelenler ise parotis bezine geçerler.

Sakral parasempatik lifler *pelvik sinirler* içinde toplanırlar. Bu sinirler medulla spinalisin her iki yanındaki sakral pleksusu S-2 ve S-3 kökleri düzeyinde terkederler ve bunların periferik lifleri inen kolona, rektuma, mesaneye ve üreterlerin alt bölümüne dağılırlar. Parasempatiklerin bu sakral grubu dış genital organları da inerve ederek ereksiyona neden olur.

Pregangliyoner ve Postgangliyoner Parasempatik Nöronlar. Parasempatik sistemde de aynen sempatik sistemde olduğu gibi, hem pregangliyoner hem de postgangliyoner nöronlar vardır. Fakat bazı kranyal parasempatik sinirler hariç, *pregangliyoner lifler* denetleyecekleri organa kadar kesintisiz bir şekilde giderler. Organ duvarında *postgangliyoner nöronlar* yer alır. Pregangliyoner lifler bu nöronlarla sinaps yapar, sonra bir milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen kısa postgangliyoner lifler nöronlardan ayrılarak organ içinde dağılırlar. Parasempatik postgangliyoner nöronların iç organlardaki bu yerleşimi sempatik gangliyonlarınkinden oldukça farklıdır, çünkü sempatik postgangliyoner nöronların hücre gövdelerinin hemen tamamı uyaracağı organ içerisinde değil, sempatik zincir gangliyonlarında ya da karındaki diğer gangliyonlar içinde yer alırlar.

Sempatik ve Parasempatik İşlevin Temel Özellikleri

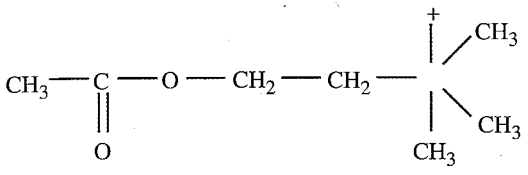
Kolinerjik ve Adrenerjik Lifler- Asetilkolin ya da Norepinefrin Salgılanması

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri, iki sinaptik transmiter maddesinden (*asetilkolin* veya *norepinefrin*) birini salgılar. Asetilkolin salgılayanlara *kolinerjik*, norepinefrin salgılayanlara *adrenerjik* denir (bu terim *adrenalinden* türemiştir). Adrenalin epinefrinin diğer adıdır.

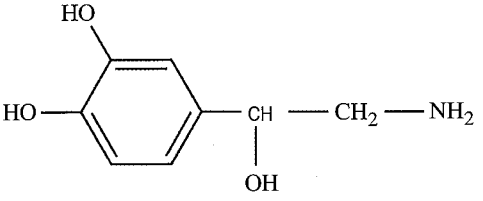
Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin her ikisinde de bütün *pregangliyoner nöronlar kolinerjiktir*. Bu nedenle, asetilkolin ya da asetilkolin benzeri maddeler gangliyonlara uygulandığında hem sempatik, hem de parasempatik postgangliyoner nöronları uyarır. *Parasempatik sistemin postgangliyoner nöronlarının tamamına yakın bir kısmı kolinerjiktir*. Diğer yandan, *postgangliyoner sempatik nöronların çoğu adrenerjiktir*, ancak bu tümü için doğru değildir. Çünkü ter bezleri, piloerektör kaslar ve bazı kan damarlarının postgangliyoner sempatik sinir lifleri kolinerjiktir.

Bu yüzden parasempatik sistemin *sinir uçlarının tamamına yakını asetilkolin*, sempatik sinir uçlarının da çoğu *norepinefrin* salgılar. Bu aracı maddeler farklı organlar üzerinde kendilerine özgü sempatik ve parasempatik etkiler gösterirler. Bu nedenle, asetilkolin *parasempatik transmiter* ve norepinefrin de *sempatik transmiter* olarak adlandırılır.

Asetilkolin ve norepinefrinin molekül yapıları aşağıdaki gibidir:



Asetilkolin



Norepinefrin

Postgangliyoner Sinir Sonlanmalarında Transmiter Salgılanması ve Uzaklaştırılmasının Mekanizması

Postgangliyoner Sinir Sonlanmalarından Asetilkolin ve Norepinefrin Salgılanması. Postgangliyoner otonom sinir uçlarının, özellikle parasempatik sinir uçlarının bir bölümü, iskelet kası nöromüsküler kavşağı ile benzerlik gösterir; ancak çok daha küçüktür. Bununla birlikte, parasempatik sinir liflerinin birçoğu ve sempatik liflerin hemen hemen tamamı, inerve ettikleri organlardan geçerken efektör hücrelere sadece dokunurlar. Bazı durumlarda uyaracakları hücrelere komşu olan bağ dokusunda sonlanırlar. Bu aksonlar efektör hücrelerin üzerinden veya yanından geçtikleri yerlerde, genellikle *varikozite* adı verilen kese şeklinde genişlemeler oluşturur. Bu varikozitelerde asetilkolin ve norepinefrin transmiterlerinin sentezlendiği ve depolandığı veziküller bulunur. Aynı zamanda bu keseciklerde asetilkolin veya norepinefrin sentezi için gerekli enerjiyi sağlayan adenozin trifosfatın yapıldığı çok sayıda mitokondri vardır.

Bir aksiyon potansiyeli akson sonlanmasına kadar yayıldığı zaman, depolarizasyon süreci, lif zarının kalsiyum iyonlarına olan geçirgenliğini artırarak kalsiyumun sinir sonlanmasına veya sinir varikozitelerine yayılmasını sağlar. Kalsiyum iyonları sinir sonlanmalarının veya varikozitelerin, içeriklerini hücre dışına boşaltmalarına neden olur. Böylece transmiter madde salgılanmış olur.

Asetilkolin Sentezi, Salgılanma Sonrası Yıkımı ve Etki Süresi. Asetilkolin kolinerjik sinir liflerinin uçlarında sentezlenir. Bu sentezin çoğu vezikül dışında aksoplazmada gerçekleşir. Daha sonra asetilkolin salgılanıncaya kadar, yüksek bir konsantrasyonda biriktirildiği veziküllerin içine taşınır. Bu sentezin temel kimyasal tepkimesi şöyledir:

$$\text{Asetil-CoA} + \text{Kolin} \xrightarrow{\text{Kolin asetil-transferaz}} \text{Asetilkolin}$$

Asetilkolin kolinerjik sinir uçlarından salgılandıktan sonra birkaç saniye süreyle, sinir sinyal aktarım işlevi yerine getirilinceye kadar dokuda kalır, daha sonra yerel bağ dokusunda kollajen ve glikozaminoglikanlara bağlı olarak bulunan *asetilkolinesteraz* enzimi ile *asetat iyonuna* ve *koline* parçalanır. Böylece asetilkolinin sinyal aktarımı ve sonraki yıkım mekanizması, iskelet kası sinir liflerinin nöromüsküler kavşağında olduğu gibidir. Oluşan kolin, sinir uçlarına geri alınarak yeni asetilkolin sentezinde kullanılır.

Norepinefrin Sentezi, Uzaklaştırılması ve Etki Süresi. Norepinefrin sentezi adrenerjik sinir liflerinin uçlarındaki aksoplazmada başlar; ancak veziküller içinde tamamlanır. Temel basamaklar şunlardır:

1. Tirozin $\xrightarrow{\text{hidroksilasyon}}$ Dopa
2. Dopa $\xrightarrow{\text{dekarboksilasyon}}$ Dopamin
3. Dopaminin veziküllere taşınması
4. Dopamin $\xrightarrow{\text{hidroksilasyon}}$ Norepinefrin

Adrenal medullada bu tepkime bir adım daha ilerleyerek, aşağıda görüldüğü gibi, norepinefrinin yüzde 80'inin epinefrine dönüşmesini sağlar:

5. Norepinefrin $\xrightarrow{\text{metilasyon}}$ Epinefrin

Norepinefrin sinir uçlarından salgılandıktan sonra salgılanma bölgesinden üç yolla uzaklaştırılır: (1) Aktif transport ile adrenerjik sinir sonlanmasına geri alınması. Salgılanan norepinefrinin yüzde 50 ile 80'i bu yolla uzaklaştırılır. (2) Sinir sonlanmasından çevredeki vücut sıvılarına ve oradan da kana geçmesi. Kalan norepinefrinin büyük bir bölümü bu yolla uzaklaştırılır; ve (3)Küçük bir miktarın enzimlerle parçalanarak uzaklaştırılması (Bu enzimlerden biri sinir sonlanmalarında bulunan *monamin oksidaz*, diğeri de bütün dokularda yaygın olarak bulunan *katekol-O-metil transferazdır*).

Genellikle, doğrudan dokuya salgılanan norepinefrin sadece birkaç saniye aktif durumda kalır. Bu da norepinefrinin dokudan geri alınmasının ve difüzyon ile uzaklaştırılmasının hızlı olduğunu gösterir. Bununla birlikte, adrenal medulladan kana salgılanan norepinefrin ve epinefrin, bazı dokulara yayılıp katekol-O-metil transferaz ile parçalanıncaya kadar aktif halde kalır. Bu parçalanma başlıca karaciğerde olur. Bu nedenle, norepinefrin ve epinefrin kana salgılandığında 10 ile 30 sa-

niye kadar çok etkindir, ancak etkinlikleri bir ila birkaç dakika arasında azalarak kaybolur.

Efektör Organlardaki Reseptörler

Otonom sinir uçlarından salgılanan asetilkolin, norepinefrin veya epinefrin, efektör organı uyarabilmek için önce efektör hücrelerde özgün *reseptörlere* bağlanmak zorundadır. Reseptör hücre zarının dış yüzündedir ve prostetik bir grup olarak, hücre zarını enine ve tümüyle kateden bir protein molekülüne bağlanır. Transmiter, reseptöre bağlandığında bu durum protein molekülünde biçimsel bir değişikliğe yol açar. Değişime uğrayan protein molekülü sıklıkla (1) hücre membranının geçirgenliğinde bir veya birden fazla iyona karşı değişiklik sağlayarak veya (2) reseptör proteinin hücre içine bakan diğer ucuna bağlı bir enzimi etkinleştirerek veya etkisizleştirerek hücreyi uyarır ya da baskılar.

Zar Geçirgenliği Değişimiyle Efektör Hücrenin Uyarılması veya Baskılanması. Reseptör proteini hücre zarının integral bir parçası olduğundan, reseptör proteinlerinin biçim değişikliği protein moleküllerinin içindeki deliklerden oluşan *iyon kanallarını açar veya kapatır.* Böylece, hücre zarının çeşitli iyonlara karşı geçirgenliği değişmiş olur. Örneğin, sodyum ve/veya kalsiyum iyon kanalları sık sık açılır ve ilgili iyonların hücre içine hızla girmesini sağlayarak genellikle hücre zarını depolarize ederek hücreyi *uyarır.* Diğer zamanlarda potasyum kanalları açık kalarak potasyum iyonlarının hücre dışına çıkmasını sağlar ve böylelikle hücreyi *baskılar* (inhibe eder). Çünkü elektropozitif potasyum iyonlarının hücre dışına çıkması, hücre içinin negatifliğini artırır (hiperpolarizasyon). Ayrıca, bazı hücrelerde, değişmiş olan hücreiçi iyon ortamı, kalsiyumun doğrudan etkisiyle düz kas kasılmasının sağlanması gibi, hücreiçi bir etkiye neden olur.

Reseptörün Hücreiçi "İkinci Haberci" Enzimlerinin Değişimi Yolu İle Etkisi. Reseptör işlevi için diğer bir yol, hücreiçi bir enzimi (veya hücreiçi başka bir kimyasalı) etkinleştirmek veya etkisizleştirmektir. Enzim çok kere reseptörün hücre içine bakan ucundaki bir reseptör proteinine bağlıdır. Örneğin, epinefrinin hücrenin dışında bulunan reseptörüne bağlanması, hücre içindeki *adenil siklaz* enziminin etkinliğini artırır ve bu daha sonra siklik *adenozin monofosfat (cAMP)* oluşumunu sağlar. Birçok farklı hücreiçi etkinlik cAMP tarafından başlatılabilir, etkisinin nasıl olacağı efektör hücrenin kimyasal işleyişine bağlıdır.

Böylece, bir otonom transmiter maddenin nasıl bazı organlarda baskılamaya, diğerlerinde ise uyarmaya neden olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Bu, genellikle hücre zarındaki reseptör proteinin yapısı ve reseptöre bağlanmasının bu proteinin biçimsel durumuna olan etkisi ile belirlenir. Sonuçta, her bir organda oluşan etki diğerlerinden tümüyle farklıdır.

Başlıca İki Tip Asetilkolin Reseptörü Vardır-Muskarinik ve Nikotinik Reseptörler

Asetilkolin iki tip *reseptörü* etkinleştirir. Bunlar *muskarinik* ve *nikotinik* reseptörlerdir. Bu adların verilmesinin nedeni, bir cins zehirli mantardan elde edilen bir zehir olan muskarinin sadece muskarinik reseptörlerini etkinleştirmesi ve nikotinik reseptörleri etkinleştirmemesi, buna karşılık nikotinin sadece nikotinik reseptörleri etkinleştirmesidir. Asetilkolin ise her iki reseptörü de etkinleştirmektedir.

Muskarinik reseptörler, parasempatik sinir sisteminin postgangliyoner nöronları tarafından uyarılan bütün efektör hücrelerde bulunduğu gibi, sempatik sistemin postgangliyoner kolinerjik nöronlarının uyardığı hücrelerde de bulunur.

Nikotinik reseptörler hem sempatik, hem de parasempatik sistemlerin pregangliyoner ve postgangliyoner nöronları arasındaki sinapslarda bulunur. (Bu reseptörler ayrıca birçok otonom olmayan sinir sonlanmalarında yer alır. Örneğin, nöromüsküler kavşaktaki iskelet kası liflerinin zarlarında [Bölüm 7'de tartışılmıştır] bulunur.)

Bu iki tip reseptörün anlaşılması özellikle önemlidir; çünkü bu iki tip reseptörden birini veya diğerini uyarmak veya baskılamak için özgül ilaçlar tıpta sıklıkla kullanılmaktadır.

Adrenerjik Reseptörler-Alfa ve Beta Reseptörler

Adrenerjik reseptörler, *alfa reseptörler* ve *beta reseptörler* olmak üzere iki çeşittir. (Beta reseptörler $beta_1$ ve $beta_2$ reseptörler olarak ayrılmaktadır, çünkü belirli ilaçlar sadece bazı beta reseptörleri etkilemektedir. Ayrıca, alfa reseptörleri de $alfa_1$ ve $alfa_2$ reseptörler olmak üzere iki çeşittir.)

Adrenal medulla tarafından kana salgılanan norepinefrin ve epinefrin, alfa ve beta reseptörlerini uyarma açısından bazı farklılıklar gösterir. Norepinefrin özellikle alfa reseptörleri uyarırken, beta reseptörlerini çok zayıf bir şekilde uyarır. Diğer taraftan, epinefrin her iki tip reseptörü yaklaşık eşit düzeyde uyarmaktadır. Bu nedenle, norepinefrin ve epinefrinin farklı efektör organlardaki göreceli etkileri, organda bulunan reseptörlerin tipine bağlıdır. Eğer bunların tümü beta reseptörü ise, epinefrin daha etkin bir uyarıcı olacaktır.

Tablo 60-1'de sempatiklerle denetlenen bazı sistem ve organlarda alfa ve beta reseptörlerin dağılımı verilmiştir. Bazı alfa işlevleri uyarıcı olurken, diğerlerinin baskılayıcı olduğuna dikkat ediniz. Bunun gibi, bazı beta işlevleri uyarıcı ve diğerleri de baskılayıcıdır. Bu durumda alfa ve beta reseptörlerinin uyarma ve baskılamayla zorunlu bir ilişkisi yoktur, belli bir efektör organdaki reseptörlerin transmitere ilginliğiyle ilişkilidirler.

Kimyasal olarak epinefrin ve norepinefrine benzeyen sentetik bir hormon olan *izopropil norepinefrin*, beta reseptörler üzerinde son derece güçlü bir etki gösterirken, alfa reseptörlere karşı etkisizdir.

TABLO 60-1

Adrenerjik Reseptörler ve Fonksiyonu

Alfa Reseptör	Beta Reseptör
Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon (β_2)
İris dilatasyonu	Kalbin hızlanması (β_1)
İntestinal gevşeme	Kalp kasında güç artması (β_1)
İntestinal sfinkter kasılması	İntestinal gevşeme (β_2)
	Uterus gevşemesi (β_2)
Pilomotor kasılma	Bronkodilatasyon (β_2)
Mesane sfinkteri kasılması	Kalori oluşumu (β_2)
	Glikojenoliz (β_2)
	Lipoliz (β_1)
	Mesane duvarı gevşemesi (β_2)

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Uyarıcı ve Baskılayıcı Etkisi

Tablo 60-2'de parasempatik sinirlerin veya sempatik sinirlerin uyarımının vücudun çeşitli iç organlarının işlevleri üzerine etkileri gösterilmiştir. Bu tabloya göre, *sempatik uyarımın bazı organlarda uyarıcı, diğerlerinde ise baskılayıcı etkili olduğu görülmektedir. Aynı şekilde parasempatik uyarım da bazı organlarda uyarma, diğerlerinde baskılama yapar.* Ayrıca sempatik uyarım bazı organlarda uyarmaya yol açarken, parasempatik uyarım baskılama yapar, bu da iki sistemin bazen birbirine zıt çalıştıklarını göstermektedir. Fakat, birçok organ iki sistemden biri tarafından baskın olarak denetlenir.

Belirli bir organda sempatik veya parasempatik uyarımın uyarı mı yoksa baskılama mı yapacağını açıklayan bir genelleme yoktur. Bu nedenle, sempatik ve parasempatik işlevi anlamak için Tablo 60-2'de görüldüğü gibi, bu iki sinir sisteminin her organdaki farklı işlevlerinin tümünü öğrenmek gerekmektedir. Bu işlevlerden bazılarının aşağıdaki biçimde daha ayrıntılı biçimde açıklanmaya gereksinimi vardır.

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Bazı Organlara Etkisi

Gözler. Gözün iki işlevi otonom sinir sistemi tarafından denetlenir. Bunlar pupillanın açıklığının ayarlanması ve merceğin odaklanma yapmasıdır. Sempatik uyarı *irisin meridyonal liflerini kasarak pupillayı genişletirken, parasempatik uyarı irisin sirküler kaslarını kasarak pupillayı daraltır.* Bölüm 51'de açıklandığı gibi, pupillayı denetleyen parasempatikler göze fazla ışık geldiği zaman refleks olarak uyarılırlar. Bu refleks pupilla açıklığını küçültür ve retinaya düşen ışık miktarını azaltır. Diğer taraftan, heyecan durumunda sempatikler uyarılır ve böylece pupilla açıklığı büyür.

Merceğin odaklanma yapması, hemen tümüyle parasempatik sinir sistemi tarafından denetlenir. Mercek normalde radyal ligamentlerinin içsel (intrensek) elastik gerimi ile yassı durumda tutulur. Parasempatik uyarı, mercek radyal ligamentlerini dıştan halka şeklinde çevreleyen ve düz kas liflerinden oluşan *silyer kası* kasar. Bu kasılma ligamentin gerimini düşürür ve merceğin daha dışbükey (konveks) olmasını sağlar. Bu, gözün yakındaki nesnelere odaklanmasına neden olur. Odaklanma mekanizması Bölüm 49 ve 51'de gözün işlevleri ile ilgili olarak tartışılmıştır.

Vücuttaki Bezler. *Nazal, lakrimal, tükürük ve birçok sindirim yolları bezleri* parasempatik sinir sistemi tarafından şiddetli uyarıldığında, genellikle bol miktarda sulu bir salgı yaparlar. Sindirim kanalı bezlerinden kanalın yukarı bölümündekiler (özellikle ağız ve midede bulunanlar) parasempatikler tarafından çok güçlü uyarılır. İnce ve kalın barsaktaki bezler öncelikle ince barsaktaki yerel etkenler ve *intestinal enterik sinir sistemi* ile, çok daha zayıf olarak da otonom sinirler ile denetlenir.

Sempatik uyarı, sindirim kanalındaki salgı hücrelerinin çoğuna doğrudan etki ederek yüksek oranda enzim ve mukus içeren derişik bir salgının oluşmasını sağlar. Ayrıca sempatik uyarı salgı bezlerini besleyen kan damarlarının daralmasına yol açar ve bu yolla bazen bezlerin salgı hızını azaltır.

Sempatik sinirlerin uyarımı *ter bezlerinin* çok miktarda ter salgılamasına neden olurken, parasempatik sinirlerin uyarımı hiçbir etki yapmaz. Diğer yandan, ter bezlerine giden sempatik liflerin çoğu *kolinerjiktir* (avuç içi ve ayak tabanına giden çok az miktardaki adrenerjik lifler hariç), oysa diğer sempatik liflerin tamamına yakını adrenerjiktir. Ayrıca, ter bezleri temel olarak hipotalamusta parasempatik merkezler olarak kabul edilen merkezler tarafından uyarılır. Böylece terleme her ne kadar anatomik olarak sempatik sinir sistemi ile dağılan sinir lifleri ile denetleniyorsa da, parasempatik bir işlev olarak kabul edilebilir.

Koltuk altı *apokrin bezleri* sempatik uyarı sonucu koyu ve kokulu bir salgı yapar, ancak parasempatik uyarıya yanıt vermez. Bu salgı kayganlaştırıcı bir işlev göstererek omuz ekleminin altında iç yüzeylerin kayma hareketlerini kolaylaştırır. Apokrin bezler, embriyolojik olarak ter bezleri ile yakın ilişkili olmalarına karşın, kolinerjik liflerden daha çok adrenerjik lifler ile merkezi sinir sisteminin parasempatik merkezlerinden çok, sempatik merkezleri ile denetlenir.

Sindirim Sistemin İntramural Pleksusu. Gastrointestinal sistem, *intramural pleksus* veya intestinal *enterik sinir sistemi* olarak bilinen kendi içsel (intrensek) sinir sistemine sahiptir. Bununla beraber, beyinden kaynaklanan hem parasempatik hem de sempatik uyarı özellikle intramural pleksustaki özgül etkileri artırarak veya azaltarak sindirim yollarının etkinliğini değiştirebilir. Parasempatik uyarı genellikle itici kasılmayı (peristaltizmi) artırarak ve sfinkterleri gevşeterek sindirim kanalındaki içeriğin kanal boyunca hızlı bir şekilde ilerlemesini

TABLO 60-2

Vücudun Çeşitli Organları Üzerine Otonom Etkiler

Organ	Sempatik Uyarılmanın Etkisi	Parasempatik Uyarılmanın Etkisi
Göz		
Pupilla	Dilatasyon	Konstriksiyon
Siliyer kas	Hafif gevşeme (uzak görmede)	Konstriksiyon (yakın görmede)
Bezler	Vazokonstriksiyon ve az miktarda sekresyon	Bol sekresyonun uyarılması (enzim salgılayan bezlerden birçok enzim)
Nazal		
Gözyaşı		
Parotis		
Submandibular		
Mide		
Pankreas		
Ter bezleri	Bol terleme (kolinerjik)	Avuç içinde terleme
Apokrin bezler	Koyu, kokulu sekresyon	Etkisiz
Kan damarları	Sıklıkla konstriksiyon	Sıklıkla az etkili veya etkisiz
Kalp		
Kas	Hızda artma	Hızda azalma
	Kasılma kuvvetinde artma	Kasılma kuvvetinde azalma (özellikle atriumlarda)
Koronerler	Dilatasyon (β_2); konstriksiyon (α)	Dilatasyon
Akciğerler		
Bronşlar	Dilatasyon	Konstriksiyon
Kan damarları	Hafif konstriksiyon	? Dilatasyon
Barsak		
Lümen	Peristaltizm ve tonusta azalma	Peristaltizm ve tonusta artma
Sfinkter	Tonusta artma (çoğunlukla)	Gevşeme (çoğunlukla)
Karaciğer	Glikoz serbestlemesi	Az miktarda glikojen sentezi
Safra kesesi ve safra yolları	Gevşeme	Kasılma
Böbrek	İdrar çıkışı ve renin salgısında azalma	Etkisiz
Mesane		
Detrusör	Gevşeme (hafif)	Kasılma
Trigon	Kasılma	Gevşeme
Penis	Ejakülasyon	Ereksiyon
Sistemik arteriyoller		
Abdominal organlar	Konstriksiyon	Etkisiz
Kas	Konstriksiyon (adrenerjik α)	
	Dilatasyon (adrenerjik β_2)	
	Dilatasyon (kolinerjik)	
Deri	Konstriksiyon	Etkisiz
Kan		
Koagülasyon	Artma	Etkisiz
Glikoz	Artma	Etkisiz
Lipitler	Artma	Etkisiz
Bazal metabolizma	%100'e kadar artma	Etkisiz
Adrenal medulla sekresyonu	Artma	Etkisiz
Mental aktivite	Artma	Etkisiz
Piloerektör kaslar	Kasılma	Etkisiz
İskelet kası	Glikojenolizde artma	Etkisiz
	Kuvvet artışı	
Yağ hücreleri	Lipoliz	Etkisiz

sağlar. Bu ilerletici etki daha önce tanımlandığı gibi sindirim yollarındaki birçok bezin salgılama hızının eşzamanlı artışıyla birlikte gider.

Sindirim sisteminin normal işlevi sempatik uyarıya fazla bağımlı değildir. Bununla beraber, güçlü sempatik uyarı peristaltizmi baskılar ve sfinkterlerin tonusunu artırır. Net sonuç besinlerin kanal boyunca ilerlemesinin büyük ölçüde yavaşlaması ve bazen de kabızlığa neden olacak kadar salgılamada azalmadır.

Kalp. Sempatik uyarı genellikle kalbin tüm etkinliğini artırır. Bu hem kalp frekansının, hem de kalp kasılma kuvvetinin artmasıyla gerçekleşir.

Parasempatik uyarı genelde zıt etki yapar (kalp hızı ve kalp kası kasılma kuvveti azalır). Bu etkileri başka bir şekilde ifade etmek gerekirse, ağır egzersizde sempatik uyarı kalbin pompa etkinliğini artırırken, parasempatik uyarı azaltır. Parasempatik uyarı, kalbin yorucu etkinlikler arasında dinlenme seviyesine dönüşünü sağlar.

Sistemik Kan Damarları. Sistemik kan damarlarının çoğunluğu, özellikle abdominal organların ve ekstremitelerin deri damarları, sempatik uyarı ile daralır. Parasempatik uyarı, yüzün kızaran bölgeleri gibi sınırlı bölgelerdeki damarların genişlemesi hariç, kan damarlarının çoğuna neredeyse hiç etki yapmamaktadır. Bazı koşullarda sempatiklerin beta işlevi, normal sempatik vasküler daralma yerine, vasküler genişlemeye yol açar; ancak bu, genellikle damarlarda beta etkiye baskın olan sempatik

alfa vazokonstriktör etkilerin bazı ilaçlarla engellenmesi dışında, nadiren görülür.

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Arteryel Basınca Etkisi. Arteryel basınç iki etmen ile belirlenir. Bunlar; kalbin kanı ileriye doğru itmesi ve damarlar boyunca kanın akışına karşı gelişen periferik dirençtir. Sempatik uyarı hem kalbin kanı itme gücünü, hem de kan akımına karşı periferik direnci artırarak arteryel basınçta belirgin *akut* bir artışa neden olur. Ancak, sempatikler böbreklerin tuz ve suyu tutmasını uyarmadıkları sürece, sempatiklerin kan basıncı üzerine uzun süreli etkileri oldukça azdır.

Diğer taraftan, vagal sinir üzerinden orta derecede parasempatik uyarı kalbin pompalama gücünü azaltırken, periferik direnç üzerine hemen hemen hiçbir etkisi olmaz. Bundan dolayı vagal sinir uyarımının olağan etkisi kan basıncını hafif derecede düşürmek şeklindedir. Ancak *çok güçlü vagal parasempatik* uyarı kalbi neredeyse durdurabilir veya bazen gerçekten birkaç saniye durdurabilir ve arteryel basıncı tamamen veya büyük oranda düşürebilir.

Sempatik ve Parasempatik Uyarının Vücudun Diğer İşlevlerine Etkisi. Sempatik ve parasempatik denetim sistemleri önemli olmaları nedeniyle, burada ayrıntılarıyla ele alınmayan birçok beden işlevine denetim etkisi, kitabın değişik yerlerinde yeniden tartışılmıştır. Genellikle karaciğer, safra yolları, safra kesesi, üreter, mesane ve bronşlar gibi endodermal yapıların çoğu sempatik uyarı ile baskılanırken, parasempatik uyarı ile uyarılır. Sempatik uyarının metabolik etkileri de vardır: Karaciğerden glikozun salınmasını sağlar, kan glikoz konsantrasyonunu artırır, karaciğer ve kasta glikojenolizi, kas kuvvetini, bazal metabolik hızı ve mental etkinliği artırır. Son olarak, Bölüm 80 ve 81'de açıklandığı gibi, sempatik ve parasempatikler erkek ve dişinin cinsel davranışlarının ortaya çıkması ile de ilişkilidir.

Adrenal Medullanın İşlevi

Adrenal medullaya giden sempatik sinirlerin uyarımı büyük miktarda epinefrin ve norepinefrinin kana salınmasına neden olur ve bu iki hormon kan yoluyla vücudun bütün dokularına taşınır. Ortalama olarak salgının %80 kadarı epinefrin, %20 kadarı da norepinefrindir. Bununla beraber, bu oran farklı fizyolojik koşullarda önemli ölçüde değişir.

Dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrinin farklı organlardaki etkisi, doğrudan sempatik uyarım etkisinin neredeyse aynıdır; ancak hormonların kandan uzaklaştırılmaları yavaş olduğundan (2-4 dakikalık sürenin üzerinde) *etkileri 5-10 kat daha uzun sürer.*

Dolaşımdaki norepinefrin, vücudun bütün kan damarlarında daralmaya neden olur. Ayrıca kalp etkinliğini artırır, sindirim yollarında baskılanmaya ve gözlerde pupillanın genişlemesine yol açar.

Epinefrinin etkisi hemen hemen norepinefrinin etkisi ile aynıdır, ancak etki şekli bazı farklılıklar gösterir. İlk olarak, epinefrin beta reseptörlerini daha güçlü uyardığından kalple ilgili uyarım üzerine, norepinefrinden daha büyük bir etkiye sahiptir. İkinci olarak, norepinefrinin kastaki kan damarlarında yaptığı güçlü daralmaya oranla, epinefrin çok daha az bir daralma yapar. Kastaki kan damarları bütün vücut damarları içerisinde büyük bir bölüm oluşturduğundan, norepinefrinin toplam periferik direnci artırarak kan basıncını yükseltmesi, özel bir öneme sahiptir. Buna karşın, epinefrin kalp üzerine uyarıcı etkisiyle kardiyak debiyi önemli oranda artırırken, arteryel basıncı daha az artırmaktadır.

Epinefrin ve norepinefrinin etkileri arasındaki üçüncü bir fark, doku metabolizması üzerindeki etkileriyle ilgilidir. Epinefrin, norepinefrine göre 5-10 kat daha büyük bir metabolik etkiye sahiptir. Gerçekten, adrenal medulladan salgılanan epinefrin, bütün vücudun metabolik hızını normalin %100'ü kadar artırabilir ve bu yolla bütün vücudun etkinliğini ve uyarılabilirliğini yükseltir. Epinefrin diğer metabolik etkinlikleri de artırır. Örneğin, kas ve karaciğerdeki glikojenolizi ve kana glikoz salınmasını hızlandırır.

Özet olarak, adrenal medullanın uyarımı, tüm vücutta doğrudan sempatik uyarımla hemen hemen aynı etkileri gösteren hormonların salınmasına neden olur. Tek fark, adrenal medulla uyarımında, bu etkilerin uyarım sona erdikten sonra 2-4 dakika gibi uzun bir süre devam etmesidir.

Sempatik Sinir Sistemi İşlevinde Adrenal Medullanın Önemi. Çeşitli organlar sempatik sinirlerle doğrudan uyarıldığında, hemen her zaman aynı anda adrenal medulladan da epinefrin ve norepinefrin salıverilir. Böylece, organlar doğrudan sempatik sinirlerle ve dolaylı olarak adrenal medulla hormonları ile olmak üzere eşzamanlı olarak iki yoldan uyarılmış olur. Bu iki yönlü uyarı birbirini destekler ve genellikle birbirinin yerini tutabilir. Örneğin, farklı vücut organlarına giden doğrudan sempatik yolların kesilmesi, bu organların uyarımlarını tamamen ortadan kaldırmaz. Çünkü kan dolaşımına hala norepinefrin ve epinefrin salıverilmektedir ve bunlar organları dolaylı olarak uyarmaktadırlar. Aynı şekilde, her iki adrenal medullanın çıkarılması genellikle, sempatik sinir sisteminin çalışması üzerine az ve önemsiz bir etkiye sahiptir, çünkü doğrudan sempatik yollar hemen hemen gerekli bütün işlevleri yerine getirebilmektedir. Böylece, sempatik uyarımın ikili mekanizması, birinin kaybında diğerinin onun yerini tuttuğu bir güvenlik etkeni oluşturur.

Adrenal medullanın bir başka önemi de, doğrudan sempatik liflerle inerve edilmeyen beden yapılarını epinefrin ve norepinefrinle uyarabilmesidir. Örneğin, bedendeki tüm hücrelerin ancak çok küçük bir bölümü doğrudan sempatik liflerle inerve edilmiş olmasına karşın, bu hormonların özellikle de epinefrinin etkisiyle bedendeki her hücrenin metabolik hızı artar.

Uyarı Hızının Sempatik ve Parasempatik Etki Derecesiyle İlişkisi

Otonom sinir sistemi ve somatik sinir sistemi arasındaki özel bir farklılık da otonom efektörlerin tam etkinliği için düşük bir uyarı frekansının yeterli olmasıdır. Genel olarak, her birkaç saniyede sadece bir sinir uyarımı, normal sempatik ve parasempatik etkiyi devam ettirmek için yeterlidir. Bu sinir liflerinin saniyede 10-20 deşarj yapmaları tam bir etkinlik durumuna neden olur. Buna karşılık, somatik sinir sisteminin tam etkinliği için saniyede 50-500 veya daha fazla uyarım gereklidir.

Sempatik ve Parasempatik "Tonus"

Sempatik ve parasempatik sistemler devamlı etkin durumdadır ve bu temel etkinlik düzeyleri sırasıyla *sempatik tonus* ve *parasempatik tonus* olarak bilinir.

Bu temel tonusun önemi, *tek bir sinir sisteminin uyarılan organda etkinliğini artırması veya azaltmasına olanak sağlamasıdır.* Örneğin, sempatik tonus, normal olarak hemen hemen tüm sistemik arteriyollerin çaplarını en yüksek çapın yaklaşık yarısına kadar daralmış durumda tutar. Sempatik uyarı dozunun artışıyla bu damarlar daha fazla daralabilir. Diğer taraftan, normal tonusun azalmasıyla damarlar genişleyebilir. Eğer sürekli bir sempatik tonus bulunmasaydı, sempatik sistem yalnızca vazokonstriksiyon yapabilir, asla vazodilatasyon yapamazdı.

Bir başka ilginç tonus örneği de, sindirim yollarındaki parasempatiklerin "tonusu"dur. Cerrahi olarak vagus sinirlerinin kesilmesiyle barsakların büyük bölümünün parasempatik inervasyonunun kaldırılması, ciddi ve uzun süreli mide ve barsak "atoni"sine neden olabilir. Atoni gastrointestinal sistemde normal ilerletici hareketin çoğunu engelleyerek ciddi ve uzun süreli kabızlığa yol açar. Bu da gastrointestinal sistemde normal koşullarda parasempatik tonusun gerekliliğini göstermektedir. Bu tonus beyin tarafından azaltılabilir veya artırılabilir. Bu yolla, sindirim yollarının motilitesi engellenebilir veya etkinleştirilebilir.

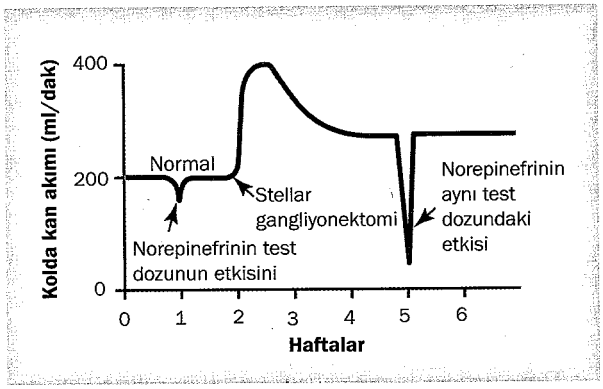
Adrenal Medulla Tarafından Belirli Bir Düzeyde Sürekli Salgılanan Epinefrin ve Norepinefrinin Neden Olduğu Tonus. Adrenal medulladan normal dinlenme durumunda salgılanma hızı, epinefrin için yaklaşık 0,2 µg/kg/dak ve norepinefrin için yaklaşık 0,05 µg/kg/dak kadardır. Bu miktarlar önemlidir; çünkü kardiyovasküler sisteme giden tüm doğrudan sempatik yollar kesilse bile, bu miktarlar 2C kan basıncını hemen hemen normal düzeyde tutmaya yeterlidir. Bu nedenle, sempatik sinir sisteminin tonusunun, doğrudan sempatik uyarıma ek olarak, epinefrin ve norepinefrinin temel düzeyde salgılanmasına da bağlı olduğu açıkça görülmektedir.

Denervasyon Sonrası Sempatik ve Parasempatik Tonus Kaybının Etkisi. Bir sempatik veya parasempatik sinir kesildikten hemen sonra, inerve ettiği organ sempatik veya parasempatik tonusunu kaybeder. Örneğin, kan damarlarının sempatik sinirlerinin kesilmesi 5-30 saniye içinde en büyüğe yakın bir vazodilatasyona neden olur. Bununla beraber, dakika, saat, gün ya da haftalar içinde damarların düz kaslarının *intrensek* tonusu artar. Bir başka deyişle, düz kas kasılma kuvvetindeki artışa bağlı olan tonus artışı, sempatik uyarıma bağlı değil, düz kas liflerindeki kimyasal uyumlara bağlıdır. Bu *intrensek tonus* sayesinde, neredeyse normal bir vazokonstriksiyon yeniden sağlanır.

Sempatik ve parasempatik tonus kaybolduğu zaman, efektör organların çoğunda aynı olaylar gözlenir. Yani, kısa zamanda intrensek dengeleme gelişerek, organ işlevi hemen hemen normal başlangıç düzeyine geri döner. Bununla beraber, parasempatik sistemdeki kompansasyon bazen aylar sürebilir. Örneğin, kardiyak vagotomiden sonra kalbin parasempatik tonus kaybında köpekte kalp hızı dakikada 160'a kadar yükselir ve 6 ay sonra bile kısmen yüksek kalır.

Denervasyon Sonrası Sempatik ve Parasempatik Organların Denervasyon Aşırı Duyarlılığı

Sempatik veya parasempatik sinirin kesilmesinden bir hafta kadar sonra, inerve edilen organ enjekte edilen norepinefrin veya asetilkoline giderek daha duyarlı duruma gelir. Bu etki, Şekil 60-4'de gösterilmiştir. Sempatiklerin kesilmesinden önce, ön kol kan akımı yaklaşık 200 ml/dak. kadardır ve norepinefrin test dozu kan akımında ancak bir dakika kadar devam eden, hafif bir azalma yapar. Daha sonra, stellat gangliyon çıkarıldığında normal sempatik tonus kaybolur. İlk olarak, kan akımı damar tonusunun kalkmasından dolayı belirgin olarak artar. Ancak, günler ya da haftalar sonra damar



ŞEKİL 60-4

Sempatektominin koldaki kan akımına etkisi ve norepinefrinin bir test dozunun sempatektomiden önce ve sonraki etkileri, sempatektominin damar sistemini norepinefrine karşı aşırı duyarlı hale getirdiğini göstermektedir.

kas yapısının intrensek tonusu giderek artar; böylece sempatik tonus kaybı büyük oranda dengelenir. Daha sonra norepinefrin tekrar test dozunda verildiğinde, kan akımı daha öncekinden çok daha fazla düşer. Bu da kan damarlarının norepinefrine karşı eskisine oranla 2-4 kat daha duyarlı hale geldiğini göstermektedir. Bu ilginç durum, *denervasyon aşırı duyarlığı* olarak bilinir. Hem sempatik hem de parasempatik organlarda görülen bu ilginç durum bazı organlarda diğerlerinden daha belirgindir ve yanıtlar on katına çıkacak kadar artabilir.

Denervasyon Aşırı Duyarlığının Mekanizması. Denervasyon aşırı duyarlığının nedeni sadece bazı yönden bilinmektedir. Sinapslarda noradrenalin veya asetilkolin salgılanmadığında, efektör hücrelerin postsinaptik membranlarındaki reseptörlerin sayısının artması (bazen bir kaç kat), nedenlerden birisidir. Bu, reseptörlerin "yukarı düzenlmesi" (up-regulation) olarak adlandırılır. Böylece, hormonun belirli bir dozu dolaşıma enjekte edildiğinde efektörün cevabı çok büyük oranda artar.

Otonom Refleksler

Vücudun iç organlarla ilgili işlevlerinin çoğu *otonom refleksler* yoluyla düzenlenir. Bu reflekslerin işlevleri, tek tek organ sistemlerinin işlevi ile ilişkili olarak kitabın farklı konularında tartışılmaktadır. Önemlerini belirtmek açısından birkaçına burada kısaca değinelim.

Kalp Damar Sistemiyle İlgili Otonom Refleksler. Kalp damar sistemdeki birçok refleks, özellikle arteryel kan basıncının ve kalp hızının denetimine yardımcı olur. Bunlardan biri olan *baroreseptör refleks*, Bölüm 18'de kalp-damar sistemiyle ilgili diğer reflekslerle birlikte tanımlanmıştı. Kısaca, *baroreseptörler* adı verilen gerilme reseptörleri, karotis arterleri ve aort gibi büyük arterlerin duvarlarında yerleşmişlerdir. Bunlar yüksek basınç tarafından gerildiği zaman, beyin sapına sinyaller gönderilir. Buradan, kalbe ve kan damarlarına giden sempatik impulslar engellenerek ve parasempatikler uyarılarak arteryel basıncın normal geri değerine düşmesi sağlanır.

Sindirim Sistemi Otonom Refleksleri. Sindirim yollarının en üst bölümü ve rektum, temel olarak otonom reflekslerle denetlenir. Örneğin, iştah açıcı besinlerin kokusu veya besinlerin ağızda bulunması, burun ve ağızdan başlayıp beyin sapındaki vagus, glossofaringeus ve salivator nükleuslara giden sinyalleri başlatır. Bunlar da sinyalleri parasempatik sinirler yoluyla ağız ve midenin salgı bezlerine ileterek, besinler henüz ağıza girmeden önce bile, sindirim sıvılarının salgılanmasına yol açar.

Sindirim kanalının diğer ucundaki rektum, dışkı ile dolduğu zaman gerilir ve buradan kalkan duysal impulslar medulla spinalisin sakral kısmına ulaşır. Buradan başlayan refleks sinyaller, parasempatikler yoluyla tekrar kolonun distal bölümüne gelir. Bunun sonucunda gelişen güçlü peristaltik kasılmalar dışkılamaya neden olur.

Diğer Otonom Refleksler. Mesanenin boşalması da rektumun boşalması gibidir. Mesanenin gerilmesinden doğan impulslar medulla spinalisin sakral bölümüne iletilir. Bu da refleks olarak mesanenin kasılması ve üriner sfinkterlerin gevşemesi sonucu işemeye yol açar.

Bunun yanında, önemli cinsel refleksler de hem beyinden gelen psişik uyarılarla hem de cinsel organlardan gelen uyarılarla başlatılır. Bu kaynaklardan gelen uyarılar medulla spinalisin sakral bölümünde toplanarak, erkekte başlıca *parasempatik etkinlik ile önce ereksiyona, ve sonra da kısmen sempatik etkinlik ile ejakülasyona* neden olur.

Pankreas salgısı, safra kesesinin boşalması, böbreklerden idrar atılması, terleme, kan glikoz düzeyi ve diğer birçok iç organlarla ilgili işlevi denetleyen diğer otonom refleksler kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Organların Sempatik ve Parasempatik Sistemler Tarafından Bazı Durumlarda Sınırlı, Diğer Bazı Durumlarda da Kütlesel Uyarımı

Sempatik Sistem Genellikle Kütlesel Boşalımla Yanıt Verir. Çoğu durumlarda, sempatik sinir sisteminin neredeyse bütünü birlikte bir birim gibi boşalım yapar ve bu ilginç durum *kütlesel boşalım* olarak adlandırılır. Bu, sıklıkla hipotalamusun, dehşet, korku veya şiddetli ağrı ile etkinleşmesi durumunda görülür. Sonuç, kısaca tartışacağımız gibi, *alarm* ya da *stres yanıtı* adı verilen, bütün vücuda yayılan bir tepki durumudur.

Diğer durumlarda sempatik etkinleşme sistemin izole bölümlerinde ortaya çıkar. Bunların en önemlileri şöyle sıralanabilir: (1) Isı düzenlenmesi sürecinde sempatikler, sempatiklerle inerve edilen diğer organları etkilemeden, terleme ve derideki kan akımını denetlerler. (2) Sempatik gangliyonlara ve medulla spinalise doğru sempatik sinirler içinde seyreden duysal aferent lifleri kapsayan birçok "lokal refleks" ileri derecede lokalize olmuş refleks yanıtları oluşturur. Örneğin, sınırlı bir deri bölgesinin ısıtılması bölgesel vazodilatasyona ve bölgesel terlemeye neden olurken, soğutulması zıt etkiler doğurur. (3) Sindirim yollarının işlevlerini denetleyen pek çok sempatik reflekse ait sinir yolları medulla spinalise bile girmez, devresini sadece paravertebral gangliyonlardan tamamlar. Sempatik sinirlerle tekrar barsaklara dönen refleksin eferent kolu barsağın motor veya salgılama etkinliğini denetler.

Parasempatik Sistem Genellikle Özgül Lokal Yanıtlara Neden Olur. Sempatik sistemin kütlesel boşalım yanıtının aksine, parasempatik sistemin denetim işlevi büyük oranda özgüldür. Örneğin, parasempatik kardiyovasküler refleksle genellikle sadece kalbi etkileyerek, kalp hızını artırır ya da azaltır. Bunun gibi, diğer parasempatik refleksler başlıca ağızdaki bezlerde salgılamaya yol açarken, diğer bazı durumlarda mide bezlerinde salgılamaya neden olurlar. Son olarak, dışkılama refleksinin barsağın diğer bölümlerine büyük oranda bir etkisi yoktur.

Ancak, birbiriyle yakın ilişkisi olan parasempatik işlevler arasında bağlantı vardır. Örneğin, tükürük salgısı mide salgısından bağımsız olarak ortaya çıkabilir ama, çoğu kez birlikte görülür ve sıklıkla pankreas salgısı da aynı zamanda görülür. Bunun yanında, dışkılama refleksi çoğu kez işeme refleksini de başlatır, sonuçta idrar torbası ve rektum eşzamanlı olarak boşalır. Bunun tersi de olabilir, işeme refleksi, dışkılama refleksinin başlamasına yardım edebilir.

Sempatik Sinir Sisteminin "Alarm" veya "Stres" Yanıtı

Sempatik sinir sisteminin büyük bölümünde aynı anda *kütlesel boşalımın* olması, vücudun şiddetli kas etkinliği yapabilme yetisini birçok yoldan artırır. Bunlar şöyle özetlenebilir:

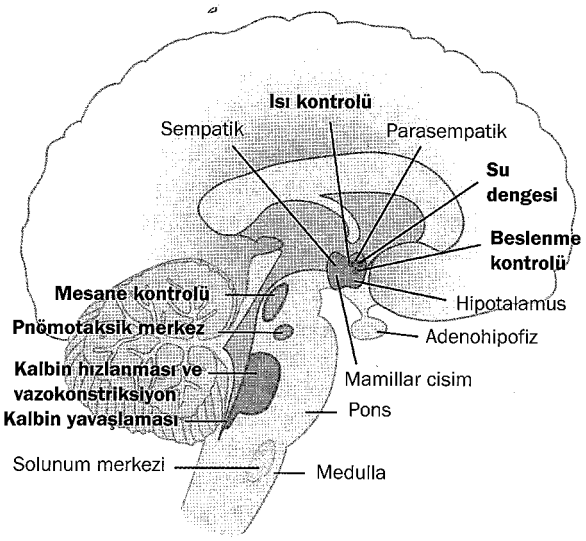
1. Arteryel kan basıncının artması
2. Etkin olan kaslarda kan akımı artarken, hızlı motor etkinlik için gereksinim duyulmayan böbrekler ve gastrointestinal sistem organlarında kan akımının azalması
3. Tüm bedende hücresel metabolizma hızının artması
4. Kan glikoz konsantrasyonunun artması
5. Kasta ve karaciğerde glikolizin artması
6. Kas gücünün artması
7. Mental etkinliğin artması
8. Kan koagülasyon hızının artması

Bütün bu etkilerin toplamı sonucunda, kişi başka türlü mümkün olmayacak, güçlü bir fiziksel etkinlik gösterebilir. Genellikle sempatik sistem *mental* veya *fiziksel stresle* uyarıldığından bu sistemin amacının stres durumlarında vücuda fazladan bir etkinlik sağlamak olduğu söylenebilir. Bu durum sempatik *stres yanıtı* olarak adlandırılır.

Sempatik sistem özellikle birçok duygusal durumda kuvvetle etkinleşir. Örneğin, genellikle hipotalamusun uyarımından kaynaklanan öfke durumlarında, sinyaller aşağıya doğru beyin sapı retiküler formasyonu üzerinden omuriliğe iletilerek yaygın sempatik deşarjların oluşmasına neden olur ve yukarıda sıralanan sempatik süreçler hızla ortaya çıkar. Bu durum, sempatik *alarm yanıtı* olarak ve aynı zamanda *savaş veya sıvış yanıtı* olarak da adlandırılır. Çünkü bu koşullarda hayvan yerinde kalıp kavga etmeye veya kaçmaya karar verir. Her iki olayda da sempatik alarm yanıtı hayvanın sonraki etkinliklerinin daha güçlü olmasını sağlar.

Otonom Sinir Sisteminin Medulla Oblongata, Pons ve Mezensefalon Tarafından Denetlenmesi

Beyin sapının retiküler maddesinde, medulla, pons ve mezensefalonun solitar traktusu boyunca ve birçok özgül çekirdekte bulunan çok sayıda, nöron alanı (Şekil 60-5) arteryel basınç, kalp hızı, sindirim kanalı bezlerinin salgıları, sindirim kanalının peristaltik hareketleri ve mesanenin kasılma derecesi gibi farklı otonom işlevleri denetler. Bunların denetim mekanizmaları, ilgili konularda ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Burada beyin sapından denetlenen *en önemli etkenlerin, arteryel basınç, kalp hızı ve solunum hızı* olduğunu vurgulamak yeterlidir. Gerçekten, beyin sapının orta pons düzeyinin üstünden kesilmesi arteryel basıncın temel denetimini normal seyrinde bırakırken daha yüksek sinirsel merkezlerin, özellikle hipotalamusun kan basıncını değiştirme etkisini engeller. Diğer yandan, medullanın hemen altından yapılan enine kesi, arteryel basıncı normalin yarı değerinin altına düşürür.



ŞEKİL 60-5

Beyin sapında ve hipotalamustaki otonom kontrol alanları.

Bölüm 41'de belirtildiği gibi, beyin sapındaki kardiyovasküler düzenleyici merkezlerle yakından ilişkili olarak solunumun düzenlenmesini sağlayan medulla ve pons merkezleri bulunmaktadır. Bu bir otonom işlev sayılmamakla birlikte, vücudun *istemsiz* bir işlevidir.

Beyin Sapı Otonom Merkezlerinin Daha Yüksek Bölgelerden Denetimi. Hipotalamus ve hatta beyinden gelen sinyaller tüm beyin sapı otonom denetim merkezlerinin etkinliklerini değiştirebilir. Örneğin, hipotalamusun uygun alanlarının uyarımı, medullada kardiyovasküler sistemle ilgili denetim merkezlerini, arteryel basıncı normalin iki katına çıkarmaya yetecek kadar etkinleştirir. Benzer şekilde, diğer hipotalamik merkezler vücut sıcaklığı, tükürük salgılanmasının ve sindirim etkinliğinin azalması veya artması ya da mesanenin boşalması gibi etkinlikleri denetler. Bu nedenle, beyin sapındaki otonom merkezler, özellikle hipotalamus, beynin daha üst seviye-

lerinde başlayan denetim etkinlikleri için bir ara istasyon işlevi yapar.

Davranış yanıtlarımızın bir çoğunun (1) hipotalamus, (2) beyin sapının retiküler alanları ve (3) otonom sinir sistemi aracılığı ile oluştuğuna Bölüm 58 ve 59'da işaret edilmişti. Gerçekten de, beynin üst merkezleri tüm otonom sinir sisteminin veya bir kısmının işlevlerini etkileyebilir. Bu etki, mide ve duodenumun peptik ülseri, kabızlık, kalp çarpıntısı ve hatta kalp krizi gibi otonom sinir sisteminden kaynaklanan çeşitli hastalıkları oluşturacak kadar güçlü olabilir.

Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi

Adrenerjik Efektör Organlara Etkili İlaçlar-Sempatomimetik ilaçlar

Yukarıdaki tartışmalardan anlaşıldığı gibi, norepinefrinin damar içi enjeksiyonu, bütün bedende sempatik uyarımın yarattığı etkilerin aynısının ortaya çıkmasına neden olur. Bundan dolayı norepinefrin, *sempatomimetik veya adrenerjik ilaç* olarak adlandırılır. Epinefrin ve metoksamin, -ve daha birçokları- sempatomimetik ilaçlardır. Bunlar, farklı sempatik efektör organları uyarma dereceleri ve etki süreleri bakımından birbirlerinden ayrılırlar. Norepinefrin ve epinefrin 1-2 dakika kadar kısa süreli etki gösterirken, yaygın olarak kullanılan diğer sempatomimetik ilaçların etki süresi 30 dakika ile 2 saat arasındadır.

Özgül adrenerjik reseptörleri uyarıp diğerlerini uyarmayan *fenilefrin* (alfa reseptörler), *izoproterenol* (beta reseptörler) ve *albuterol* (sadece $beta_2$ reseptörler) önemli ilaçlardır.

Sinir Uçlarından Norepinefrin Serbestlenmesine Neden Olan İlaçlar. Bir kısım ilaçlar, doğrudan adrenerjik efektör organları uyarmak yerine dolaylı bir sempatomimetik etkiye sahiptirler. Bunlar arasında *efedrin, tiramin ve amfetamin* sayılabilir. Bunlar sempatik sinir uçlarındaki depo veziküllerden norepinefrin salınmasına neden olarak etki ederler. Salıverilen norepinefrin de sempatik etkiler doğurur.

Adrenerjik Etkinliği Durduran İlaçlar. Adrenerjik etkinlik aşağıdaki süreçlerin pek çok noktasında engellenebilir:

1. Norepinefrinin sempatik sinir uçlarında depolanması ve sentezi önlenebilir. Bu etkiye sahip en iyi bilinen ilaç *rezerpin*'dir.
2. Norepinefrinin sempatik sinir uçlarından salınmasının durdurulması. Bu etki *guanetidin* ile sağlanır.
3. Sempatik *alfa* reseptörler engellenebilir. Bu etkiye sahip iki ilaç, *fenoksibenzamin ve fentolamin*'dir.
4. Sempatik beta reseptörler engellenebilir. *Propranolol,* $beta_1$ ve $beta_2$ reseptörleri engelleyen bir ilaçtır. Sadece $beta_1$ reseptörlerini engelleyen ilaç ise *metoprolol*'dur.
5. Sempatik etkinlik, otonom gangliyonlarda sinir impulslarının iletisini baskılayan ilaçlarla da engellenebilir. Bunlar daha ileriki bir bölümde tartışılmıştır. Hem sempatik hem de parasempatik iletiyi gangliyonlarda baskılayan en önemli ilaç ise *heksametonyum*'dur.

Kolinerjik Efektör Organlara Etkili İlaçlar

Parasempatomimetik İlaçlar (Kolinerjik İlaçlar). İntravenöz olarak enjekte edilen asetilkolin, parasempatik uyarımın tüm bedende yarattığı etkilerin tümüyle aynısına neden olmaz, çünkü asetilkolin tüm efektör organlara ulaşmadan önce kan ve beden sıvılarında yıkıma uğrar. Ancak hızlı yıkıma uğramayan diğer ilaçların bir kısmı tipik parasempatik etkiler oluştururlar ve bunlar *parasempatomimetik ilaçlar* olarak adlandırılır.

Yaygın olarak kullanılan iki parasempatomimetik ilaç *pilokarpin* ve *metakolin*'dir. Bunlar kolinerjik reseptörlerin muskarinik tipleri üzerine doğrudan etkilidirler.

Parasempatikleri Güçlendirici Etkili İlaçlar-Antikolinesteraz İlaçlar. Bazı ilaçlar parasempatik efektör organlara doğrudan etkili değildir, ancak parasempatik sinir uçlarından doğal olarak salgılanan asetilkolinin etkisini artırırlar. Bunlar Bölüm 7'de sinir-kas kavşağında asetilkolinin etkisini güçlendirdiği tartışılan ilaçlardır. Bunlar arasında *neostigmin, piridostigmin* ve *ambenonyum* yer alır. Bu ilaçlar asetilkolinesterazı baskılarlar, böylece parasempatik *sinir uçlarından salgılanan asetilkolinin* hızla yıkıma uğraması önlenmiş olur. Sonuç olarak, efektör organlara etki eden asetilkolin miktarı ve etkinlik derecesi ardışık uyarılarla giderek artar.

Efektör Organlarda Kolinerjik Etkinliği Durduran İlaçlar-Antimuskarinik İlaçlar. *Atropin* ve *homatropin, skopolamin* gibi atropin benzeri ilaçlar, *kolinerjik efektör organların muskarinik tipleri üzerine asetilkolinin etkisini baskılar.* Bu ilaçlar asetilkolinin, postgangliyoner nöronlar veya iskelet kasları üzerindeki nikotinik etkisini değiştirmezler.

Sempatik ve Parasempatik Postgangliyoner Nöronları Baskılayan veya Uyaran ilaçlar

Otonom Postgangliyoner Nöronları Uyaran İlaçlar. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminde pregangliyoner sinir uçlarından asetilkolin salgılanır ve postgangliyoner nöronları uyarır. Bu nedenle, enjekte edilen asetilkolin her iki sistemin postgangliyoner nöronlarını uyararak vücutta aynı anda hem sempatik hem de parasempatik etkiler oluşturur.

Tüm postgangliyoner nöronların membranları *nikotinik* tipte asetilkolin reseptörü içerdiğinden *nikotin de asetilkolin gibi* bu nöronları uyaran bir ilaçtır. Dolayısıyla, postgangliyoner nöronları uyararak otonom etkiler doğuran ilaçlar *nikotinik ilaçlar* olarak adlandırılır. *Metakolin* gibi bazı ilaçların, hem nikotinik hem de muskarinik etkileri vardır, ancak *pilokarpinin* yalnızca muskarinik etkisi vardır.

Nikotin, sempatik ve parasempatik postgangliyoner nöronların her ikisini aynı zamanda uyarır. Sonuçta abdominal organlarda ve ekstremitelerde vazokonstriksiyon yapan şiddetli sempatik etkiler, sindirim etkinliğinin artması ve bazen de kalp yavaşlaması gibi parasempatik etkiler aynı anda oluşur.

Gangliyondan Geçişi Durduran İlaçlar. Birçok önemli ilaç, uyarıların pregangliyoner nöronlardan postgangliyoner nöronlara iletisini durdurur. Bunlar arasında *tetraetil amonyum iyonu, heksametonyum iyonu* ve *pentolinyum* yer alır. Bunlar hem sempatik hem de parasempatik sistemdeki postgangliyoner nöronların asetilkolin ile uyarımını eşzamanlı olarak durdurur. Bu ilaçlar sıklıkla sempatik, seyrek olarak da parasempatik etkinliği durdurmak için kullanılır. Çünkü sempatik engellemeye bağlı etkiler genellikle parasempatik engellemeye bağlı etkileri baskılamaktadır. Gangliyon geçişini durduran ilaçlar özellikle hipertansiyonlu hastalarda arteryel basıncı düşürür; ancak etkilerinin denetimi kolay olmadığı için bu amaçla kullanılmaya pek uygun değildirler.

Kaynaklar

Andresen MC, Doyle MW, Jin YH, Bailey TW: Cellular mechanisms of baroreceptor integration at the nucleus tractus solitarius. Ann N Y Acad Sci 940: 132, 2001

Chang HY, Mashimo H, Goyal RK: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projectionso the gut. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284: G357, 2003.

Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling.Trends Pharmacol Sci 25: 317, 2004.

Dampney RA, Horiuchi J, Tagawa T, et al: Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone.Acta Physiol Scand 177: 209, 2003.

DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function. Physiol Rev 77: 75, 1997.

Gibbins IL, Jobling P, Morris JL: Functional organization of peripheral vasomotor pathways. Acta Physiol Scand 177: 237, 2003.

Goldstein DS: Catecholamines and stress. Endocr Regul 37: 69, 2003.

Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al:Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med 137: 753, 2002.

Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J: Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. Am J Hypertens 14: 103S, 2001.

Hirst GD, Ward SM: Interstitial cells: involvement in rhyth micity and neural control of gut smooth muscle. J Physiol 550: 337, 2003.

Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. Annu Rev Physiol 62: 237, 2000.

Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ: Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. Circulation 101: 1634, 2000.

Lohmeier TE: The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. Am J Hypertens 14: 147S, 2001.

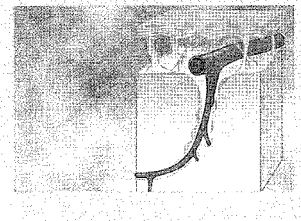
Saper CB: The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci 25: 433, 2002.

Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. Physiol Rev 79: 855, 1999.

Wanamaker CP, Christianson JC, Green WN: Regulation of nicotinic acetylcholine receptor assembly. Ann N Y Acad Sci 998: 66, 2003.

Wess J: Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology. Trends Pharmacol Sci 24: 414, 2003.

Beyin Kan Akımı, Serebrospinal Sıvı ve Beyin Metabolizması



Şimdiye kadar beyin işlevlerini, beynin kan akımı, metabolizması ve sıvılarından bağımsız olduğunu varsayarak tartıştık. Oysa bunların herhangi birinin bozukluğu, beyin işlevlerini ileri derecede etkilediğinden bu varsayım doğru değildir. Örneğin, beyin kan akımının tamamen durdurulması 5-10 saniye içerisinde bilinçsizliğe neden olur. Çünkü beyin hücrelerine giden oksijen eksikliği, bu hücrelerdeki metabolizmanın büyük bir kısmını durdurur. Yine daha uzun bir zaman sürecinde serebrospinal sıvının bileşimi ya da basıncı ile ilgili bozukluklar, beyin işlevleri üzerinde aynı derecede ciddi etkilere sahip olabilir.

Beyin Kan Akımı

Beyin Kan Akımının Normal Değeri

Yetişkin bir bireyin beyin dokusu içinden geçen normal kan akımı, her 100 g beyin dokusu için ortalama dakikada 50-65 mililitredir. Tüm beyin için bu miktar, 750 -900 ml/dakika ya da dinlenme durumundaki kalp debisinin %15'idir.

Beyin Kan Akımının Düzenlenmesi

Vücudun diğer birçok vasküler alanlarında olduğu gibi, beyin kan akımı da önemli ölçüde beyin dokusunun metabolizması ile ilgilidir. En az üç metabolik faktör beyin kan akımı kontrolünde güçlü bir etkiye sahiptir. Bunlar; (1) karbon dioksit konsantrasyonu, (2) hidrojen iyon konsantrasyonu ve (3) oksijen konsantrasyonu.

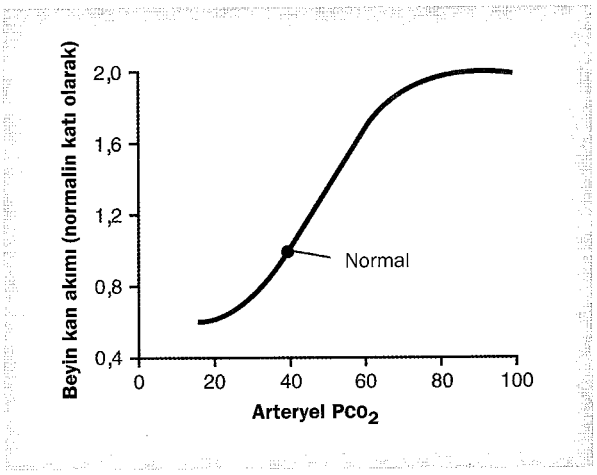
Karbon Dioksit veya Hidrojen İyon Konsantrasyonlarındaki Artışlara Cevap Olarak Beyin Kan Akımının Artması. Beyni perfüze eden arteryel kandaki karbon dioksit konsantrasyonundaki bir artış, beyin kan akımını büyük ölçüde artırır. Arteryel PCO_2'deki %70'lik bir artışın, beyin kan akımını yaklaşık iki kat artırdığı Şekil 61-1'de gösterilmiştir.

Karbon dioksitin hemen tümüyle önce vücut sıvılarındaki suyla birleşerek, karbonik aside dönüşmesi ve daha sonra hidrojen iyonlarına ayrışması ile beyin kan akımını artırdığına inanılmaktadır. Hidrojen iyonları, daha sonra beyin damarlarının vazodilatasyonuna neden olur. Bu dilatasyon, hidrojen iyon konsantrasyonundaki artışla hemen doğrudan orantılıdır ve kan akım sınırını normalin iki katına kadar çıkarır.

Beyin dokusunun asiditesini ve böylece hidrojen iyon konsantrasyonunu artıran herhangi bir madde, beyin kan akımını da artıracaktır. Bu maddeler laktik asit, pirüvik asit ve metabolizma esnasında oluşan diğer asidik maddelerdir.

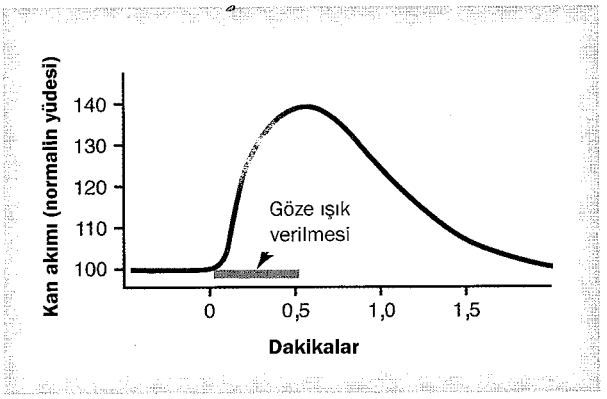
Karbon Dioksit ve Hidrojen İyonlarının Beyin Kan Akımının Kontrolündeki Önemi. Artmış hidrojen iyon konsantrasyonu, nöron aktivitesini büyük oranda baskılar. Bundan dolayı hidrojen iyon konsantrasyonundaki artış, beyin kan akımında artışa neden olarak karbon dioksit ve diğer asidik maddelerin beyin dokusundan uzaklaştırılmasına neden olur. Karbon dioksitin kaybı dokulardan karbonik asidi uzaklaştırır; böylece bu mekanizma, beyin sıvılarındaki hidrojen iyon konsantrasyonunu sabit değerde tutmaya yardım eder ve nöron aktivitesinin de normal sabit düzeyde devam etmesine yardımcı olur.

Beyin Kan Akımının Düzenleyicisi Olarak Oksijenin Yetersizliği. Aşırı beyin aktivitesi dönemleri dışında, beyin dokusunun oksijen kullanımı dar sınırlar içindedir. Her



ŞEKİL 61-1

Arteryel P_{CO_2} ve beyin kan akımı arasındaki ilişki.



ŞEKİL 61-2

Bir kedinin gözlerine ışık verildiğinde beynin oksitipal bölgelerindeki kan akımında meydana gelen artış.

100 g beyin dokusu için gerekli oksijen miktarı tam olarak 3,5 (± 0,2) mililitredir. Eğer beyin kan akımı herhangi bir anda yetersiz olur ve gerekli oksijen miktarı sağlanamazsa vazodilatasyona neden olan oksijen eksikliği, hızla vazodilatasyon yaparak beyin kan akımını ve beyin dokularına oksijen taşınmasını normal sınırlara yaklaştırır. Beyindeki bu lokal kan akımı düzenleme mekanizması hemen tamamen koronerler, iskelet kası ve vücudun diğer birçok dolaşım alanlarında olduğu gibidir.

Deneyler, beyin dokusu PO_2'sinin yaklaşık 30 mm Hg'nin altına düşmesi durumunda (normal değer 35 ile 40 mm Hg arasındadır), beyin kan akımının hızla artmaya başladığını göstermiştir. Özellikle PO_2'nin 20 mm Hg altındaki değerlerinde beyin işlevleri bozulduğu için bu, çok yararlı bir durumdur. Bu düşük seviyelerde koma bile gelişebilir. Bu nedenle beyin kan akımının lokal olarak düzenlenmesiyle ilgili oksijen mekanizması, azalmış beyin nöron aktivitesine ve bununla bağlantılı mental yeteneğin iflasına karşı çok önemli koruyucu bir yanıttır.

Beyin Kan Akımı Ölçümü ve Akım Üzerine Beyin Aktivitesinin Etkisi. İnsan beyin korteksinde birbirinden farklı 256 kadar segmentte aynı anda kan akımını kaydeden bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde genellikle ksenon gibi radyoaktif bir madde karotis arteri içine enjekte edilir. Daha sonra her korteks segmentinin radyoaktivitesi, radyoaktif madde beyin dokusu içinden geçerken kaydedilir. Bu işlemde 256 küçük radyoaktif sintilasyon dedektörü korteksin yüzeyine gelecek biçimde yerleştirilir. Her doku segmentinde radyoaktivitenin yükselme ve azalma hızı, segment içindeki kan akım hızının doğrudan bir ölçüsüdür.

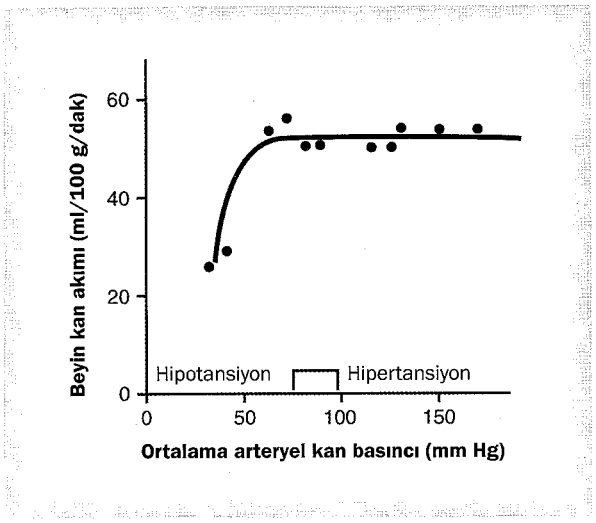
Bu tekniği kullanarak yerel nöron aktivitesindeki değişimlere cevap olarak beynin her segmentinde kan akımının, saniyeler içinde %100 ile %150 oranında değiştiği görülmüştür. Örneğin sadece elin bir yumruk yapılması, beynin motor korteks kan akımında hemen bir artışa neden olur. Bir kitabı okuma, özellikle oksipital korteksin görme alanlarında ve temporal korteksin lisan algılama alanlarında kan akımını artırır. Bu ölçüm işlemi, kan akımı epileptik atağın odak noktalarında akut olarak ve önemli ölçüde arttığı için epileptik atakların kaynağının belirlenmesinde de kullanılabilir.

Şekil 61-2, beyin kan akımı üzerine yerel nöron aktivitesinin etkisini göstermektedir. Kedinin gözlerine 0,5 dakika şiddetli bir ışık uygulandığında, kedinin oksipital kan akımında tipik bir artışın olduğu görülür.

Arteryel Basınç Değişiminde Beyin Kan Akımının Otoregülasyonu. Beyin kan akımı, 60 ile 140 mm Hg arteryel basınç sınırları arasında, son derece iyi bir şekilde otomatik olarak düzenlenir. Yani, beyin kan akımında anlamlı bir değişme olmadan ortalama arteryel basınç, aniden 60 mm Hg'ye kadar azaltılabilir ya da 140 mm Hg'ye kadar artırılabilir. Hipertansiyonu olan kişilerde beyin kan akım otoregülasyonu, ortalama arteryel basınç 160 ile 180 mm Hg'ye yükseldiği zaman bile sürdürülür. Şekil 61-3, hem normal kan basıncına sahip bireylerde hem de hipertansif ve hipotansif hastalarda ölçülmüş beyin kan akımlarını göstermektedir. Ortalama kan basıncı 60 ile 180 mm Hg sınırları arasında iken beyin kan akımının son derece sabit kaldığına dikkat ediniz. Fakat eğer arteryel basınç, 60 mm Hg'nin altına düşerse beyin kan akımı şiddetli şekilde azalmış olur.

Beyin Kan Akımının Kontrolünde Sempatik Sinir Sisteminin Rolü. Beyin dolaşım sistemi, beyin arterleriyle beraber boyundaki süperiyor servikal sempatik gangliyondan yukarı doğru çıkan güçlü bir sempatik inervasyona sahiptir. Bu inervasyon, hem büyük beyin arterlerinin hem de beyin dokusunun içine giren arterlerin inervasyonunu sağlar. Bununla beraber sempatik sinirlerin kesilmesi ya da orta şiddette uyarılması, beyin kan akımında çok küçük bir değişime neden olur. Çünkü kan akımı otoregülasyon mekanizması, bu sinirsel aktivite ile fazla etkilenmeyebilir.

Ortalama arteryel basınç, ağır egzersiz ya da diğer aşırı dolaşım aktiviteleri sırasında birden sıradışı bir



ŞEKİL 61-3

Çeşitli bireylerde, hipotansif düzeyden hipertansif düzeye kadar olan ortalama arteryel basınçların beyin kan akımına etkisi.

düzeye yükseldiğinde sempatik sinir sistemi, daha küçük kan damarlarına yüksek basıncın ulaşmasını önlemek için genellikle büyük ve orta boy beyin arterlerini yeterince daraltır. Bu durum beyin içine kanamaları önlemede önemlidir. Dolayısıyla inme oluşumunu önlemede koruyuculuk görevi yapmış olur.

Beyin Mikrodolaşımı

Vücudun hemen bütün diğer dokularında olduğu gibi, beyinde de metabolik gereksinimin en yüksek olduğu bölgelerde kılcal damarlanma en fazla durumdadır. Nöron hücre gövdelerinin yer aldığı beyin gri maddesinin tüm metabolik hızı, beyaz maddenin yaklaşık dört katı fazladır; kapiller sayısı ve kan akım hızı yine gri maddede yaklaşık dört kez fazladır.

Beyin kapillerlerinin önemli bir yapısal özelliği, bu kapillerlerin vücudun diğer herhangi bir dokusundaki kapillerlere nazaran çok daha az geçirgen olmalarıdır. Bunun en önemli nedeni kapillerlerin, her taraftan " gliyal ayaklar" la desteklenmiş olmasıdır. Gliya hücrelerinin bu küçük uzantıları, tüm kapiller yüzeye dayanarak yüksek kapiller kan basıncı koşullarında fiziksel destek sağlayıp, kapillerleri aşırı gerilmelerden korur.

Beyin kapillerlerine giden küçük arteriyollerin duvarları, yüksek kan basıncına sahip kişilerde fazlaca kalınlaşmıştır ve bu arteriyoller, kapillerlere yüksek basıncın geçişini önlemek için sürekli şekilde daralmış durumda tutulurlar. Bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, beyin içine sıvı sızmasına karşı koruyucu görev yapan bu sistemler bozulduğunda, hızlı bir şekilde komaya ve ölüme yol açabilen ciddi beyin ödemleri görülür.

Beyin Kan Damarlarının Tıkanmasında Serebral "İnme" Oluşur

Hemen tüm yaşlı kişilerde beyin arterlerinin bir kısmında tıkanma görülür, bu kişilerin %10'unda "inme" adı verilen ve beyin işlevlerinin ciddi şekilde bozukluğuna neden olacak büyüklükte bir tıkanma görülür.

İnme, çoğunlukla beyni besleyen arterlerin bir ya da daha fazlasında meydana gelen arteriyosklerotik plaklar nedeniyle ortaya çıkar. Bu plaklar, arterdeki kan akımını tıkayan pıhtı oluşumuna neden olarak kanın pıhtılaşma mekanizmasını aktive ederler. Böylece lokal bir alanda beyin işlevinin ani kaybına yol açarlar.

İnme gelişen kişilerin 1/4'ünde kan basıncı yüksekliği nedeniyle damarlardan birinin çatlaması söz konusudur. Bunun sonucu gelişen kanama, lokal beyin dokusunu sıkıştırarak beyin fonksiyonlarını çoğunlukla tehlikeye sokar. Bir inmenin nörolojik etkisi etkilinen beyin bölgesi tarafından belirlenir. İnmenin en yaygın tiplerinden biri, bir beyin hemisferinin orta kısmını kanlandıran orta beyin arterlerinden birinin tıkanmasıdır. Örneğin eğer *orta beyin arteri* beynin sol tarafında bloke edilirse kişi, sol serebral hemisferdeki Wernicke'nin konuşulanı anlama alanının işlevini kaybetmesi nedeniyle algısını yitirmiş olabilir. Ayrıca kelime oluşumu için gerekli Broca motor alanının hasarından dolayı bu kişiler, kelimelerle konuşma yeteneğinden yoksun olabilirler. Buna ek olarak sol hemisferdeki nöral motor kontrol alanlarının işlev kaybında, vücudun karşı tarafındaki kasların çoğunda spastik tip bir felç gelişebilir.

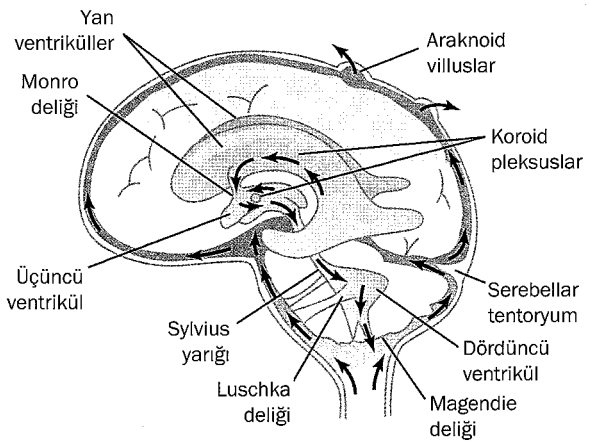
Benzer şekilde bir *posteriyor beyin arterinin* blokajı, aynı taraftaki hemisferin oksipital kutbunda infarktüse ve inme lezyonunda olduğu gibi her iki gözün aynı taraf retina yarımlarında görme kaybına neden olacaktır. Özellikle orta beyne kan sağlayan kısımlardaki inmeye bağlı hasarlanma, beyin ve omurilik arasında seyreden ana yollardaki sinir iletimini bloke edebileceğinden, *hem duysal hem de motor bozukluklara neden olur.*

Serebrospinal Sıvı Sistemi

Beyin ve omuriliği içeren tüm beyin boşluğu, yaklaşık 1600 ile 1700 mililitrelik bir hacme sahiptir. Bu hacmin yaklaşık 150 mililitresi *serebrospinal sıvı* ile doludur; geri kalan bölümünü ise beyin ve omurilik oluşturmuştur. Bu sıvı, Şekil 61-4'de gösterildiği gibi *beyin ventriküllerinde*, beynin dış tarafındaki *sisternalarda ve hem beyin hem de omuriliğin çevresindeki subaraknoid boşluklarda bulunur.* Bütün bu bölümler birbirleriyle bağlantılıdır ve sıvının basıncı şaşırtıcı bir şekilde sabit bir düzeyde tutulur.

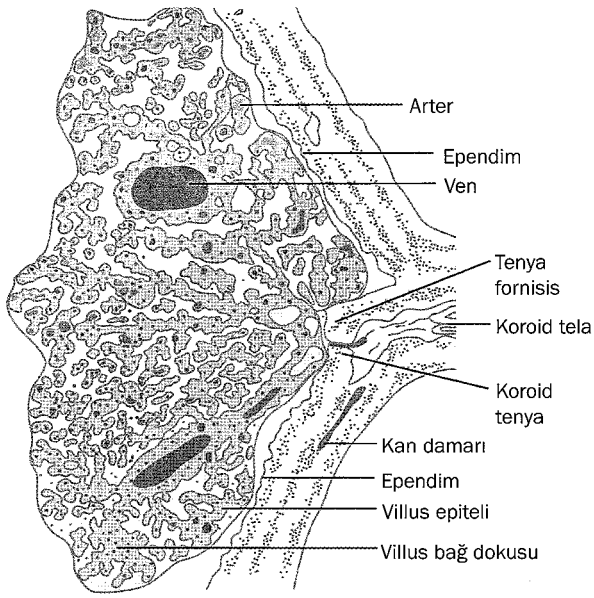
Serebrospinal Sıvının Yastık İşlevi

Serebrospinal sıvının başlıca işlevi, sert bir çatı içindeki beyne yastık görevi yapmaktır. Beyin ve serebrospinal sıvı, beynin sıvı içinde yüzeceği şekilde yaklaşık aynı özgül ağırlığa (sadece yaklaşık %4 fark) sahiptir. Bu nedenle başa gelen bir darbe çok şiddetli değilse, aynı anda tüm beyni kafatasıyla birlikte hareket ettirir, bu şekilde beynin hiçbir bölümü darbe etkisiyle ani olarak yer değiştirmez.



ŞEKİL 61-4

Serebrospinal sıvının yan ventriküllerdeki koroid pleksuslardan duramater sinüsleri içine uzanan araknoid villuslara akışının yolu.



ŞEKİL 61-5

Bir yan ventrikülde yer alan koroid pleksus.

Karşıt Darbe. Başa çok yüksek şiddette bir darbe geldiğinde hasar darbenin geldiği baş kısmındaki beyin bölgesinde değil, karşı tarafta gerçekleşir. "Karşıt darbe" olarak bilinen bu olayın nedeni şudur: Darbe kafatasına çarptığında, darbenin geldiği tarafta sıvının sıkışabilme yeteneği olmadığından sıvı, kafatası ile birlikte beyni aynı anda iter. Darbenin geldiği yönün karşı tarafında ise, tüm kafatasının ani hareketi kafatasının bu kısımda beynin eylemsizliğinden dolayı saniyenin küçük bir bölümünde bir vakum yaratarak beynin kafatasından uzaklaşmasına neden olur. Daha sonra darbe ile oluşmuş kafatasının hareketi durduğunda, meydana gelen vakum aniden sona ererek beyin kafatasının iç yüzeyine çarpar.

Boksörlerde olduğu gibi, başa gelen şiddetli bir darbeden sonra en çok yaralanan ve hasar gören kısımlar, beynin kafatasının tabanındaki kemik çıkıntılarla temasta olduğu frontal ve temporal lobların *inferiyor yüzeyleri* ve *uçlarıdır*. Eğer hasar, darbenin geldiği tarafta olursa *darbe yaralanmasından*; hasar zıt tarafta olursa *zıt darbe yaralanmasından* söz edilir.

Serebrospinal Sıvının Oluşumu, Akımı ve Emilimi

Serebrospinal sıvı günde yaklaşık 500 mililitrelik bir hızla oluşur ki bu miktar, tüm serebrospinal sıvı sistemindeki toplam sıvı hacminin yaklaşık üç ile dört katıdır. Bu sıvının yaklaşık üçte ikisi ya da daha fazlası dört ventriküldeki, özellikle de iki yan *ventriküldeki koroid pleksuslarından* salgılanır. Ayrıca sıvının bir miktarı da tüm ventriküllerin ependimal yüzeyleri ve araknoid zarlardan; az bir miktarı ise beynin kendisi ve beyne giden damarları saran perivasküler aralıklardan kaynak alır.

Şekil 61-4'deki oklar, koroid pleksuslardan kaynaklanan ve serebrospinal sıvı sistemini boydan boya geçen ana sıvı kanallarını göstermektedir. Yan ventriküllerden salgılanan sıvı, önce üçüncü ventriküle geçer. Daha sonra bu sıvı, üçüncü ventrikülden de bir miktar sıvı eklendikten sonra yine *Sylvius yarığı* yoluyla bir miktar sıvının var olduğu dördüncü ventrikül içine akar. Sonuçta dördüncü ventrikülden çıkan sıvı, iki yan Luschka ve orta çizgideki *Magendie deliği* denilen üç küçük açıklıkla, medullanın arkasında ve beyinciğin altında uzanan bir sıvı boşluğu olan *sisterna magna*'ya girer.

Sisterna magna, bütün beyni ve omuriliği çevreleyen *subaraknoid aralıkla* devam eder. Hemen tüm serebrospinal sıvı, daha sonra beyni çevreleyen subaraknoid aralık boyunca sisterna magnadan yukarı doğru akar. Sıvı, buradan da beynin sagital ve diğer venöz sinüsleri içine uzanan çeşitli *araknoid villuslar* içine akar. Böylece fazla sıvı, bu villusların porları içerisinden venöz kana boşalır.

Koroid Pleksusla Salgılama. *Koroid pleksus*, Şekil 61-5'deki kesitte görüldüğü gibi ince bir epitel tabakası ile kaplı, kan damarlarından oluşmuş bir karnıbahar görünümündedir. Bu pleksus (1 ve 2) her iki ventrikülün temporal boynuzları, (3) üçüncü ventrikülün posteriyor bölümü ve (4) dördüncü ventrikülün tavanına doğru uzanır.

Sıvının koroid pleksuslar yoluyla ventriküller içine salgılanması, başlıca pleksusun dış tarafını kaplayan epitel hücrelerindeki sodyum iyonlarının aktif taşınmasına bağlıdır. Sodyum iyonları, pozitif yüklerinden dolayı negatif yüklü klorür iyonlarını çektiğinden, birlikte çok miktarda klorür iyonlarını da sürüklemiş olurlar. Bu iki iyon, birlikte serebrospinal sıvıda ozmotik olarak aktif sodyum klorür miktarını artırarak zar boyunca suyun ozmozunu belli oranda gerçekleştirirler. Böylece salgı sıvısı oluşmuş olur.

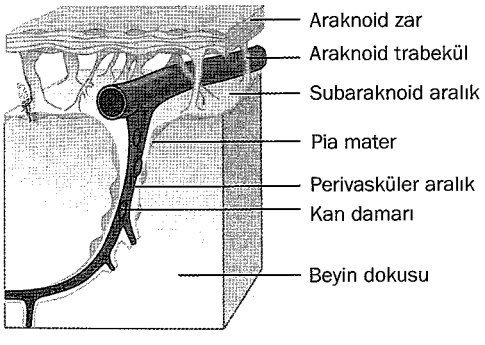
Daha az önemli bir taşıma işlemi de az miktarda glikozun serebrospinal sıvı içine, potasyum ve bikarbonat iyonlarının da serebrospinal sıvıdan kapillerler içine taşınmasıdır. Sonuçta serebrospinal sıvının kazandığı nitelikler şunlardır: Ozmotik basıncı yaklaşık olarak plazmanınkine eşittir; sodyum iyon konsantrasyonu yine yaklaşık plazmanınkine eşittir; klorür iyonları plazmadakinden %15 daha fazla; potasyum yaklaşık %40 kadar daha az ve glikoz yine yaklaşık %30 kadar daha azdır.

Serebrospinal Sıvının Araknoid Villuslardan Emilimi. *Araknoid villuslar*, araknoid zarın, venöz sinüslerin duvarları içine doğru yapmış olduğu parmak şeklindeki mikroskobik uzantılarıdır. Bu villusların kümeleri, sinüsler içine çıkıntı yapabilen *araknoid granülasyonlar* adı verilen makroskobik yapıları oluştururlar. Villusları örten endotel hücrelerinin hücre gövdelerinin (1) serebrospinal sıvının, (2) çözünmüş protein moleküllerinin ve (3) hatta eritrosit ve lökosit gibi büyük partiküllerin kısmen serbestçe venöz kana geçişlerine izin verecek büyüklükte veziküler geçiş yapılarına sahip olduğu elektron mikroskobu ile gösterilmiştir.

Perivasküler Aralıklar ve Serebrospinal Sıvı. Beynin büyük arter ve venleri beynin yüzeyinde uzanırlar, fakat bunların beyin dokusu içine giren uçları, Şekil 61-6'da görüldüğü gibi beyni örten *pia mater* tabakasını da doku içine taşır. Pia, sadece bir aralık olacak şekilde damarlara gevşek olarak tutunduğundan herbir damarla pia arasında *perivasküler aralık* bulunur. Bu yüzden perivasküler aralıklar, arteriyol ve venüller boyutuna küçülünceye kadar beyne giren arter ve venleri izlerler.

Perivasküler Aralıkların Lenfatik İşlevi. Vücudun başka bölgelerinde olduğu gibi, beyin kapillerlerinden beynin interstisyel aralıklarına az miktarda protein sızar. Beyin dokusunda gerçek anlamda lenfatikler bulunmadığından beyin dokusundaki aşırı protein, subaraknoid boşluklara perivasküler aralıklar boyunca sıvıyla birlikte akarak dokuyu terk eder. Subaraknoid boşluklara ulaşan protein, daha sonra *araknoid villuslardan* serebrospinal sıvıyla birlikte emilmek üzere büyük beyin venlerine akar. Bundan dolayı perivasküler aralıklar gerçekte beynin özelleşmiş lenfatik sistemleridir.

Perivasküler aralıklar sıvı ve proteinleri taşımanın yanında, beyinden gelen yabancı partikülleri de taşırlar. Örneğin, beyinde bir enfeksiyon olduğu zaman ölü lökositler ve diğer enfeksiyon kalıntıları, perivasküler aralıklar boyunca taşınarak uzaklaştırılırlar.



ŞEKİL 61-6

Perivasküler boşluğun subaraknoid aralık içine akış yolu. (Redrawn from Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders Co, 1959).

Serebrospinal Sıvı Basıncı

Serebrospinal sıvı sisteminde normal basınç, *yatay bir konumda uzanan bir kişide* ortalama 130 mm H_2O (10 mm Hg) olmakla beraber normal sağlıklı bir kişide bu basınç, 65 mm H_2O kadar düşük ya da 195 mm H_2O kadar yüksek olabilir.

Serebrospinal Sıvı Basıncının Araknoid Villuslar Tarafından Düzenlenmesi. Serebrospinal sıvının yapım hızı hemen tamamen sabit olduğu için, basıncın kontrolünde sıvı oluşum hızı değişiklikleri, nadiren rol oynar. Diğer taraftan araknoid villuslar, kanın geriye doğru ters yönde akışını engellerken, sıvı ve içeriklerinin venöz kana kolayca akmasını sağlayan "kapakçık" şeklinde görev yaparlar. Normal koşullarda villusların bu kapakçık işlevi sayesinde serebrospinal sıvı basıncı, venöz sinüslerdeki kan basıncını yaklaşık 1,5 mm Hg aştığında sıvının kana akmasına izin verilir. Serebrospinal sıvı basıncı yükselmeyi sürdürürse, kapaklar iyice açılır ve böylece normal koşullar altında serebrospinal sıvı basıncı, beyin venöz sinüslerindeki basıncın birkaç mm Hg'den daha fazlasının üstüne çıkmaz.

Diğer yandan hastalık durumlarında villuslar bazen büyük partiküllü maddeler, fibrozis ya da beyin hastalıklarında serebrospinal sıvı içine sızmış olan kan hücrelerinin fazlalığı nedeniyle tıkanırlar. Böyle bir tıkanma ileride göreceğimiz gibi serebrospinal sıvı basıncının yükselmesine neden olabilir.

Beynin Patolojik Koşullarında Yüksek Serebrospinal Sıvı Basıncı. Büyük bir *beyin tümörü*, sıklıkla serebrospinal sıvının kana geriemilimini azaltarak serebrospinal sıvı basıncını yükseltir. Bunun sonucu olarak serebrospinal sıvı basıncı, 500 mililitre su (37 mm Hg) basıncı kadar ya da normalin dört katı kadar yükselebilir.

Serebrospinal sıvı basıncı, kafatası içinde *kanama* ya da *enfeksiyon* oluştuğunda da yine önemli derecede yükselir. Her iki koşulda da serebrospinal sıvıda aniden ortaya çıkan çok sayıdaki eritrosit ve lökositler, araknoid villusların küçük absorbsiyon kanallarının ciddi şekilde tıkanmasına neden olabilirler. Bunun sonucu da yine bazen serebrospinal sıvı basıncı 400 ile 600 mm H_2O'ya kadar yükselir.

Bazı bebekler çok yüksek bir serebrospinal sıvı basıncıyla doğarlar. Bunun nedeni sıklıkla, ya araknoid villus sayısının azlığı ya da emilim özelliklerinin anormal olması sonucu araknoid villuslardaki sıvının geriemilimine karşı direncin aşırı yükselmesidir. Bu durum, *hidrosefali* ile ilgili olarak daha sonra tartışılacaktır.

Serebrospinal Sıvı Basıncının Ölçülmesi. Serebrobspinal sıvı basıncının ölçümü için genellikle uygulanan işlem, çok basittir ve şu şekildedir: Öncelikle kadın ya da erkek,

spinal kanaldaki sıvı basıncının kafa içi basıncına eşit olması için tamamen yatay durumda, yan taraflarına doğru uzanırlar. Omuriliğin alt tarafında lumbar-spinal kanala bir iğne ile girilir ve iğne, üst tarafı havaya açılan dikey bir cam tüpe bağlanır. Spinal sıvının tüp içinde çıkabileceği seviyeye kadar çıkmasına izin verilir. Eğer tüpteki sıvı, iğne seviyesinden 136 milimetre yukarı yükselmişse basıncın, 136 mm H_2O basıncı olduğu ya da bu değer civanın özgül ağırlığı olan 13,6'ya bölünerek yaklaşık 10 mm Hg olduğu söylenir.

Yüksek Serebrospinal Sıvı Basıncı Optik Disk Ödemine Neden Olur-Papilla Ödemi. Anatomik olarak beynin dura materi, optik sinir etrafında bir kılıf gibi uzanır ve gözün sklerası ile birleşir. Serebrospinal sıvı sisteminde basınç yükseldiğinde, optik sinir kılıfı içindeki sinirde de basınç yükselir. Retinanın arter ve veni, gözün birkaç milimetre ötesinde bu kılıfı deler ve optik sinirle birlikte göz içine girerler. Bu nedenle serebrospinal basınç yükseldiğinde, (1) sıvı optik kılıf içine itilir ve daha sonra göz küresinin iç kısmıyla optik sinir lifleri arasındaki aralıklar boyunca sıvı sıkışır; (2) yüksek basınç, optik sinirler içindeki sıvı akışını azaltır ve retinanın ortasındaki optik diskteki aşırı sıvı birikimine neden olur; ve (3) kılıf içindeki basınç yine retina venindeki kan akımını engeller; böylece gözün her tarafında retinanın kapiller basıncını artırarak daha çok retina ödemine sebep olur.

Optik disk dokuları, retinanın diğer kısımlarına göre daha esnek olduğundan burada ödem çok daha fazla olur ve göz boşluğuna doğru şişme olur. Oftalmoskop ile gözlenebilen bu disk şişmesi, *papilla ödemi* olarak isimlendirilir. Nörologlar ödemli optik diskin göz küresi içine uzanan çıkıntılarının yaygınlık derecesini belirleyerek serebrospinal sıvı basıncını tahmin edebilirler.

Serebrospinal Sıvı Akışının Engellenmesi Hidrosefaliye Neden Olabilir

"Hidrosefali" kafa içinde aşırı su bulunması anlamına gelir. Hidrosefali sıklıkla *bağlantılı hidrosefali ve bağlantısız hidrosefali* olmak üzere ikiye ayrılır. Bağlantılı hidrosefalide sıvı, ventrikül sisteminden subaraknoid aralığa serbestçe akar, oysa bağlantısız hidrosefalide sıvı, bir ya da daha çok ventrikülde engellenir.

Genellikle *bağlantısız* hidrosefalinin nedeni, çoğu bebeklerde doğum öncesi dönemde *atrezi*'ye (kapanma) veya herhangi bir yaşta ise beyin tümörüne bağlı olarak *Sylvius yarığı*'nın tıkanmasıdır. Sıvı, iki yan ve üçüncü ventriküldeki koroid pleksuslar tarafından oluşturulduğu için bu üç ventrikülün de hacimleri çok artar. Bu durum beyni, ince bir kabuk şeklinde kafatasına doğru sıkıştırarak yassılaştırır. Artan bu basınç, yeni doğanda kafatası kemikleri yeterli kaynaşmadığı için tüm kafanın şişip genişlemesine neden olur.

Bağlantılı tip hidrosefali, genellikle beynin bazal bölümleri etrafındaki subaraknoid aralıklardaki sıvı akımının engellenmesi ya da çoğunlukla sıvının venöz sinüsler içine absorbe edildiği araknoid villusların blokajı ile ortaya çıkar. Böylece sıvı, beynin hem dışında hem de daha az derecede ventriküllerin içinde toplanır. Bu durum eğer bebeklerde olursa, kafatası henüz esnek ve genişleyebilir olduğundan kafanın ani şişmesine neden olur. Herhangi bir yaşta ise beyin hasarlanabilir. Çoğu hidrosefali tipleri için tedavi, aşırı sıvının kana absorbe edilebildiği periton boşluğu ile beyin ventriküllerinden biri arasına cerrahi olarak silikon bir tüp yerleştirilmesidir.

Kan-Serebrospinal Sıvı ve Kan-Beyin Bariyerleri

Serebrospinal sıvının birkaç önemli bileşeninin konsantrasyonlarının, vücudun başka bölgelerindeki hücredışı sıvılarla aynı olmadığı daha önce belirtilmişti. Ayrıca birçok büyük moleküllü maddenin vücudun diğer bölgelerindeki hücrelerarası sıvıya kolayca geçmesine rağmen, aynı maddelerin kandan serebrospinal sıvıya veya beynin hücrelerarası sıvılarına geçmesi güçlükle gerçekleşir. Bu nedenle kanla serebrospinal sıvı ve beyin sıvısı arasında sırasıyla, *kan-serebrospinal sıvı* ve *kan-beyin bariyerleri* denilen bariyerlerin varlığı söz konusudur.

Bu bariyerler, hem koroid pleksusta, hem de maddelerin doku aralıklarına daha kolayca geçtiği hipotalamusun bazı alanları, *pineal bez ve area postrema dışında tüm beyin parankim alanlarındaki doku kapiller zarlarında* bulunur. Bu alanlardaki difüzyon kolaylığı önemlidir çünkü bu bölgeler, vücut sıvılarındaki ozmolalite ve glikoz konsantrasyonu ile anjiyotensin II gibi susamayı düzenleyen peptit hormonlarına cevap veren duysal reseptörler içerirler. Kan beyin bariyeri, ayrıca, iştah ve sempatik sinir sistemi aktivitesini kontrol etme gibi işlevleri gerçekleştirmesini sağlayan leptin gibi hormonların, kandan reseptörlerinin bulunduğu hipotalamusa taşınmasını sağlayan özgül taşıyıcı moleküllere de sahiptir.

Genellikle kan-serebrospinal sıvı ve kan-beyin bariyerleri su, karbon dioksit, oksijen ve lipitlerde eriyen alkol ve çoğu anestetiklere karşı oldukça geçirgendir. Sodyum, klorür ve potasyum gibi elektrolitlere az geçirgen, plazma proteinleri ile yağda erimeyen büyük organik moleküllerin çoğuna hemen hiç geçirgen değildir. Bu nedenle kan-serebrospinal sıvı ve kan-beyin bariyerleri, sıklıkla serebrospinal sıvı ya da beyin parankimindeki protein yapılı antikor ve yağda erimeyen tedavi edici ilaçların etkili konsantrasyonlara ulaşmasını olanaksız kılarlar.

Kan-serebrospinal sıvı ve kan-beyin bariyerlerinin bu düşük geçirgenliklerinin nedeni, beyin dokusu kapillerlerinin endotel hücrelerinin birbirleriyle bağlanma özellikleridir. Bu hücreler *sıkı bağlantılar* denilen yapılarla birbirlerine bağlanmışlardır. Yani, komşu endotel hücrelerinin zarları, vücudun diğer birçok kapillerleri arasında bulunan çok sayıdaki yarık-delikler yerine, birbirleriyle sıkı bir şekilde kaynaşmışlardır.

Beyin Ödemi

Anormal beyin sıvısı dinamiklerinin en ciddi komplikasyonlarından birisi *beyin ödeminin* gelişmesidir. Beyin, sert ve kapalı bir kafatası içinde bulunduğundan aşırı ödem sıvısının birikmesi, kan damarlarını sıkıştı-

rarak sıklıkla kan akımında ciddi şekilde azalmaya ve beyin dokusunun harabiyetine neden olur.

Beyin ödeminin bilinen nedenleri, kapiller basınçta aşırı bir artış ya da sıvının sızmasına yol açan kapiller duvarların hasarıdır. Çok yaygın bir neden, *beyin sarsıntısına* yol açarak beyin doku ve kapillerlerinde travma oluşturup, kapiller sıvının hasarlı dokulara sızmasına neden olan ciddi kafa darbeleridir.

Beyin ödemi bir kez başladığında aşağıdaki pozitif geribildirimlerden dolayı sıklıkla iki kısır döngüyü başlatır. (1) Ödem kan damarlarını sıkıştırır. Sıkıştırma, kan akımı azalması ve beyin iskemisine neden olur. İskemi, arteriyollerde dilatasyona neden olarak kapiller basıncı daha da artırır. Artmış kapiller basınç ise daha fazla ödem sıvısına neden olur ve ödem giderek daha da kötüleşir. (2) Yine azalmış beyin kan akımı, oksijen kullanımını azaltır. Bu da kapiller geçirgenliğini artırarak daha fazla sıvı sızmasına yol açar. Ayrıca sinir doku hücrelerindeki sodyum pompalarını durdurarak bu hücrelerin şişmesine yol açar. Bir kez bu iki kısır döngü başladığında, beynin tümünün harabiyetini önlemek için cesur önlemler almak gerekir. Bu önlemlerden birisi mannitol gibi çok konsantre edilmiş ozmotik bir maddeyi intravenöz olarak uygulamaktır. Bu madde, beyin dokusundan sıvıyı ozmoz yoluyla çeker ve kısır döngüyü bozar. Diğer bir işlem ise ventrikülleri delme yoluyla, beynin yan ventriküllerinden sıvıyı hızlı bir şekilde uzaklaştırmaktır. Böylece beyiniçi basınç azaltılmış olur.

Beyin Metabolizması

Beyin de diğer dokular gibi metabolik ihtiyaçlarını sağlamak için oksijen ve katı besinlere gereksinim duyar. Bununla beraber beyin metabolizmasının açıklanması gereken kendine özgü özellikleri vardır.

Beynin Toplam Metabolik Hızı ve Nöronların Metabolik Hızları. Beyin kütlesi, tüm vücut kütlesinin sadece %2'si olmasına rağmen, uyanık dinlenme koşullarındaki beyin metabolizmasının, tüm vücut metabolizmasının yaklaşık %15'i kadar olduğu hesaplanmıştır. Bu bakımdan dinlenme koşullarında beyin metabolizması, doku kütlesi birimi başına sinir sistemi dışındaki dokulardaki ortalama metabolizmanın yaklaşık 7,5 katı kadardır.

Bu aşırı beyin metabolizmasının çoğu gliyal destek dokularda değil, nöronlarda gerçekleşir. Nöronlardaki metabolizma için duyulan büyük gereksinim başlıca sodyum ve kalsiyum iyonlarını nöron zarı dışına, potasyum ve klorür iyonlarını da zarın iç tarafına pompalamadan kaynaklanır. Bir nöronun ilettiği her aksiyon potansiyelinde bu iyonlar zardan geçerler, bu da nöron zarlarından, uygun iyon dağılımının yeniden oluşması için taşınma gereksinimini artırır. Bu nedenle aşırı beyin aktivitesi sırasında, nöron metabolizması %100 veya %150 kadar artış gösterebilir.

Beynin Özgül Oksijen Gereksinimi-Anaerobik Metabolizmanın Yokluğu. Vücut dokularının çoğu birkaç dakika, bazen 30 dakika süreyle oksijensiz çalışabilir. Bu süre içinde doku hücreleri enerjilerini, glikoz ve glikojenin oksijenle birleşmeksizin kısmi yıkımı ile gerçekleşen enerji serbestlenmesi olarak bilinen anaerobik metabolizma olayları ile elde ederler. Bu enerji, ancak çok büyük miktarlarda glikoz ve glikojenin tüketilmesiyle ortaya çıkar. Bununla beraber, bu enerji dokunun canlı kalmasını sağlar.

Beyin, anaerobik metabolizma yeteneğine çok fazla sahip değildir. Bunun nedenlerinden birisi, nöronların yüksek metabolik hızıdır. Çünkü nöron aktivitesinin çoğu, her saniye kandan gelen oksijene bağlıdır. Bu faktörler birlikte göz önüne alındığında, ani bir kan akımı kesintisinin ya da kandaki ani oksijen yetersizliğinin, neden beyinde 5 ile 10 saniyede bilinçsizliğe neden olabileceği anlaşılabilir.

Normal Koşullarda Beyin Enerjisinin Çoğu Glikoz ile Sağlanır. Normal koşullar altında, beyin hücreleri tarafından kullanılan enerjinin hemen tümü, kandan gelen glikozla sağlanır. Oksijen için olduğu gibi glikoz da dakika dakika, saniye saniye nöronlar tarafından kandan alınır, çünkü nöronlarda herhangi bir anda sadece iki dakikalık glikoz gereksinimini karşılayacak kadar glikojen depolanabilir.

Nöronlara glikoz verilmesinin özgün bir niteliği, glikozun hücre zarı boyunca nöronlara taşınmasının, diğer vücut hücrelerinin çoğundan farklı olarak insüline bağımlı olmamasıdır. Bu nedenle insülin sekresyonunun hiç bulunmadığı ciddi diyabetik hastalarda bile glikoz, nöronlar içine kolaylıkla difüze olur; bu durum diyabetik hastalarda mental fonksiyon kaybının önlenmesinde büyük bir şanstır. Diyabetik bir hasta insülinle aşırı şekilde tedavi edildiğinde, kan glikoz seviyesi çok düşük seviyelere inebilir. Çünkü aşırı insülin kandaki glikozun hemen tümünün, özellikle kas ve karaciğer hücreleri olmak üzere insüline duyarlı nöron olmayan çok sayıdaki hücreler içine taşınmasına neden olur. Bu gerçekleştiğinde kanda nöronlara gerektiği kadar verilebilmesi için yeterli glikoz kalmaz ve bazen komaya yol açan ciddi mental fonksiyon bozukluğu, hatta daha sık olarak aşırı insülin tedavisi ile ortaya çıkan mental dengesizlik ve psikotik bozukluklar görülür.

Kaynaklar

Anderson CM, Nedergaard M: Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. Trends Neurosci 26:340, 2003.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Burmester T, Hankeln T: Neuroglobin: a respiratory protein of the nervous system. News Physiol Sci 19:110, 2004.

Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain. Physiol Rev 83: 1183, 2003.

Duelli R, Kuschinsky W: Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. News Physiol Sci 16: 71, 2001.

Faraci FM: Vascular protection. Stroke 34: 327, 2003.

Faraci FM, Heistad DD: Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. Physiol Rev 78: 53, 1998.

Ganong WF: Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. Clin Exp Pharmacol Physiol 27: 422, 2000.

Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest 112: 4, 2003.

Harder DR, Zhang C, Gebremedhin D: Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. News Physiol Sci 17: 27, 2002.

Johnston M, Papaiconomou C: Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective. News Physiol Sci 17: 227, 2002.

Logothetis NK,Wandell BA: Interpreting the BOLD signal. Annu Rev Physiol 66: 735, 2004.

Nadareishvili Z, Hallenbeck J: Neuronal regeneration after stroke. N Engl J Med 348: 2355, 2003.

Osborn JW, Collister JP, Carlson SH: Angiotensin and osmoreceptor inputs to the area postrema: role in long-term control of fluid homeostasis and arterial pressure. Clin Exp Pharmacol Physiol 27: 443, 2000.

Pardridge WM: An Introduction to the Blood-Brain Barrier. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.

Paulson OB: Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. Eur Neuropsychopharmacol 12: 495, 2002.

Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev 82: 131, 2002.

Roth J, Harre EM, Rummel C, et al: Signaling the brain in systemic inflammation: role of sensory circumventricular organs. Front Biosci 9: 290, 2004.

Gastrointestinal Fizyoloji

62. Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri-Motilite, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı

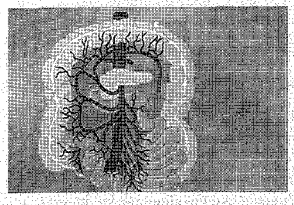
63. Besinlerin Sindirim Kanalında Taşınması ve Karıştırılması

64. Sindirim Kanalının Salgı İşlevleri

65. Gastrointestinal Kanalda Sindirim ve Emilim

66. Gastrointestinal Hastalıkların Fizyolojisi

Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri-Motilite, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı



Sindirim kanalı elektrolitler, su ve gıdaları sürekli olarak vücuda sağlar. Bunu gerçekleştirmek için (1) gıdaların sindirim kanalında hareketi, (2) sindirim salgılarının salgılanması ve besinin sindirimi, (3) sindirim ürünleri, su ve çeşitli elektrolitlerin emilimi, (4) emilen maddeleri uzaklaştırmak için gastrointestinal organlarda kanın dolaşımı ve (5) tüm bu işlevlerin lokal, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrolü gerekmektedir.

Şekil 62-1 tüm sindirim kanalını göstermektedir. Her bölüm kendi özel işlevine göre uyum göstermiştir. Bazı bölümleri, özofagus gibi basitçe gıda geçişini sağlarken, diğerleri, mide gibi, besin depolar ve diğer bazıları da, ince barsak gibi, sindirim ve emilimde yer alır. Bu bölümde, tüm sindirim kanalındaki işlevlerin temel kurallarını tartışmaktayız. İzleyen bölümlerde kanalın farklı bölümlerinin özgül işlevleri tartışılacaktır.

Gastrointestinal Motilitenin Genel Kuralları

Gastrointestinal Duvarın Fizyolojik Anatomisi

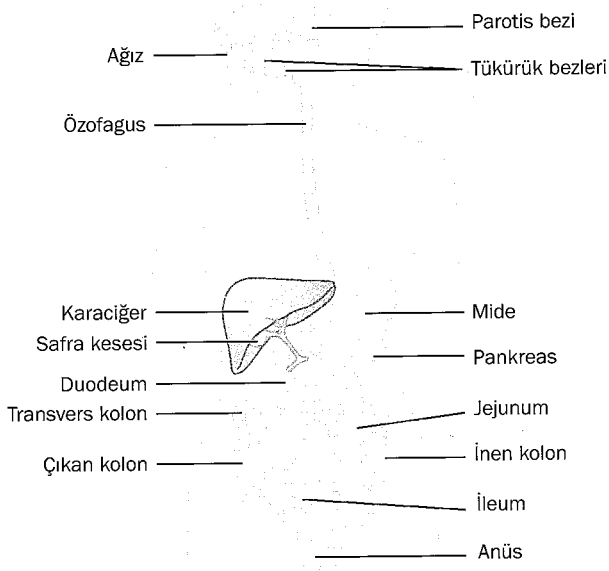
Şekil 62-2 ince barsak duvarının tipik bir kesitini göstermektedir ve dış yüzeyden içeri doğru şu tabakaları içermektedir: (1) *seroza*, (2) *uzunlamasına* (longitudinal) *kas tabakası*, (3) *dairesel* (sirküler) *kas tabakası*, (4) *submukoza* ve (5) *mukoza*. Ek olarak seyrek düz kas liflerinden oluşmuş bir tabaka, *muskularis mukoza*, mukozanın daha derin tabakalarında uzanır. Barsakların motor işlevleri düz kasın farklı tabakaları tarafından gerçekleştirilir.

Bölüm 8'de tartışılan düz kasın genel özellikleri ve işlevi, bu bölümün ileriki kısımlarına temel oluşturması amacıyla özetlenmektedir. Barsak düz kasının özellikleri aşağıda tanımlanmıştır.

Gastrointestinal Düz Kas-Sinsityum Olarak İşlevi. Gastrointestinal kanaldaki bireysel düz kas lifleri 200-500 mikrometre uzunlukta ve 2 ile 10 mikrometre çaptadırlar ve 1000 kadar paralel liften oluşmuş demetler şeklinde düzenlenmişlerdir.

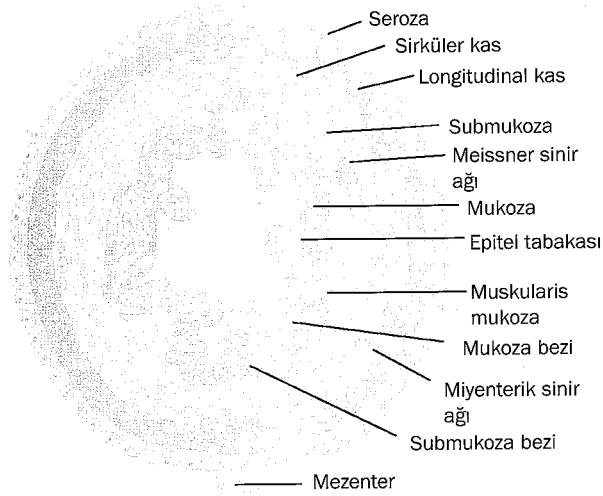
Longitudinal kas tabakasında bu demetler barsak kanalı boyunca uzunlamasına uzanırken *sirküler kas tabakasında* barsağın çevresinde uzanırlar. Her demetin içindeki kas lifleri birbirleriyle, iyonların bir hücreden sonrakine düşük direnç ile hareketine izin veren, çok sayıda *yarık bağlantılar* ile elektriksel olarak bağlanmışlardır.

Böylece her demetin içindeki elektrik sinyalleri bir liften sonraki life kolayca ulaşır, ancak bu ileti demet boyunca, yanlara doğru olduğundan daha hızla



ŞEKİL 62-1

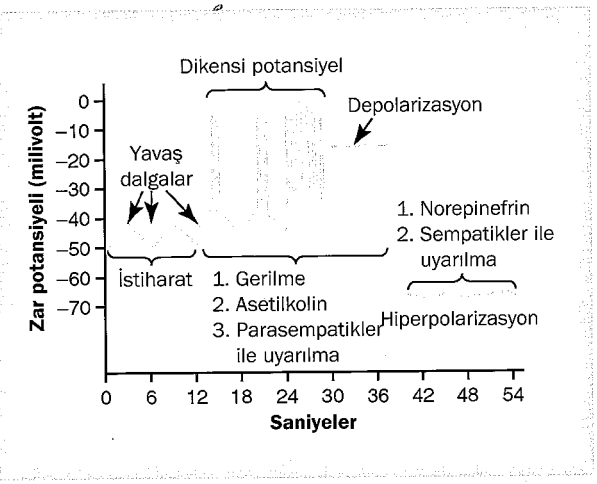
Sindirim kanalı.



ŞEKİL 62-2

Barsağın tipik enine kesiti.

ulaşır. Düz kas liflerinin her demeti birbirinden gevşek bağ dokusu ile ayrılmıştır, fakat demetler birçok noktada birbirleriyle birleşir. Bu şekilde gerçekte her kas tabakası düz kas demetlerinin dantel tarzında dallanmasını temsil etmektedir. Bu nedenle, her kas tabakası bir *sinsityum* olarak işlev görür; yani kas kütlesi içinde herhangi bir yerde bir aksiyon potansiyeli oluşturulduğunda bu genellikle kas içinde tüm yönlere ulaşır. Ulaştığı



ŞEKİL 62-3

İnce barsak düz kasındaki zar potansiyelleri. Barsağın farklı fizyolojik koşullarında gerçekleşen yavaş dalgalar, dikensi potansiyeller, depolarizasyon ve hiperpolarizasyona dikkat ediniz.

uzaklık, kasın uyarılabilmesine bağlıdır. Bazen yalnız birkaç milimetre sonra durur veya kimi zaman birkaç santimetre veya ince barsak kanalının tüm uzunluğu boyunca bile ilerlerler.

Ayrıca, longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında birkaç bağlantı bulunur, böylece bu tabakalardan birindeki uyarılma sıklıkla diğerini de uyarır.

Gastrointestinal Düz Kasın Elektriksel Etkinliği

Barsak kanalının düz kası sürekli fakat yavaş bir iç (intrensek) elektriksel aktivite ile uyarılır. Etkinlikte 2 temel elektriksel dalga tipi bulunur. Bunlar Şekil 62-3'de gösterilmiş olan (1) *yavaş dalgalar* ve (2) *dikensi* (sivri) *dalgalar*'dır. Ayrıca gastrointestinal düz kasın dinlenme zar potansiyelinin voltajı farklı düzeylere değişebilir ve bu da gastrointestinal kanalın motor etkinliğinin kontrolünde önemli etkilere sahip olabilir.

Yavaş Dalgalar. Gastrointestinal kasılmaların çoğu ritmik olarak gerçekleşir ve bu ritim daha çok düz kas zar potansiyelindeki "yavaş dalga" diye adlandırılan dalgaların frekansı ile belirlenir. Şekil 62-3'de gösterildiği gibi, bu dalgalar, aksiyon potansiyelleri değillerdir. Buna karşılık dinlenme zar potansiyelindeki yavaş ve dalgalanma gösteren değişikliklerdir. Şiddetleri 5 ve 15 milivolt arasında değişir ve frekansları insan gastrointestinal kanalının farklı bölümlerinde dakikada 3 ve 12 arasındadır. Midenin gövde kısmında yaklaşık 3, duodenumda 12 kadar ve terminal ileumda yaklaşık 8 veya 9 kadardır. Bu nedenle, midenin gövde bölümünün kasılma ritmi sıklıkla dakikada yaklaşık 3, duodenumda dakikada yaklaşık 12 ve ileumda dakikada 8 ila 9'dur.

Yavaş dalgaların nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak, bu dalgaların düz kas hücreleri ile düz kas hüc-

releri için *elektriksel uyaran oluşturucu* (pacemaker) olduğuna inanılan *Cajal'ın interstisyel hücreleri* adı verilen özelleşmiş hücreler arasında çok yönlü etkileşmeler sonucunda olduğu tahmin edilmektedir. Bu interstisyel hücreler birbirleriyle bir ağ yaparlar ve düz kas hücre tabakaları arasına yayılarak düz kas hücreleri ile sinapsbenzeri bağlantı kurarlar. Cajal'ın interstisyel hücreleri, yavaş dalga aktivitesini oluşturabilecek biçimde aralıklı olarak açılıp kapanan ve içeri doğru akıma neden olan özgün iyon kanalları nedeniyle zar potansiyelinde döngüsel değişiklikler gösterir.

Yavaş dalgalar genellikle gastrointestinal kanalın çoğu bölgesinde, *olasılıka mide dışında*, kendileri kas kasılmasına neden olmazlar. Aksine, bunlar daha çok aralıklı dikensi potansiyellerin ortaya çıkmasını uyarırlar ve dikensi potansiyeller de gerçekten kas kasılmasını uyarırlar.

Dikensi Potansiyeller. Sivri potansiyeller gerçek aksiyon potansiyelleridir. Gastrointestinal düz kasın dinlenme potansiyeli yaklaşık -40 milivolttan daha pozitif olduğunda (normal zar dinlenim potansiyeli -50 ile 60 milivolt arasındadır) otomatik olarak oluşurlar. Bu nedenle Şekil 62-3'de yavaş dalgaların tepe noktalarının -40 milivoltun üstü düzeyine giderek yükseldiği, yani 40 milivolttan daha pozitif olduğu her seferde dikensi potansiyellerin bu tepelerde görüldüğüne dikkat ediniz. Yavaş dalga potansiyeli bu düzeyden ne kadar daha yükseğe çıkarsa, dikensi potansiyelin sıklığı o kadar büyük olur; genellikle saniyede 1 ile 10 dikensi potansiyel arasındadır.

Gastrointestinal kastaki dikensi potansiyeller, büyük sinir liflerinde her biri 10 ile 20 milisaniye kadar süren aksiyon potansiyellere göre 10 ile 40 misli daha uzun sürmektedir. Gastrointestinal düz kas ile sinir liflerinin aksiyon potansiyelleri arasındaki diğer bir önemli farklılık da oluşma şekilleridir. Sinir liflerinde, aksiyon potansiyelleri hemen tamamen sodyum iyonlarının sodyum kanallarından liflerin içine hızla girmesiyle gelişir. Gastrointestinal düz kasta, aksiyon potansiyel oluşumundan sorumlu kanallar oldukça farklıdır; bu kanallar çok sayıda kalsiyum iyonunun yanısıra daha az sayıda sodyum iyonunun da girmesine izin vermekte, bu nedenle *kalsiyum-sodyum kanalları* adını almaktadır. Bu kanalların, hızlı sodyum kanallarına kıyasla daha yavaş açılıp kapanmaları aksiyon potansiyellerinin uzun sürmesinden sorumludur. Ayrıca, aksiyon potansiyeli sırasında, kalsiyum iyonlarının kas lifinin içine fazla miktarda hareketi, biraz ileride tartışılacağı gibi, ince barsak düz kasının kasılmasında özel bir rol oynar.

Zar Dinlenim Potansiyelinin Voltajındaki Değişiklikler. Yavaş dalga ve dikensi potansiyellere ek olarak, dinlenim zar potansiyellerinin voltaj düzeylerinde değişiklikler olabilir. Normal şartlar altında dinlenim zar potansiyelleri ortalama -56 milivolttur, fakat birçok faktör bu düzeye etki edebilir. Potansiyeller daha fazla pozitif olduklarında kas daha kolay uyarılabilir hale gelir ve bu duruma zarın *depolarizasyonu* denir. Potansiyel negatifleştiğinde ise lifler daha az uyarılabilir, bu duruma da *hiperpolarizasyon* denir.

Zarı depolarize eden faktörler zarı daha fazla uyarılabilir hale getirirler. Bunlar: (1) kasın gerilmesi, (2) asetilkolin ile uyarılması, (3) sinir uçlarından asetilkolin salgılayan parasempatik sinirlerle uyarılması ve (4) bazı özgül gastrointestinal hormonlar ile uyarılmasıdır.

Zar potansiyelini daha da negatifleştiren önemli faktörler ise zarı hiperpolarize eder ve kas lifini daha az uyarılabilir hale getirirler. Bunlar: (1) norepinefrinin veya epinefrinin kas zarı üzerine olan etkisi (2) sinir uçlarından norepinefrin salgılayan sempatik sinirlerin uyarılmasıdır.

Kalsiyum İyonları ve Kas Kasılması. Kas kasılması kalsiyumun kas lifi içine girişine cevap olarak meydana gelir. Bölüm 8'de açıklandığı gibi kalsiyum iyonları kalmodulin kontrol mekanizması üzerinden hareket ederek lifteki miyozin iplikçiklerini uyarır , böylece miyozin ve aktin iplikçikleri arasında birbirini çeken güçlere neden olur ve kasın kasılması sağlanır.

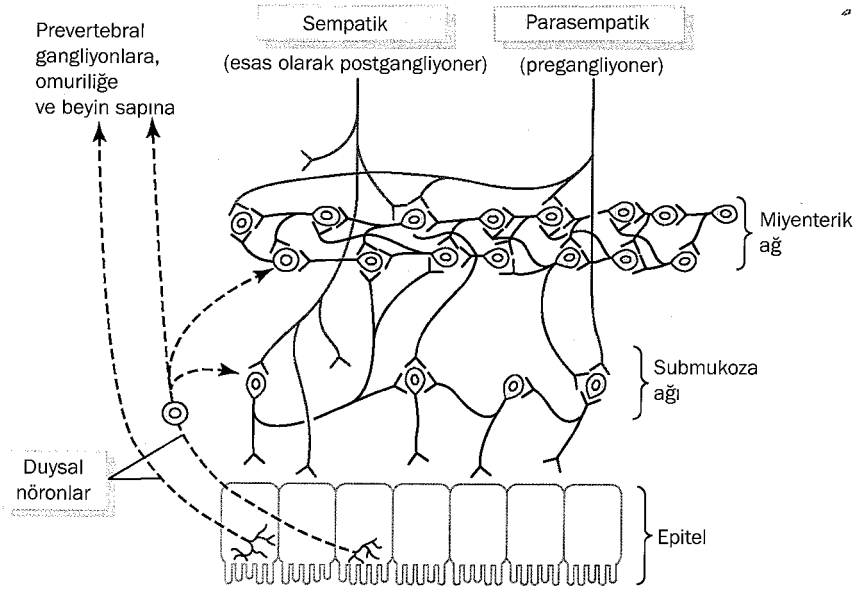
Yavaş dalgalar kalsiyum iyonunun düz kas içine girişine neden olmazlarken, sadece sodyum iyonunun girişini sağlarlar. Bu nedenle, yavaş dalgalar kendi başlarına genellikle kasılmaya neden olmazlar, bunun yerine yavaş dalgaların en üst noktasında meydana gelen dikensi potansiyeller sırasında büyük miktarda kalsiyum iyonu lifin içine girer ve kasılmaya neden olur.

Bazı Gastrointestinal Düz Kasların Tonik Kasılmaları. Gastrointestinal sistemdeki bazı düz kaslar ritmik kasılmaların yanısıra veya bunların yerine *tonik kasılmalar* yaparlar. Tonik kasılmalar devamlıdır, yavaş dalgaların bazal elektriksel ritimleri ile ilişkili değildir, fakat sıklıkla dakikalar hatta saatler sonra durur lar. Tonik kasılmalar sıklıkla yoğunluklarında artma ve azalma gösterirler, ancak devamlıdırlar.

Tonik kasılmalar bazen tekrarlayan sivri potansiyellere neden olabilirler. Bunların sıklığı ne kadar artarsa kasılmanın derecesi de o kadar büyük olur. Bazen tonik kasılmalar aksiyon potansiyellerine neden olmaksızın düz kas zarının devamlı depolarizasyonuna yol açan hormonlar veya diğer faktörler tarafından oluşturulur. Tonik kasılmaların üçüncü nedeni, zar potansiyeli değişiklikleri ile ilişkili olmayan yollarla taşınan kalsiyumun devamlı olarak hücrenin içine girişidir. Bu mekanizmanın detayları açık değildir.

Gastrointestinal İşlevin Sinirsel Kontrolü-Enterik Sinir Sistemi

Gasrointestinal kanal *enterik sinir sistemi* denilen bir sinir sistemine sahiptir. Bu sistem tamamen organ duva-



ŞEKİL 62-4

Barsak duvarının sinirsel kontrolü, miyenterik ve submukoza ağları (*siyah lifler*), bu ağların sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından ekstrensek kontrolünü (*kırmızı lifler*) ve lümen epiteli ve barsak duvarından enterik ağlara geçen, oradan prevertebral gangliyonlara, omuriliğe ve beyin sapına ulaşan duysal lifleri (*kesik lifler*) göstermektedir.

rında yer alır, özofagusta başlar ve anüse kadar devam eder. Enterik sistem içindeki nöronların sayısı yaklaşık 100 milyondur ve bu rakam tüm omurilikteki nöron sayısına hemen hemen eşittir. Bu durum gastrointestinal işlevlerin kontrolünde enterik sinir sisteminin önemini göstermektedir.

Enterik sinir sistemi Şekil 62-4'de gösterildiği gibi temel olarak iki ağdan ibarettir: (1) longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan *miyenterik* veya *Auerbach ağı* denilen dış ağ ve (2) submukozada yer alan *submukoza* veya *Meissner ağı* denilen iç ağ. Bu iki ağ arasındaki ve içindeki sinirsel bağlantılar Şekil 62-4'de gösterilmiştir. Miyenterik ağ temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken, submukozal ağ başlıca gastrointestinal salgıları ve lokal kan akımını kontrol eder.

Şekil 62-4'deki miyenterik ve submukozal ağ ile bağlantıları olan sempatik ve parasempatik liflere dikkat ediniz. Enterik sinir sistemi her ne kadar bu ekstrensek sinirlerden bağımsız olarak kendi kendine işlev görse de, parasempatik ve sempatik sistemlerin uyarılması ileride de tartışılacağı gibi gastrointestinal işlevlerde uyarılma veya baskılama yaratabilir.

Yine Şekil 62-4'de gösterildiği gibi gastrointestinal epitel veya barsak duvarından köken alan duysal sinir uçları vardır. Bunlar daha sonra enterik sinir sisteminin her iki pleksusuna ve ayrıca (1) sempatik sinir sisteminin prevertebral gangliyonlarına, (2) omuriliğe ve (3) vagus sinirleri içinde beyin sapına aferent lifler gönderirler.

Bu duysal sinirler barsağın içinde lokal refleksler oluşturabilir ve diğer refleksler santral sinir sisteminin bazal bölgelerinden veya prevertebral gangliyonlardan barsağa doğru geriye yayılım yapabilirler.

Miyenterik ve Submukoza Ağları Arasındaki Farklar

Miyenterik ağ genel olarak gastrointestinal kanalın tüm uzunluğu boyunca uzanan birbirleriyle ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanmasıyla meydana gelir. Bu tek sıra zincirlerden birisi Şekil 62-4'de gösterilmiştir.

Miyenterik ağ barsak duvarı boyunca yukarıdan aşağıya doğru uzandığı için ve yine barsak düz kasının longitudinal ve sirküler tabakaları arasında yer aldığından, temel olarak barsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir. Uyarıldığında temel etkileri şunlardır: (1) artmış tonik kasılma veya barsak duvarının "tonusunun" artması, (2) ritmik kasılmaların yoğunluğunda artma, (3) kasılma ritminin hızında hafifçe artma, (4) peristaltik dalgaların hızlanmasına neden olan uyarıcı dalgaların ileti hızında artma.

Miyenterik ağ tamamen uyarıcı olarak ele alınmamalıdır. Çünkü bazı nöronlar *baskılayıcıdır*; bu sinir lifleri terminal uçlarından *vazoaktif intestinal polipeptit* veya diğer peptitler gibi baskılayıcı transmiterler salgılarlar. Sonuçta meydana gelen baskılayıcı sinyaller, *pilor sfinkteri* gibi midenin boşalmasını ve *ileoçekal kapak* gibi ince barsak içeriğinin çekuma boşalmasını kontrol eden gastrointestinal kanalın birbirini takip eden segmentleri arasında gıdanın hareketini engelleyici sfinkter kasların inhibisyonu için özellikle yararlıdırlar.

Submukoza ağı miyenterik ağın tersine her bir küçük barsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Örneğin, birçok duysal sinyal gastrointestinal epitelden kaynaklanır ve daha sonra submukoza ağında

toplanarak lokal *ince barsak salgısı*, bölgesel *emilim* ve mide mukozasının çeşitli derecelerde içe doğru katlanmasına neden olan *submukozadaki kasın lokal kasılmasına* yardımcı olur.

Enterik Nöronlar Tarafından Salgılanan Nörotransmiter Tipleri

Enterik sinir sisteminin çoklu işlevlerini daha iyi anlamak amacıyla, araştırmacılar dünya çapında yaptıkları çalışmalarda farklı enterik sinir uçlarından salgılanan düzinelerce birbirinden farklı nörotransmiterler tanımlamışlardır. Bunlardan iki tanesi çok yakından tanıdığımız (1) *asetilkolin* ve (2) *norepinefrin*'dir. Diğerleri (3) *adenozin trifosfat* (4) *serotonin* (5) *dopamin* (6) *kolesistokinin* (7) *P maddesi* (8) *vazoaktif intestinal polipeptit* (9) *somatostatin* (10) *leu-enkefalin* (11) *met-enkefalin* ve (12) *bombesin*'dir. Aşağıda vurgulanan noktalar dışında, bunların çoğunun özgül işlevleri geniş şekilde tartışılacak kadar yeterince bilinmemektedir.

Asetilkolin gastrointestinal aktiviteyi hızlandırırken, *norepinefrin* gastrointestinal aktiviteyi baskılar. Adrenal medulladan dolaşıma salgılandıktan sonra kan yoluyla gastrointestinal kanala ulaşan *epinefrin* için de bu durum geçerlidir. Yukarıda belirtilmiş olan diğer transmiterler uyarıcı ve baskılayıcı maddelerin karışımıdır ve bunların bazılarını bir sonraki bölümde tartışacağız.

Gastrointestinal Kanalın Otonom Kontrolü

Parasempatik İnervasyon. Barsakların parasempatik sinirleri Bölüm 60'da tartışıldığı gibi *kranyal* ve *sakral bölümlere* ayrılmaktadır.

Ağız ve farengeal bölgeye giden birkaç parasempatik lifi hariç, *kranyal parasempatikler* tamamen *vagus siniri* içinde taşınırlar. Bu lifler özofagus, mide ve pankreası yoğun olarak inerve ederlerken kalın barsağın birinci yarısına kadar olan barsak bölümüne daha az ulaşırlar.

Sakral parasempatikler ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral spinal segmentlerden doğarlar ve *pelvik sinirler* içinde kalın barsağın distal yarısına ulaşırlar. Sigmoidal, rektal ve anal bölgeler parasempatik lifler tarafından diğer barsak alanlarından nispeten daha iyi inerve edilirler. Bu liflerin özellikle dışkılama reflekslerindeki işlevleri Bölüm 63'de tartışılmıştır.

Parasempatik sistemin *postgangliyonik nöronları* miyenterik ve submukozal pleksus içinde yerleşmişlerdir ve parasempatik sinirlerin uyarılması enterik sinir sisteminin tamamında genel bir aktivite artımına neden olur. Böylece gastrointestinal işlevlerin büyük bir bölümünde aktivite artımına neden olurlar.

Sempatik İnervasyon. Gastrointestinal kanalın *sempatik lifleri* omuriliğin T5-L2 segmentleri arasından kaynaklanır. Barsakları inerve eden preganglİyonik liflerin çoğu omuriliği terk ettikten sonra sempatik zincir içine girer ve bu zincirleri terk ederek *çölyak gangliyon* ve çeşitli *mezenterik gangliyonlar*'a doğru giderler. Burada daha çok *postgangliyonik nöron gövdeleri* yerleşmişlerdir ve postgangliyonik lifler buradan yayılarak postgangliyonik sempatik sinirler içinde temel olarak enterik sinir sistemindeki nöronlarda sonlanacak şekilde tüm barsaklara geçerler. Sempatikler genel olarak, parasempatiklerde olduğu gibi ağız boşluğu ve anüse yakın bölgelere yoğun olarak dallar vermek yerine, gastrointestinal kanalın tamamını inerve ederler. Sempatik sinir uçları daha çok *norepinefrin* fakat az miktarlarda da *epinefrin* salgılarlar

Genel olarak sempatik sinir sisteminin uyarılması parasempatik sistemin neden olduğu etkilerin tersine, gastrointestinal kanalın aktivitesinde *baskılanmaya* neden olur. Etkilerini iki yolla meydana getirir: (1) norepinefrinin düz kas üzerine doğrudan etki ile yaptığı hafif baskılama (muskularis mukoza hariç, zira burası için uyarıcıdır) ve (2) enterik sinir sistemi nöronlarına norepinefrinin güçlü baskılayıcı etkisi.

Böylece sempatik sistemin kuvvetle uyarılması gastrointestinal kanalda gıdanın hareketini durdurabilir.

Barsakların Aferent Duysal Lifleri

Barsaklardan birçok aferent duysal sinir lifleri çıkar. Bunların bazılarının hücre gövdeleri enterik sinir sistemi içinde bulunur. Bu sinirler (1) barsak mukozasının iritasyonu (2) barsakların aşırı gerilmesi veya (3) barsakta bazı özel kimyasal maddelerin bulunması ile uyarılabilirler. Bu liflerden gelen sinyaller uyarılmaya veya bazı koşullar altında *barsak hareketlerinde* veya salgılarında *baskılamaya* neden olabilirler.

Ayrıca, barsaktan kalkan duysal sinyaller omurilik ve hatta beyin sapının çeşitli alanlarına kadar tüm yolu katederler. Örneğin vagus sinirinin sinir liflerinin %80'i aferent, geri kalanı eferenttir. Bu aferent lifler duysal sinyalleri gastrointestinal kanaldan beynin medullasına taşır ve böylece gastrointestinal kanalın birçok işlevini kontrol edecek olan vagal refleks sinyallerini başlatırlar.

Gastrointestinal Refleksler

Enterik sinir sisteminin anatomik düzeni ve sempatik ve parasempatik sistem ile olan bağlantıları, gastrointestinal kontrol için gerekli olan 3 tip gastrointestinal refleksin meydana gelmesini sağlar. Bunlar aşağıda belirtilmiştir:

1. *Enterik sinir sisteminin tamamen içinde bütünleştirilen (entegre edilen) refleksler.* Bunlar gastrointestinal

salgıları, peristaltizmi, karıştırıcı kasılmaları, bölgesel inhibitör etkileri kontrol eden refleksleri içerir.

2. *Barsaklardan başlayıp prevertebral sempatik gangliyonlara giden ve gastrointestinal kanala geri dönen refleksler.* Gastrointestinal kanalda bu refleksler uyaranları uzun mesafeler boyunca iletebilirler. Kolonun boşalmasını sağlayan mideden doğan sinyaller (*gastrokolik refleks*), mide motilitesi ve salgısını baskılayan ince barsak ve kolondan kaynaklanan sinyaller (*enterogastrik refleks*) ve ileum içeriğinin kolona boşalmasını baskılayan kolondan kaynaklanan sinyaller (*kolonoileal refleks*) gibi.
3. *Barsaklardan omuriliğe ve beyin sapına giden ve tekrar gastrointestinal kanala geri dönen refleksler.* Bunlar özellikle (1) mide ve duodenumdan kaynaklanan, vagus ile beyin sapına giden ve mideye geri dönen midenin motor hareketlerini ve salgısını kontrol eden refleksler; (2) tüm gastrointestinal kanalda genel bir baskılama yaratan ağrı refleksleri; (3) omuriliğe gelen ve geri dönüp dışkılama için gerekli kuvvetli kolonik, rektal ve abdominal kasılmaları yaratan dışkılama refleksleridir.

Gastrointestinal Motilitenin Hormonlar Tarafından Kontrolü

Bölüm 64'de gastrointestinal salgının kontrolünde çeşitli hormonların önemleri tartışılmıştır. Benzer hormonların birçoğu gastrointestinal kanalın bazı bölümlerinin motilitesini de aynı zamanda etkilerler. Hormonların motilite üzerine etkileri salgılatıcı etkilerinden daha az önemli olduğu halde, motilite kontrolü için çok önemli olan bazıları aşağıdadır.

Gastrin midenin antrumunun "G" hücreleri tarafından, besin alımı ile ilgili uyaranlara yanıt olarak salgılanır. Bu uyaranlar, midenin gerilmesi, proteinlerin sindirim ürünleri ve vagusun uyarılması sırasında mide mukozasının sinirleri tarafından serbestlenen *gastrin-serbestletici peptit*'tir. Gastrinin başlıca etkileri (1) *mide asit salgısını uyarmak*, ve (2) *mide mukozasının büyümesini uyarmaktır.*

Kolesistokinin barsak içindeki yağ ve yağ asitlerinin yıkım ürünleri ile monogliseritlerin varlığına cevap olarak *duodenum ve jejunum mukozasındaki* "I" hücrelerinden salgılanır. Safra kesesinin kasılmasını artırıcı etkisi ile safrayı ince barsağa boşaltır, böylece safra burada yağlı gıdaları emülsifiye ederek sindirilmeleri ve emilmelerinde önemli rol oynar. Kolesistokinin mide motilitesinde hafif bir azalma yaratır. Böylece, bu hormon aynı zamanda safra kesesini boşaltırken mideden gıdaların boşalmasını yavaşlatarak yağların üst barsak sisteminde sindirilmeleri için yeteri kadar zaman kalmasını sağlar.

Sekretin mideden pilor yoluyla duodenuma boşalan asit özellikteki mide sıvısına cevap olarak duodenumun "S" hücrelerinden salınır. Gastrointestinal kanalın hemen hemen tamamında motilite üzerine hafif bir baskılayıcı etkisi vardır.

Gastrik inhibitör peptit temel olarak yağ asitleri ve amino asitlere, daha az olarak da karbonhidratlara cevap olarak *üst ince barsak mukozası tarafından* salgılanır. İnce barsağın üst kısımları gıda ile dolu olduğu zaman midenin motor aktivitesini baskılayarak mide içeriğinin duodenuma geçişini yavaşlatır.

Motilin açlık sırasında *yukarı duodenumda* salgılanır ve bu hormonun bilinen tek işlevi *gastrointestinal motiliteyi artırmaktır.* Motilin döngüsel olarak salgılanır ve insanda açlık sırasında her 90 dakikada bir mide ve ince barsaklar boyunca ilerleyen *sindirim-arası miyolektrik kompleksler* adı verilen gastrointestinal motilitenin dalgalarını uyarır. Besin alımından sonra, tam anlaşılamayan mekanizmalar aracılığıyla, motilin salgısı baskılanmaktadır.

Gastrointestinal Kanaldaki Hareketlerin İşlevsel Tipleri

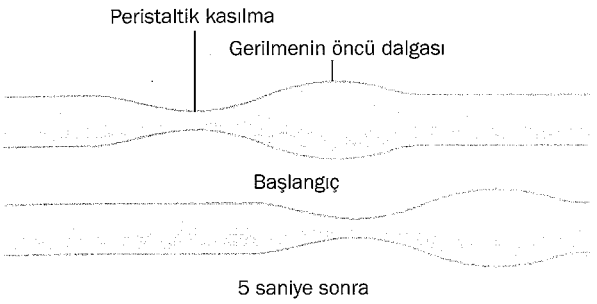
Gastrointestinal kanalda iki tip hareket meydana gelir: (1) sindirim ve emilim için kanal içinde gıdaları uygun hızda ileri doğru hareket ettiren *ilerletici hareketler* ve (2) barsak içeriğinin her zaman birbirleriyle karışık olarak kalmasını sağlayan *karıştırıcı hareketler.*

İlerletici Hareketler-Peristaltik Hareket

Gastrointestinal kanalın temel ilerletici hareketi Şekil 62-5'de gösterildiği gibi *peristaltizmdir.* Barsak etrafında kasılan halkalar meydana gelir ve bunlar ileri doğru hareket ederler. Bu hareketler, ince ve gerilmiş bir tüpün etrafına parmakların dolanması, tüpün daraltılması ve tüp boyunca ileri doğru kaydırılmasına benzetilebilir. Kasılmış olan halkanın önündeki herhangi bir madde ileri doğru hareket eder.

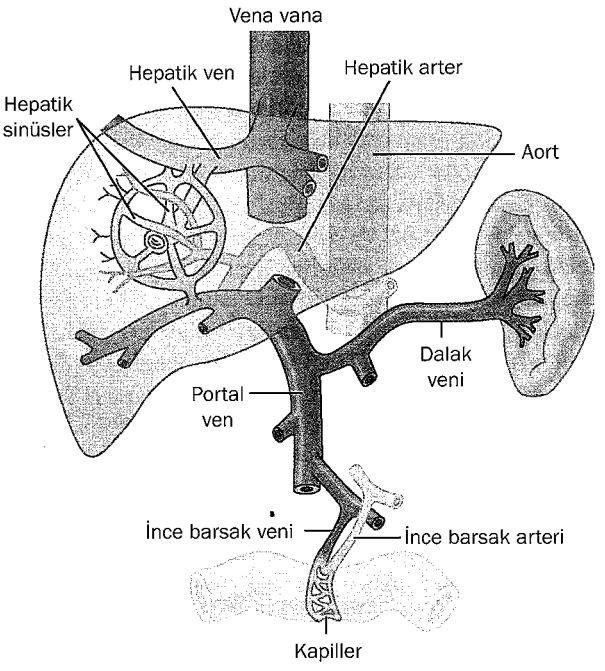
Peristaltik hareket sinsityal düz kas tüplerinin doğal bir özelliğidir. Herhangi bir noktasından uyarılması barsağın sirküler kas tabakasında kasılma halkasının doğmasına neden olur ve bu halka daha sonra tüp boyunca yayılır. Böylece gastrointestinal kanal, safra kanalları, üreterler, vücuttaki diğer bez kanalları ve düz kas tüplerinde peristaltik hareketler meydana gelir.

Peristaltik hareketler için en genel uyarı *barsakların gerilmesidir.* Eğer barsak içinde herhangi bir noktada büyük miktarda gıda toplanırsa barsak duvarının gerilmesi enterik sinir sistemini uyararak bu noktanın 2-3 cm üzerinde kasılmaya neden olur ve peristaltik hareketi başlatan kasılma halkası oluşur. Peristaltizmi başlatan diğer uyarılar barsak epitelinin kimyasal veya fiziksel iritasyonudur. Ayrıca, barsakları uyaran parasempatik-



ŞEKİL 62-5

Peristaltik hareket.



ŞEKİL 62-6

Splenik dolaşım.

ler sinir uyarılarının çoğu güçlü peristaltik dalgalara yol açarlar.

Peristaltizmde Miyenterik Ağın İşlevi. Gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde miyenterik ağ konjenital olarak gelişmemiş ise bu bölgede peristaltizm çok zayıftır. Miyenterik ağın kolinerjik sinir uçlarını paralize etmek için atropin tedavisi yapıldığında, barsakların tamamında peristaltizm ya büyük ölçüde azalır veya tam olarak bloke olur. Bu yüzden, *etkili* peristaltizm için aktif miyenterik ağ gereklidir.

Peristaltik Dalgaların Anüse Doğru Hareketi. Peristaltizm teorik olarak uyarılan noktadan her iki yöne doğru olabilir; ancak hareket anüse doğru yol alarak devam ederken, ağza doğru olan hızla yok olur. Peristaltizmin bu yön tercihinin nedeni belli değildir, kuvvetle muhtemel olarak aşağıda anlatıldığı gibi miyenterik pleksusun anüse doğru polarize olmasından ileri gelmektedir.

Peristaltik Refleks ve "Barsak Kanunu". İntestinal kanalın bir segmenti gerilmeyle uyarıldığında ve peristaltizm başladığında, peristaltizme neden olan kasılma halkası gerilmiş segmentin ağza doğru olan tarafı yönünde hafifçe hareket eder. Daha sonra gerilmiş segmente doğru hareket ederek, tamamen ortadan kaybolmadan önce barsak içeriğini anüse doğru 5-10 cm kadar ilerletir. Aynı zamanda barsak anüse doğru aşağı yönde birkaç cm. genişleyebilir. Gıdaların ağız yönünden çok anüse doğru daha kolay ilerletilmesine izin verdiği için buna "karşılayıcı gevşeme" denir.

Bu kompleks kalıp miyenterik ağın yokluğunda meydana gelmez. Bu nedenle komplekse *miyenterik refleks* veya *peristaltik refleks* adı verilir. Peristaltik refleks ile peristaltizmin anüse doğru ilerlemesine birlikte "barsak kanunu" denir.

Karıştırıcı Hareketler

Karıştırıcı hareketler sindirim kanalının farklı bölgelerinde birbirinden tamamen farklıdır. Bazı bölgelerde peristaltik kasılmalar karıştırma işini yaparlar. Barsak içeriğinin ileri doğru hareketinin sfinkter ile engellendiği ve böylece peristaltik dalganın, içeriği ilerletmekten çok, yalnızca çalkalayabildiği bölgeler için bu durum özellikle geçerlidir. Başka zamanlarda da barsak duvarında birkaç santimetrede bir *lokal aralıklı daraltıcı kasılmalar* oluşur. Bu kasılmalar sadece 5 -30 saniye sürer; daha sonra barsağın başka bir noktasında yeni kasılmalar oluşur. Böylece "parçalama" işi sırasıyla bu bölgeler arasında yapılmış olur. Bu peristaltik ve daraltıcı hareketler Bölüm 63'de kanalın her ayrı bölümü için tartışıldığı gibi gastrointestinal kanalın farklı bölgelerinde itme ve karıştırma işine uygun olacak şekilde değişikliğe uğratılır.

Gasrointestinal Kan Akımı-"Splenik Dolaşım"

Gastrointestinal sistemin kan damarları Şekil 62-6'da gösterilen *splenik dolaşım* denilen yaygın bir sistemin parçasıdır. Barsaktan gelen kana ilave olarak dalak, pankreas ve karaciğerden gelen kan akımı bu dolaşımı oluşturur. Barsak, dalak ve pankreastan gelen kan *portal ven* yardımıyla hemen karaciğere doğru yönlenir. Karaciğerde milyonlarca küçük *sinüzoid* içinden geçen kan son olarak hepatik venler yoluyla karaciğeri terk eder, buradan genel dolaşıma karışmak üzere vena kavaya boşalır. Karaciğerden geçen bu sekonder kan akı-

mı karaciğer sinüzoidlerini çevreleyen *retiküloendotelyal hücreler* tarafından bakterilerin ve gastrointestinal kanaldan genel dolaşıma girebilecek parçacıklı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar.

Böylece potansiyel olarak zararlı ajanların vücudun diğer bölgelerine doğrudan geçişleri engellenmiş olur. Barsaklardan emilen yağ içermeyen, suda eriyen besinlerin çoğu portal ven kanı ile aynı karaciğer sinüzoidlerine taşınır. Burada hem retiküloendotelyal hücreler ve hem de karaciğerin esas parankim hücrelerini oluşturan hepatositler kandan bu maddeleri alırlar ve emilen maddelerin 1/2-3/4'ü geçici olarak buralarda depo edilir. Bu besinlerin ara kimyasal işlemleri de karaciğerde yapılır. Karaciğerin beslenmeye ilişkin işlevleri Bölüm 67-71 arasında tartışılmıştır. Barsak kanalından emilen yağların hemen hemen tamamı *portal kanla* değil lenfatik sisteme emilerek taşınır, daha sonra *torasik kanal* yoluyla karaciğeri atlayarak sistemik dolaşım kanına geçerler.

Gastrointestinal Kan Damarlarının Anatomisi

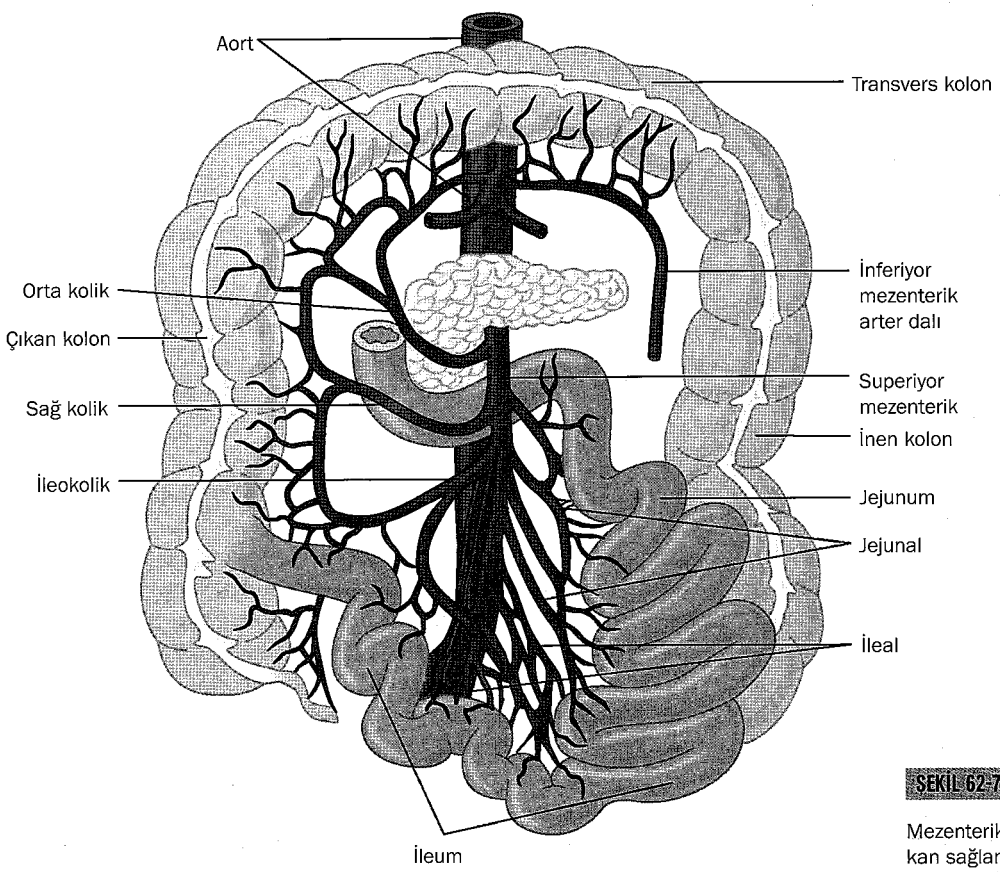
Şekil 62-7, ince ve kalın barsak duvarlarını arteryel sistemin dallanması yoluyla besleyen superiyor ve inferiyor mezenterik arterlerin yer aldığı barsakların genel damarlanmasını göstermektedir. Mideyi besleyen çölyak arter şekilde gösterilmemiştir.

Barsak duvarına arter dalları girdiğinde barsak etrafında her iki yönde dağılan küçük dallara ayrılırlar. Bu dalların uçları barsak duvarının antimezenterik kenarında karşı karşıya gelirler. Bu sirküler arterlerden çok daha ince olanları barsak duvarı içine girerler ve barsağın salgı ve emilim işlevlerini sağlamak amacıyla (1) kas lifleri boyunca, (2) villuslar içine, ve (3) epitel altındaki submukozal damarlara doğru yayılırlar.

Şekil 62-8 çok sayıda kapillerlerden oluşan bir sistem ve birbiri ile ilişkili küçük arteriyol ve venülleri kapsayan ince barsak villusundan geçen kan akımının özel organizasyonunu göstermektedir. Arteriyol duvarlarının kas tabakası çok kalındır ve villus kan akımını kontrol etmede oldukça etkin rol oynar.

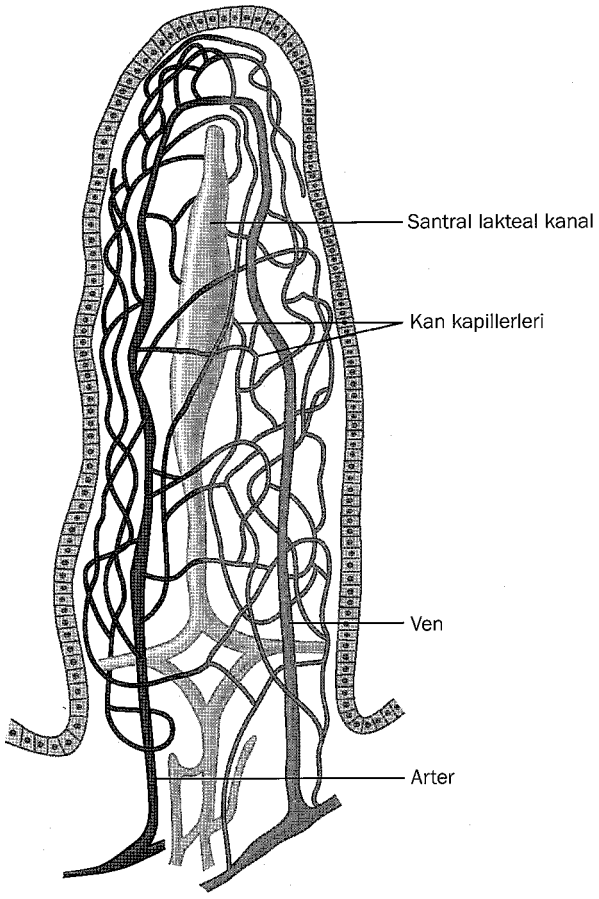
Barsak Aktivitesi ve Metabolik Faktörlerin Gastrointestinal Kan Akımına Etkisi

Normal şartlar altında, gastrointestinal kanalın herbir bölgesindeki ve barsak duvarındaki her katmanın kan akımı lokal aktivite düzeyi ile yakın ilişkilidir. Örneğin, besinlerin aktif emilimi sırasında villuslarda ve submukozanın komşu bölgelerinde kan akımı 8 kat veya daha fazla artabilir. Benzer şekilde barsağın motor aktivitesindeki artmayla beraber barsağın kas tabakalarındaki kan akımında da artma olur. Örneğin, yemekten sonra motor aktivite, salgı aktivitesi ve emilim aktivitesi bir-



ŞEKİL 62-7

Mezenterik damar ağı ile barsaklara kan sağlanması.



ŞEKİL 62-8

Kan akımının arteriyol ve venüllerde ters akımını gösteren villusların mikrovasküler yapısı.

likte artar. Benzer şekilde yemekten birkaç saat sonra kan akımı da artar ve takiben 2-4 saat sonra istirahat düzeyine geri döner.

Aktivite Sırasında Kan Akımı Artmasının Olası Nedenleri. Gastrointestinal aktivite artışında artmış kan akımının kesin neden veya nedenleri hala açık olmamasına rağmen bazı gerçekler bilinmektedir.

Birincisi, sindirim işlemi sırasında intestinal kanalın mukozasında bazı vazodilatatör maddeler salgılanır. Bunların çoğu *kolesistokinin, vazoaktif intestinal peptit, gastrin* ve *sekretin* gibi peptit hormonlardır. Aynı hormonlar, Bölüm 63 ve 64'de görüleceği gibi, aynı zamanda barsağın bazı motor ve salgı aktivitesinin kontrolü için de önemlidirler.

İkincisi, bazı gastrointestinal bezler *kallidin* ve *bradikinin* adı verilen iki kinini de barsak duvarı içine salgılarlar, bu bezler aynı zamanda salgılarını lümene de bırakırlar. Bu kininler çok güçlü vazodilatatörlerdir. Bazı araştırmacılar salgı ile beraber artan mukoza kan akımının büyük bölümünün bu kininlerden ileri geldiğine inanırlar.

Üçüncüsü, barsak duvarında *azalmış oksijen konsantrasyonunun* barsak kan akımını en az %50-100 oranında artırabilmesidir. Böylece barsak aktivitesi sırasında artmış metabolizma hızı, vazodilatasyona yol açabilecek kadar oksijen konsantrasyonunu düşürebilir. Oksijensizlik, artmış kan akımından sorumlu olduğu iyi bilinen bir vazodilatatör olan *adenozinin* serbestlenmesinde dört kat artışa neden olabilir.

Böylece, artmış gastrointestinal aktivite sırasında artan kan akımının nedeni, olasılıkla yukarıda sayılan faktörlerin tümü veya çoğunluğuna ilave olarak, henüz tespit edilmemiş olanların bir bileşiminden ileri gelmektedir.

Villuslarda Ters Kan Akımının Mekanizması. Şekil 62-8'de görüldüğü gibi villusun içine doğru olan arteryel akım ve villusun dışına olan venöz akım birbirlerine ters yönlerdedir ve damarlar birbirleri ile yanyana sıkı bir ilişki içindedir. Bu vasküler düzenlenmeden dolayı kan oksijeninin çoğu villusun en ucuna kan içinde taşınmayıp, doğrudan komşu venülün içine difüze olur. Oksijenin %80'i bu kısa döngü içinde kaldığından, villusun lokal metabolik işlevlerinde kullanılmaz. Villustaki bu tip ters akım mekanizmasının Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, böbrek medullası vaza rektalarındaki ters akımın mekanizması ile aynı olduğu hatırlanacaktır.

Normal şartlar altında arteriyolden venüllere olan bu oksijen şantı villuslar için çok zararlı değildir, ancak şok gibi barsaklarda kan akımının azaldığı hastalık durumlarında villus uçlarındaki oksijen açığı villusun ucu veya tamamında iskemik ölüme neden olacak kadar büyük olabilir ve villus parçalanabilir. Bu nedenle, birçok gastrointestinal hastalıkta villuslar ciddi olarak küntleşir ve gastrointestinal emilim kapasitesinin büyük ölçüde azalmasına neden olur.

Gastrointestinal Kan Akımının Sinirsel Kontrolü

Mide ve *distal kolonun* parasempatiklerinin uyarılması lokal kan akımını artırır, aynı zamanda da bezlerin salgısında artma olur. Artmış kan akımı olasılıkla artmış bez aktivitesine bağlıdır ve sinirsel uyarılmanın doğrudan bir etkisi değildir.

Bunun tersine, sempatik uyarılma güçlü bir vazokonstriksiyonla azalan kan akımı ile beraber tüm gastrointestinal kanalda doğrudan etkilidir. Bu vazokonstriksiyondan birkaç dakika sonra "otoregülatuvar kaçış" denilen bir mekanizma ile kan akımı hemen hemen normal düzeylere döner. Bu durum, lokal metabolik vazodilatatör bir mekanizmadır ve sempatik vazokonstriksiyonun yarattığı iskemi ile ortaya çıkar. Böylece arteriyoller tekrar genişler ve bu sayede gastrointestinal bezlere ve kaslara besleyici kan akımının geri dönmesi sağlanır.

Vücudun Diğer Bölümlerine Fazla Kan Akımı Gerektiğinde Gastrointestinal Kan Akımının Azaltılmasının Önemi. Barsaklardaki sempatik vazokonstriksiyonun temel önemi, ağır egzersizler sırasında iskelet kası ve kalp için fazla akım gerektiğinde, gastrointestinal ve diğer splenik kan akımını kısa süre için kesmesidir. Aynı zamanda kan akımının azalması nedeniyle hayati dokuların (özellikle kalp ve beyin) hücresel ölüm tehlikesine girdiği dolaşım şokunda, sempatik uyarılma 1 saate kadar splenik kan akımını tamamen kesebilir.

Sempatik uyarılma aynı zamanda *intestinal* ve *mezenterik venlerde* güçlü bir vazokonstriksiyona neden olur. Venlerin hacmi azaltılır ve böylece büyük miktarda kanın dolaşımın diğer bölgelerine yer değiştirmesi sağlanır. Hemorajik şok ve kan hacminin düştüğü diğer durumlarda bu mekanizma ile genel dolaşıma 200-400 ml ek kan desteği sağlanmış olur.

Kaynaklar

Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. News Physiol Sci 19:27,2004.

Daniel EE: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal:from bench to bedside.III.Interactio of interstitial cells of Cajal with neuromediators: an interim assessment. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 281:G1329,2001.

Furness JB, Jones C, Nurgali K, Clerc N: Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. Prog Neurobiol 72:143,2004.

Hansen MB:The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. Pharmacol Toxicol 92:249-57,2003.

Hobson AR,Aziz Q: Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. News Physiol Sci 18:109,2003.

Hocker M: Molecular mechanisms of gastrin-dependent gene regulation.Ann N Y Acad Sci 1014:97,2004.

Huizinga JD: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. II. Gastric motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 281:G1129,2001.

Inui A,Asakawa A,Bowers CY,et al: Ghrelin,appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. FASEB J 18:439,2004.

Johnson LR: Gastrointestinal Physiology, 6th ed. St. Louis: Mosby,2001.

Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches. News Physiol Sci 16:138,2001.

Moran TH, Kinzig KP: Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286:G183,2004.

Powley TL,Phillips RJ:Musings on the wanderer:what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract.Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283:G1217, 2002.

Rehfeld JF: The new biology of gastrointestinal hormones. Physiol Rev 78:1087,1998.

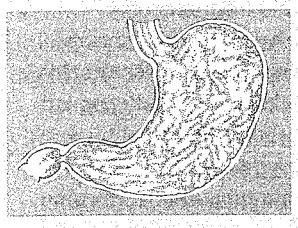
Sanders KM, Ordog T, Ward SM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside.IV.Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 282:G747,2002.

Smith GP:Satiation: From Gut to Brain.New York:Oxford University Press,1998.

Thomas RP, Hellmich MR, Townsend CM Jr, Evers BM:Role of gastrointestinal hormones in the proliferation of normal and neoplastic tissues. Endocr Rev 24:571, 2003.

Woods SC: Gastrointestinal satiety signals I.An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286:G7,2004.

Besinlerin Sindirim Kanalında Taşınması ve Karıştırılması



Besinlerin sindirim kanalında optimal düzeyde işlenebilmesi için gastroientestinal kanalın her bölümünde yeterli sürede kalması ve aynı zamanda uygun şekilde karıştırılması gerekmektedir. Her işlem aşamasında karıştırma ve ilerletme gereksinimi farklı olduğundan her basamağın zamanlaması çok sayıda hormonal ve otonom sinir gerebildirim mekanizmalarıyla kontrol edilir, böylece işlemler ne çok hızlı ne de çok yavaş, en uygun hızda yürütülür.

Bu bölümün amacı, bu hareketleri ve özellikle bunları kontrol eden otomatik mekanizmaları tartışmaktır.

Besin Alımı

Kişinin alacağı besin miktarı temelde *açlık* diye adlandırılan, besine duyulan iç istek tarafından düzenlenir. Kişinin tercihen aradığı besin tipi ise *iştah* tarafından belirlenir. Bu mekanizmalar vücut için uygun besini sağlayan çok önemli otomatik düzenleyici sistemler olup, beslenme ile ilgili Bölüm 71'de geniş olarak tartışılmıştır. Bu bölümde sadece besin alımının mekanik yönleri özellikle *çiğneme* ve *yutma* ele alınmıştır.

Mastikasyon (Çiğneme)

Dişler çiğneme işlevi için çok uygun olarak düzenlenmiştir. Ön dişler (kesiciler) kuvvetli bir kesme hareketi, arka dişler (molarlar) ise öğütücü işlem yaparlar. Tüm çene kasları birlikte kasıldıkları anda, alt ve üst çenedeki kesicilerin 25 kg'lık, molarların ise 90 kg'lık bir kuvvetle birbiri üzerinde kapanmalarını sağlayabilirler.

Çiğneme kaslarının çoğu, beşinci kranyal sinirin motor dalı tarafından inerve edilmekte ve çiğneme işlevi de beyin sapındaki çekirdekler tarafından kontrol edilmektedir. Tat alma ile ilgili beyin sapı merkezlerinin yakınındaki retiküler formasyonun uyarılması devamlı ve ritmik çiğneme hareketlerine neden olur. Ayrıca hipotalamus, amigdala ve hatta serebral korteksteki tat ve koku ile ilgili duysal alanlara yakın bölgelerin uyarılması da çiğnemeye yol açabilir.

Çiğneme işleminin çoğu *çiğneme refleksi* ile ortaya çıkar. Refleks aşağıdaki gibi açıklanabilir. Ağızda besin lokması (bolus) bulunması, ilk olarak çiğneme kaslarında refleks baskılama yaratarak alt çenenin düşmesine neden olur. Bu düşme çene kaslarında *geritepme* şeklinde bir kasılmaya yol açacak olan gerilme refleksini başlatır. Çene otomatik olarak yükselerek dişlerin birbiri üzerine kapanmasına neden olur ve aynı zamanda lokmayı tekrar ağız mukozasına karşı bastırarak, bir kere daha, çenenin düşmesine neden olan çene kaslarının baskılanmasına yol açar. Bunu yeni bir geritepme olayı izler. İşlem böylece tekrarlanır.

Çiğneme bütün besinler için önemli olmakla beraber özellikle meyvalar ve kabuklu sebzeler için çok daha önemlidir. Çünkü bunların besin değeri olan bölümlerinin etrafı sindirilemeyen selüloz zarlarla çevrilidir. Besleyici bölümün açığa çıkması ve kullanılabilmesi için bu zarların parçalanması gerekmektedir. Aynı zamanda çiğneme, besinlerin sindirilmesine aşağıda belirtilen nedenden dolayı da yardımcı olmaktadır. *Sindirim enzimleri sadece besin parçacıklarının yüzeyine* etki ettikleri için, sindirim hızı büyük ölçüde intestinal sal-

gıların etkilediği besinin toplam yüzey alanına bağımlıdır. Ayrıca besinin çok küçük parçacıklara ayrılması ve öğütülmesi gastrointestinal kanalın mukozasını zedelenmekten korur ve besinin mideden ince barsağa, oradan da kanalın diğer bölümlerine geçmesini kolaylaştırır.

Yutma (Deglutasyon)

Yutma karışık bir mekanizmadır çünkü yutak (farinks) yutma kadar solunumu da sağlar. Yutma işlemi esnasında sadece birkaç saniye için farinks besinin geçtiği bir yol görevi yapar. Yutma nedeniyle solunumun durması özellikle önemlidir.

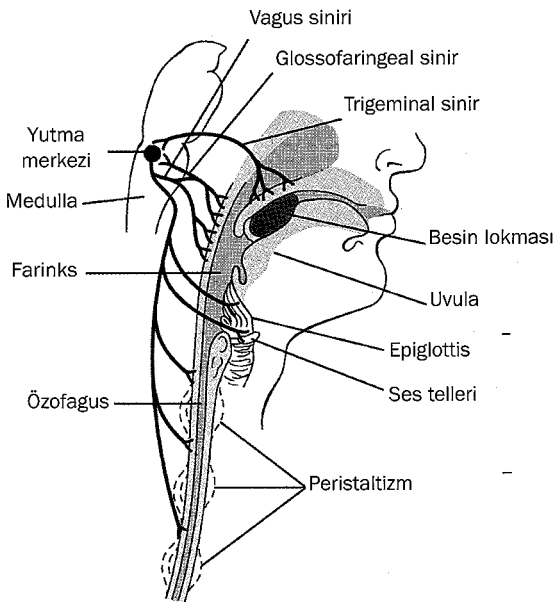
Yutma genel olarak şu evrelere ayrılır: (1) *istemli evre*, yutma işlemini başlatır; (2) *Farinks evresi*, istemsiz olarak gelişir ve besinin farinksten özofagusa geçişini sağlar; (3) *Özofagus evresi*, bu da istemsiz bir fazdır. Farinksten gelen besinin mideye taşınmasını gerçekleştirir.

Yutmanın İstemli Evresi. Şekil 63-1'de gösterildiği gibi, besin yutulmaya hazır olduğu zaman, dilin "istemli" olarak damak üzerinde yukarıya ve geriye doğru yaptığı basınçla dille damak arasında sıkıştırılır ve geriye doğru farinkse yuvarlanır. Bundan sonra yutma tamamen -ya da hemen hemen tamamen- otomatik hale gelmiştir ve genellikle durdurulamaz.

Yutmanın Farinks Evresi. Besin bolusu ağzın gerisine ve farinkse itildiği zaman farinks girişinin etrafındaki, özellikle tonsillaların pilileri üzerinde bulunan *epitelin yutma reseptör alanlarını* uyarır. Buradan başlayan uyarılar beyin sapına geçerek aşağıda belirtildiği gibi, farinks kaslarında birbirini izleyen bir dizi otomatik kas kasılmasının başlamasına yol açarlar.

1. Yumuşak damak burun deliklerinin arka ucunu kapatmak üzere yukarı çekilir ve böylece besinin burun boşluklarına kaçması önlenmiş olur.
2. Farinksin her iki yanında yer alan palatofaringeal kıvrımlar birbirleri ile karşı karşıya gelecek şekilde içe doğru çekilirler. Bu şekilde farinks kıvrımları besinin arka farinkse geçebileceği sagital bir yarık oluştururlar. Bu yarık seçici davranarak yeterli derecede çiğnenmiş besinin rahatlıkla geçmesine izin verirken, büyük maddelerin geçişini engeller. Yutmanın bu evresi 1 saniyeden daha az sürede tamamlandığı için, herhangi büyük bir maddenin farinksten özofagusa geçişi büyük ölçüde önlenmiş olur.
3. Larinksin ses telleri kuvvetlice birbirine yaklaştırılır ve boyun kasları aracılığıyla larinks yukarı ve öne doğru çekilir. Bu olaya epiglottisin yukarı hareketini engelleyen ligamentler de eşlik eder ve epiglottisin geriye doğru sarkarak larinksin açıklığını kapatmasına neden olur. Her iki etki besinin trakeaya geçmesini engeller. En önemlisi ses tellerinin birbirine çok sıkı yaklaşmasıdır. Epiglottis besinin ses tellerine kadar gelmesini engellemeye çalışır. Ses tellerinin ya da bunların birbirine yaklaşmasını sağlayan kasların harabiyeti boğulmaya neden olabilir. .
4. Larinksin yukarıya doğru hareketi özofagusun başlangıç kısmını da yukarı çeker ve genişletir. Aynı zamanda özofagus kas çeperinin 3-4 santimetrelik üst kısmı gevşer. *Üst özofagus sfinkteri ya da faringoözofagial sfinkter* de denilen bu bölümün gevşemesiyle besin arka farinksten üst özofagusa kolayca ve serbestçe geçer. Bu sfinkter yutma aralarında kuvvetle kasılı kalarak solunum sırasında havanın özofagusa gitmesini engeller. Larinksin yukarı doğru hareketi aynı zamanda epiglottisi de besinin geçiş yolundan kaldırır ve böylece besin genelikle epiglottisin üzerinden değil yanlarından geçer. Bu da besinin trakeaya girmesine karşı diğer bir koruyucu faktör oluşturur.
5. Larinksin yükseldiği ve faringoözofagial sfinkterin gevşediği sırada, bununla eşzamanlı olarak yutağın kas duvarı tümüyle kasılır. Yutağın üst bölümünden başlayan ve aşağıya doğru yayılan hızlı bir peristaltik dalga orta ve alt yutak bölgelerine ve daha sonra özofagusa geçer. Bu da besinin özgofagusta ilerlemesini sağlar.

Yutmanın farinks evresinin mekaniğini özetlersek: Trakea kapanır, özofagus açılır, farinksten kaynaklanan hızlı bir peristaltik dalga, lokmayı üst özofagusa geçmeye zorlar ve bu işlerin tümü 2 saniyeden daha kısa sürede gerçekleşir.



ŞEKİL 63-1

Yutma mekanizması

Yutmanın Farinks Evresinin Sinirsel Kontrolü. Yutmanın farinks evresinin başlaması için ağzın arka bölümü ve farinksin dokunma uyarılarına karşı en duyarlı alanları, faringiyal açıklığın etrafında bir halka şeklinde uzanır. En fazla duyarlığı ise tonsilla pilileri içinde bulunanlar gösterir. Bu alanlardan kaynaklanan uyarılar, trigeminus ve glossofaringeus sinirlerinin duysal bölümleriyle, medulla oblongatada ağızdan gelen tüm duysal uyarıları alan *traktus solitarius*'a veya onunla ilişkili bir alana taşınırlar.

Bundan sonra yutma işleminin ardışık evreleri beyin sapında sırasıyla medullanın retiküler formasyonu ve ponsun alt bölgelerine dağılmış olan nöron alanları tarafından otomatik olarak kontrol edilir. Yutma refleksinin seyri bir yutmadan diğerine hep aynıdır ve tüm döngü süresi de bir yutmadan ötekine hep sabit kalır. Medulla ve ponsun alt bölümünde bulunan ve yutmayı kontrol eden alanların hepsi birden *deglutasyon* ya da *yutma merkezi* olarak adlandırılır.

Yutma merkezinden farinks ve üst özofagusa giderek yutmaya neden olan uyarılar, 5., 9., 10. ve 12. kranyal sinirler ve hatta birkaç superiyor servikal sinirle taşınırlar.

Özet olarak, yutmanın farinks evresi temelde refleks bir olaydır. Merkezi sinir sisteminin üst bölgelerinden yutma merkezine doğrudan bir uyarı gelmedikçe başlamaz. Yani, yutma hemen daima besinin istemli olarak ağzın gerisine itilmesi sonucu uyarılan duysal reseptörlerin yutma refleksini başlatmasıyla ortaya çıkar.

Yutmanın Farinks Evresinin Solunuma Etkisi. Yutmanın farinks evresinin tümü 2 saniyeden daha kısa bir sürede gerçekleşir. Dolayısıyla normal solunum döngüsünün sadece kısa bir döneminde solunum durur. Yutma merkezi bu sırada özellikle medullanın solunum merkezini baskılar ve yutmanın gerçekleşmesine izin vermek için solunum döngüsü herhangi bir noktasında durdurulur. Kişi konuşurken bile olsa, yutma çok zor farkedilebilecek kadar kısa bir süre için solunumu durdurur.

Yutmanın Özofagus Evresi. Özofagusun temel işlevi besini yutaktan mideye iletmektir ve özofagusun hareketleri özellikle bu işlev için organize olmuştur.

Özofagusta normal olarak iki tip peristaltik hareket görülür: Bunlar, *primer peristaltizm* ve *sekonder peristalitzm*'dir. Primer peristaltizm basitçe yutmanın farinks evresi sırasında farinkste başlayan ve özofagusa yayılan peristaltik dalganın devamıdır. Bu dalga farinksten mideye kadar tüm yolu 8-10 saniye içinde geçer. Dik pozisyonda ayakta duran bir kişide, yutulan besin özofagusun alt ucuna peristaltik dalgadan daha hızlı, yaklaşık 5-8 saniyede ulaşır, çünkü bu durumda yer çekimi de besini aşağıya çekmek için ek bir kuvvet uygulamaktadır. Eğer primer peristaltik dalga özofagusa giren besinin tümünü mideye gönderemezse, özofagusta kalan besinin özofagus duvarını germesi sonucu *sekonder peristaltik dalgalar* gelişir ve besinin hepsi mideye boşalıncaya kadar bu dalgalar devam eder. Sekonder dalgalar kısmen özofagusun miyenterik sinir sistemi içindeki iç sinirsel devreler, kısmen de *vagusun aferent lifleri* ile özofagustan medullaya, oradan da *glossofaringeal* ve *vagal eferent lifler* ile tekrar özofagusa iletilen refleksler aracılığıyla başlatılır.

Farinks ve özofagusun üçte birlik üst bölümünün kas yapısı *çizgili kas* tipindedir. Bu nedenle, bu bölgelerde oluşan peristaltik dalgalar sadece glossofaringeus ve vagus sinirleri içindeki somatik sinir uyarıları tarafından kontrol edilir. Özofagusun üçte iki alt bölümünün kas yapısı düz kas niteliğindedir. Ancak özofagusun bu bölgesi de miyenterik sinir sistemi ile olan bağlantıları dolayısıyla vagus sinirleri tarafından kontrol edilir. Özofagusa giden vagus sinirleri kesildiği zaman özofagusun miyenterik ağı birkaç gün içinde yeteri kadar duyarlı hale gelerek, vagus refleksinin desteği olmadan da kuvvetli sekonder peristaltik dalgalara neden olabilirler. Böylece beyin sapındaki yutma refleksinin paralizisinden sonra özofagusa tüple veya diğer yollarla verilen besin, buradan kolaylıkla mideye geçer.

Midenin Karşılayıcı Gevşemesi. Özofagus peristaltik dalgası mideye ulaştığında, miyenterik baskılayıcı nöronlarla taşınan bir gevşeme dalgası peristaltizme baskın çıkar. Daha sonra, bu dalga özofagusun alt ucuna ulaştığında midenin tamamı ve hatta daha az oranda duodenum gevşer ve böylece yutma işlemi sırasında özofagusun aşağısına itilen besini almak üzere hazır hale gelirler.

Alt Özofagus Sfinkterinin (Gastroözofagiyal Sfinkter) İşlevi. Özofagusun alt ucunun mide ile birleştiği noktanın yaklaşık 3 santimetre kadar üstünde yer alan özofagus sirküler kası, *alt özofagus* ya da *gastroözofagiyal sfinkter* olarak görev yapar. Bu büzücü kas, normalde yaklaşık 30 mm Hg'lık bir lümen içi basınçla tonik olarak kasılı durumda bulunur. Buna karşılık özofagusun üst ve alt sfinkterleri arasındaki orta kısmı normalde gevşek durumdadır. Peristaltik yutma dalgası özofagusun alt kısmına geçtiği zaman, "karşılayıcı gevşemesi" peristaltik dalgadan önce alt özofagus sfinkterlerini gevşetir ve yutulan besinin kolayca mideye geçmesine izin verir. Seyrek olarak sfinkter yeterince gevşeyemez ve bunun sonucunda Bölüm 60'da tartışılan *akalazya* adı verilen durum meydana gelir.

Mide içeriği yüksek oranda asittir ve birçok proteolitik enzim içermektedir. Özofagus mukozası, özofagusun sekizde birlik alt kısmı hariç, mide salgılarının sindirici etkisine karşı uzun süre direnç gösteremez. Alt özofagus sfinkterinin tonik kasılması, anormal durumlar dışında, mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasının (reflü) önlenmesine yardım eder.

Özofagus Alt Ucunun Kapak Gibi Kapanması Reflünün Önlenmesinde Ek Rol Oynar. Reflüyü önleyen bir diğer etken de, özofagusun mideye ulaşmadan önce diyaframın hemen altında bulunan kısa bölümde oluşturduğu kapak benzeri bir mekanizmadır. Karın içi basıncının artması özofagusu bu noktada içeri doğru çöktürür, aynı anda mide içi basıncı da yükseltir. Özofagusun alt bölümünün bu kapak benzeri kapanışı, yüksek karın basıncının mide içeriğini özofagusa geçmeye zorlamasını önler. Aksi takdirde, her yürüdüğümüzde, öksürdüğümüzde ya da derin nefes aldığımızda mide asidi özofagusa geçerdi.

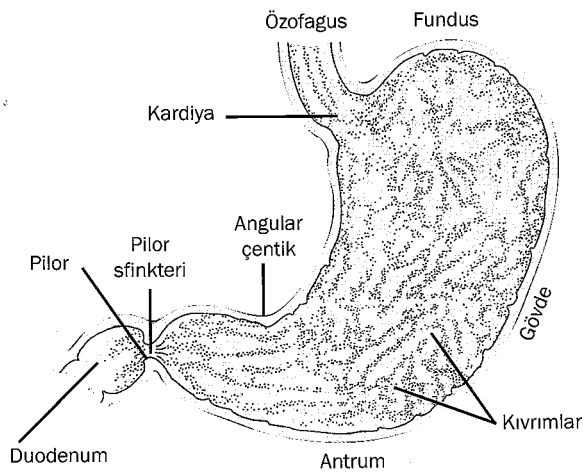
Midenin Motor İşlevleri

Midenin motor işlevleri üç grupta toplanabilir. Bunlar, (1) Çok miktarda besinin duodenumda işlenebilecek duruma gelinceye kadar depo edilmesi, (2) bu besinlerin *kimus* adı verilen yarı sıvı hale gelinceye kadar mide salgılarıyla karıştırılması ve (3) ince barsaklarda sindirim ve emilim için yeterli süreyi sağlamak amacıyla besinlerin yavaş bir şekilde mideden ince barsağa boşaltılmasıdır.

Şekil 63-2 midenin temel anatomik yapısını göstermektedir. Mide, anatomik olarak iki büyük bölüme ayrılabilir: (1) *gövde* ve (2) *antrum*. Fizyolojik olarak daha uygun şekilde ikiye ayrılması da: (1) "orad" (ağza yakın) bölüm, gövdenin yaklaşık ilk üçte ikilik kısmı ve (2) "kaudad" (kuyruğa yakın) bölüm, midenin kalan kısmı ve antrum şeklindedir.

Midenin Depo İşlevi

Besin mideye girdiğinde, yeni gelen besin özofagiyal açıklığa, ondan önce gelen besin mide duvarına yakın olacak şekilde, midenin ağza yakın bölümünde içiçe halkalar oluşturur. Normal olarak besin mideye girdiği zaman mideden beyin sapına giden ve tekrar mideye geri dönen "vagovagal refleks" mide gövdesinin kas çeperindeki gerimi azaltır. Çeper dışarıya doğru esneyerek tamamiyle gevşer ve 1-1,5 litreye varabilen miktarda besini depolayabilir. Bu sınıra ulaşıncaya kadar mide içi basıncı düşük düzeyde kalır.



ŞEKİL 63-2

Midenin fizyolojik anatomisi.

Midede Besinin Karıştırılması ve İlerletilmesi - Midenin Temel Elektriksel Ritmi

Midenin sindirim sıvıları, küçük kurvatur üzerindeki bir hat hariç, mide gövdesinin tamamını kaplayan *mide bezleri* tarafından salgılanır. Bu salgılar midenin mukoza yüzeyindeki depolanmış besinle hemen temasa geçerler. Midede besin bulunduğu sürece, *karıştırıcı dalgalar* olarak da adlandırılan zayıf *peristaltik daraltıcı dalgalar* her 15-20 saniyede bir olmak üzere, mide duvarının orta kısmından başlayarak çeper boyunca antruma doğru ilerlerler. Bu dalgalar barsak duvarı tarafından Bölüm 62'de tartışılan *temel elektriksel ritm* tarafından başlatılır ve mide duvarının içinde kendiliğinden oluşan elektriksel "yavaş dalgalar"dan oluşur. Daraltıcı dalgalar midenin gövdesinden antruma ilerledikçe şiddetlenir. Hatta bir kısmı çok şiddetlenerek, antral içeriği giderek daha yüksek basınç altında pilora ilerlemeye zorlayan güçlü *peristaltik aksiyon potansiyellerle yönlendirilmiş daraltıcı halkaların* oluşmasını sağlar.

Bu daraltıcı halkalar, aynı zamanda mide içeriğini derinlemesine karıştırır. Pilorun açıklığı küçük olduğundan her peristaltik dalga ile ancak birkaç mililitrelik antrum içeriği duodenuma geçmektedir. Ayrıca, her peristaltik dalga pilora ulaştığında, pilorun kendisi de kasılarak daha fazla boşalmayı engeller. Bundan dolayı antrum içeriğinin çoğu peristaltik halkadan midenin gövdesine geri püskürtülür. Dolayısıyla, peristaltik daraltıcı halka hareketi, bu geri püskürtme olayı ile birleşerek midede "retropulsiyon" (geri çekilme) denilen son derece önemli bir karıştırma mekanizması oluşturur.

Kimus. Besinlerin mide salgılarıyla karıştırıldıktan sonra barsağa geçen şekline *kimus* denir. Kimusun sıvılık derecesi besin ile mide salgılarının görece miktarlarına ve oluşan sindirimin derecesine bağlıdır. Kimusun görüntüsü bulanık, yarı sıvı ya da hamur gibidir.

Açlık Kasılmaları. Midede besin bulunduğu zaman oluşan peristaltik kasılmaların yanısıra *açlık kasılmaları* adı verilen bir diğer şiddetli kasılma tipi daha vardır. Açlık kasılmaları sıklıkla, mide birkaç saat ya da daha uzun süre *boş kaldığı* zaman ortaya çıkarlar. Bunlar esasen midenin gövdesindeki ritmik peristaltik kasılmalardır. Çok şiddetlendikleri zaman birbirleriyle birleşerek 2-3 dakika devam eden tetanik kasılmalara sebep olurlar.

Açlık kasılmaları gastrointestinal tonusun yüksek olduğu genç ve sağlıklı kişilerde çok daha güçlüdür. Ayrıca kan şekeri düzeyi düştüğü zaman da bir hayli artar. Midede açlık kasılmaları ortaya çıktığı zaman, kişi çoğu kez mide bölgesinde *açlık krampları* olarak adlandırılan ağrı duyusu hisseder. Açlık krampları çoğunlukla son besin alımının üzerinden 12-24 saat geçtikten sonra başlar; açlık devam ederse 3-4 gün içinde en şiddetli düzeyine ulaşır ve ilerleyen günlerde giderek zayıflar.

Midenin Boşalması

Mide boşalması mide antrumunun şiddetli peristaltik kasılmaları ile sağlanır. Bu sırada, pilorda kimusun geçişine karşı değişik derecelerde oluşan direnç boşalmaya karşı koyar.

Mide Boşalması Sırasında Oluşan Antrumun Şiddetli Peristaltik Kasılmaları - "Pilor Pompası". Midenin ritmik kasılmaları çoğu zaman zayıftır ve temel olarak besinlerin mide salgılarıyla karıştırılmasında görev alırlar. Bununla birlikte, besinlerin midede bulunduğu sürenin yaklaşık yüzde 20'sinde kasılmalar şiddetli hale gelir. Yani, orta mideden başlayan ve midenin alt kısmına yayılan zayıf karıştırıcı dalgaların yerini halka şeklindeki kasılmalar alır. Mide boşaldıkça bu kasılmalar mide gövdesinin daha yukarı kesimlerinden başlayarak gövdenin daha aşağı bölümlerinde depo edilmiş besinleri dereceli olarak ayırır ve bunları antrumdaki kimusa katarlar. Bu güçlü peristaltik dalgalar çoğu kez 50-70 santimetre su basıncı yaratırlar ve bu değer normal karıştırıcı tipteki peristaltik dalgalardan 6 kat daha kuvvetlidir.

Pilorun tonusu normal olduğu zaman, her güçlü peristaltik dalga birkaç mililitre kimusu duodenuma iter. Böylece peristaltik dalgalar "pilor pompası" diye adlandırılan bir pompalama olayı gerçekleştirirler.

Mide Boşalmasının Kontrolünde Pilorun Rolü. Midenin alt ucundaki açıklığı *pilordur*. Burada sirküler kasların kalınlığı mide antrumunun daha önceki bölümlerinden yüzde 50-100 kadar daha fazladır ve hemen her zaman hafif tonik kasılma halindedir. Bundan dolayı pilorun sirküler kasları *pilor sfinkteri* olarak adlandırılır.

Pilor sfinkterinin tonik kasılmasına rağmen, pilor çoğunlukla su ve diğer sıvıların mideden rahatlıkla boşalabilmesine izin verecek kadar açılır. Diğer taraftan, kasılma besin parçacıklarının kimus içine karışıp hemen hemen sıvı hale gelinceye kadar geçişini engeller. Kısaca tartışıldığı üzere, pilor kasılmasının derecesi mide ve duodenumun her ikisinden gelen sinirsel ve humoral refleks sinyallerinin etkisi altında artırılabilir veya azaltılabilir.

Mide Boşalmasının Düzenlenmesi

Mide boşalmasının hızı mide ve duodenumdan gelen sinyaller tarafından düzenlenir. Sinyallerin büyük kısmı duodenumdan kaynaklanır ve kimusun duodenuma boşalma hızının ince barsaktaki sindirim ve emilim hızından büyük olmamasını kontrol ederler.

Boşalmayı Hızlandıran Mideye Ait Faktörler

Midedeki Besin Hacminin Boşalma Hızına Etkisi. Midede besin miktarının artması midenin boşalma hızını artırır. Bu hızlı boşalma tahmin edilen nedenlerden dolayı olmaz. Artan boşalmanın nedeni mide içindeki besinin depo basıncının artışı değildir, çünkü normal sınırlar içinde hacimdeki artış basıncı bu derecede artırmaz. Halbuki, mide duvarının gerilmesi çeperde bulunan ve temelde pilor pompasının aktivitesini büyük ölçüde uyaran yerel miyenterik refleksleri ortaya çıkarır ve aynı zamanda piloru hafifçe baskılar.

Gastrin Hormonunun Mide Boşalmasına Etkisi. Bölüm 64'de göreceğimiz gibi mide gerilmesi ve mide içinde bazı tipte besinlerin (özellikle et sindirim ürünlerinin) bulunması antrum mukozasından *gastrin* diye adlandırılan bir hormonun salgılanmasına neden olur. Bu hormon mide bezlerinden yüksek oranda asidik mide sıvısının salgılanmasına neden olan güçlü etkilere sahiptir. Gastrin midenin motor işlevlerini de bir miktar uyarır. En önemlisi, pilor pompasının aktivitesini artırma etkisidir. Dolayısıyla gastrin olasılıkla mide boşalmasını uyarmaktadır.

Boşalmayı Baskılayan Güçlü Duodenum Faktörleri

Doudenumdan Kaynaklanan Enterogastrik Sinir Reflekslerinin İnhibitör Etkisi. Besin duodenuma girdiği zaman duodenum çeperinden kaynaklanan birçok sinir refleksleri geriye mideye iletilirler ve duodenumdaki kimus hacmi çok fazla olduğunda mide boşalmasını yavaşlatır ya da tamamen durdururlar. Bu refleksler üç yol izlerler: (1) Barsak duvarı içindeki enterik sinir sistemi üzerinden doğrudan duodenumdan mideye, (2) ekstrensek sinirler üzerinden prevertebral sempatik gangliyonlara gider ve sonra baskılayıcı sempatik sinir lifleri üzerinden geriye mideye dönerler ve (3) muhtemelen küçük bir bölümü vagus sinirleri üzerinden beyin sapına ula-

şır ve burada vagusla mideye taşınan normal uyarıcı sinyalleri baskılarlar. Bütün bu paralel refleksler mide boşalması üzerine iki şekilde etki eder: Birincisi, antral itici kasılmayı kuvvetle baskılarlar; ikincisi, pilor sfinkterinin tonusunu hafifçe artırırlar.

Duodenumda sürekli olarak kontrol edilen ve enterogastrik refleksleri uyarabilen faktörler şunlardır:

1. Duodenumun gerilme derecesi
2. Duodenal mukozanın herhangi bir yerinde iritasyon bulunması
3. Duodenal kimusun asitlik derecesi
4. Kimusun ozmolarite derecesi
5. Kimusta bazı yıkım ürünlerinin özellikle proteinlerin ve belki az miktarda yağ ürünlerinin bulunması

Enterogastrik refleksler özellikle duodenumdaki kimus içinde bulunan iritan maddelere ve aside duyarlıdırlar ve 30 saniye gibi kısa bir süre içinde kuvvetle aktif hale gelirler. Örneğin, duodenumdaki kimusun pH'sı 3,5-4'ün altına düştüğünde, duodenum kimusu, pankreas salgıları ve diğer salgılarla nötralize edilinceye kadar refleksler asit mide içeriğinin doudenuma geçmesini durdurur.

Protein sindiriminin yıkım ürünleri de bu reflekse yol açarak midenin boşalmasını yavaşlatırlar. Böylece ince barsağın üst bölümünde yeterli bir protein sindirimi için gerekli zamanı sağlarlar.

Son olarak, hipotonik ya da hipertonik sıvılar (özellikle hipertonik olanlar) baskılayıcı refleksler başlatırlar. Bu şekilde izotonik olmayan sıvıların ince barsağa hızlı akması engellenir, barsak içeriğinin emilimi sırasında hücredışı sıvı elektrolit konsantrasyonlarında meydana gelebilecek olan ani değişiklikler önlenir.

Mide Boşalmasını Baskılayan Duodenum Kaynaklı Hormonal Geribildirim-Yağların ve Kolesistokinin Hormonunun Rolü. Mide boşalmasını sadece duodenumdan mideye giden sinirsel refleksler değil, barsağın üst kısmından serbestlenen hormonlar da baskılar. Hormonların yapımını sağlayan uyarının temeli duodenuma yağların girişidir. Diğer besin tipleri de hormonları daha düşük düzeyde de olsa artırabilir.

Duodenuma giren yağlar, epitel hücrelerinin üzerindeki "reseptörlere" bağlanarak ya da diğer bazı yollarla duodenum ve jejunum epitelinden birçok farklı hormonun salgılanmasına neden olurlar. Hormonlar kan yoluyla mideye taşınırlar ve midede pilor pompasının aktivitesini baskılarlar, aynı zamanda pilor sfinkterinin kasılma gücünü de hafifçe artırırlar. Bu etkiler önemlidir, çünkü yağlar diğer maddelerin çoğundan daha yavaş sindirilirler.

Midenin hormonal geribildirimle baskılanmasına hangi hormonun neden olduğu kesin olarak açık değildir. En etkili olanı, kimustaki yağlı maddelere yanıt olarak jejunum mukozasından serbestlenen *kolesistokinin* (CCK) gibi görünmektedir. Bu hormon gastrinin neden olduğu mide motilitesindeki artışı engellemek için bir yarışmacı baskılayıcı gibi hareket eder.

Mide boşalmasının diğer olası baskılayıcı hormonları *sekretin* ve *gastrik inhibitör peptit (GIP)*'tir. Sekretin, başlıca mideden salgılanıp pilordan duodenuma geçen mide asidine yanıt olarak duodenum mukozasından salgılanır. Bu hormon gastrointestinal motilitenin azalmasında yaygın fakat zayıf bir etkiye sahiptir.

GIP kimustaki yağlara ve daha az ölçüde de karbonhidratlara yanıt olarak ince barsağın üst kesiminden salgılanır. GIP'in bazı koşullarda mide hareketlerini baskıladığı bilinmekle beraber, fizyolojik konsantrasyonlardaki başlıca etkisi, olasılıkla pankreastan insülin salgısını uyarmaktır.

Bu hormonlar kitapta çeşitli yerlerde, özellikle Bölüm 64'de, safra kesesinin boşalması ve pankreas salgısının kontrolü ile ilgili olarak daha geniş tartışılmıştır.

Özet olarak, fazla miktarda özellikle asitli ya da yağlı kimusun, mideden duodenuma girmesiyle ortaya çıkan çeşitli hormonların midenin boşalmasını baskıladıkları bilinmektedir. Muhtemelen CCK bunların en önemlisidir.

Mide Boşalması Kontrolünün Özeti

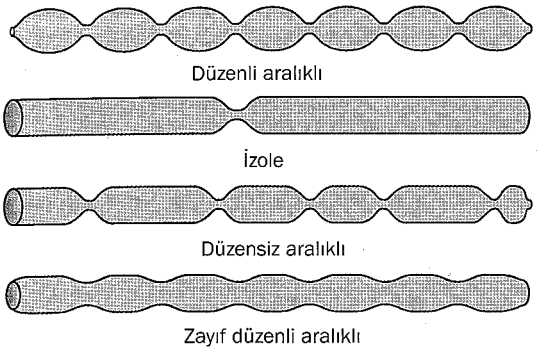
Midenin boşalması, bir dereceye kadar midenin dolma derecesi ve gastrinin antrum peristaltizmini uyarıcı etkisiyle kontrol edilir. Bununla beraber, mide boşalmasının daha önemli olan kontrolü duodenumdan kaynaklanan hem enterogastrik sinir sistemi geribildirim reflekslerini ve hem de hormonal geribildirimi kapsayan sinyallere dayanır. Bu iki baskılayıcı mekanizma (1) ince barsak içinde fazla kimus bulunduğu veya (2) kimusun çok asitli olduğu, çok fazla işlenmemiş protein ya da yağ içerdiği, hipotonik, hipertonik veya iritan olduğu zaman birlikte çalışarak boşalmayı yavaşlatırlar. Bu yolla mide boşalmasının hızı ince barsağın işleme tabi tutabileceği kimus miktarına göre sınırlandırılmış olur.

İnce Barsak Hareketleri

Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi, ince barsak hareketleri de *karıştırıcı* ve *ilerletici kasılmalar* olarak ikiye ayrılabilir. Ancak, bu ayırım büyük ölçüde yapaydır. Çünkü, temelde ince barsağın bütün hareketleri en azından bir dereceye kadar hem karıştırma hem de kimusu ilerletme işlemi yaparlar. Bu işlemlerin genel sınıflaması aşağıda verilmiştir.

Karıştırıcı Kasılmalar (Bölümlenme Kasılmaları)

İnce barsağın bir bölümü kimusun etkisiyle genişlediği zaman, barsak duvarının gerimi barsak boyunca belirli aralıklarla yerleşmiş, daraltıcı kasılmalar yaratır. Bu kasılmalar, Şekil 63-3'de gösterildiği gibi ince barsağın "bölümlenmesi"ne (segmentasyonu) neden olur. İnce



ŞEKİL 63-3

İnce barsağın bölümlenme hareketleri

barsağın bölümlere ayrılması barsağa bir sosis zinciri görünümü verir. Bölümlenme kasılmalarının bir dizisi gevşediğinde yeni bir dizi başlar, ancak bu kez kasılmalar ağırlıklı olarak önceki kasılmalar arasında yeni noktalarda oluşur. Bu bölümlenme kasılmaları kimusu genellikle dakikada 2 ya da 3 defa "parçalara böler" ve bu yolla katı besin partiküllerinin ince barsağın salgılarıyla ileri derecede karışması sağlanır.

İnce barsaktaki bölümlenme kasılmalarının en yüksek frekansı barsak duvarı içindeki, Bölüm 62'de temel elektriksel ritm olarak açıklanan, *yavaş dalgaların frekansı* tarafından belirlenir. Çünkü bu frekans duodenum ve proksimal jejunumda dakikada yaklaşık 12 olduğunda, bu alanlardaki bölümlenme kasılmalarının frekansı da dakikada yaklaşık 12'dir. Ancak bu durum sadece aşırı uyarılma durumlarında oluşur. Terminal ileumda ise en yüksek frekans genellikle dakikada 8-9 kasılmasıdır.

Enterik sinir sisteminin uyarıcı aktivitesi atropinle durdurulduğunda, bölümlenme kasılmaları çok zayıflar. Bundan dolayı, bölümlenme kasılmaları düz kaslardaki yavaş dalgalarla kontrol edilseler bile, arka planda enterik sinir sistemi, özellikle miyenterik ağ tarafından uyarılmazlarsa etkili olamazlar.

İlerletici Hareketler

İnce Barsaklarda Peristaltizm. Kimus ince barsak boyunca *peristaltik dalgalar* tarafından ilerletilir. Bu dalgalar ince barsağın her bölümünde oluşabilir ve bunlar barsağın üst ucunda daha hızlı, alt ucunda ise daha yavaş olmak üzere anal yönde 0,5-2,0 cm/sn'lik bir hızla hareket ederler. Bu dalgalar normalde çok zayıftırlar ve çoğunlukla 3-5 cm, nadir olarak 10 cm'den biraz fazla ilerledikten sonra sönerler. Bu nedenle, kimusun hareketi de çok yavaş olur. İnce barsak boyunca kimusun net hareket ortalaması sadece 1 cm/dk'dır. Bu da kimusun pilordan ileoçekal kapakçığa varması için 3-5 saatlik süreye gereksinim olduğu anlamına gelmektedir.

Sinirsel ve Hormonal Sinyallerle Peristaltizmin Kontrolü. İnce barsağın peristaltik aktivitesi yemekten sonra büyük ölçüde artar. Bu kısmen kimusun duodenuma girmesiyle başlamakla birlikte, aynı zamanda midenin gerilmesi ile tetiklenen ve mideden ince barsak duvarı boyunca, miyenterik pleksus üzerinden aşağıya iletilen *gastroenterik refleksten* kaynaklanır.

İnce barsağın peristaltizmine etki eden sinirsel uyarılara ek olarak, birçok hormonal faktör de peristaltizmi etkiler. Bu hormonlar arasında *gastrin*, *CCK*, *insülin* ve *serotonin* bulunmaktadır. Bunların hepsi intestinal motiliteyi artırırlar ve sindirimin çeşitli aşamalarında salgılanırlar. Diğer taraftan, *sekretin* ve *glukagon* ince barsak motilitesini baskılar. Motilitenin kontrolünde bu hormonal faktörlerin herbirinin önemi tartışmaya açıktır.

İnce barsaktaki peristaltik dalgaların işlevi sadece kimusun ileoçekal kapakçığa doğru ilerlemesini sağlamak değil, aynı zamanda kimusu barsak mukozası boyunca yaymaktır. Kimus mideden barsağa geçtiği ve barsağın proksimal bölümünde gerilmeye neden olduğu zaman ortaya çıkan peristaltik dalgalar, kimusu barsak boyunca hemen yaymaya başlarlar. Duodenuma ilave kimusun girmesi de bu işlemin şiddetini artırır. İleoçekal kapakçığa ulaşıldığında kimus bazen kişi yeni bir yemek yiyinceye kadar saatlerce bekletilir. Bu durumda *gastroileal* refleks ileum içinde peristaltizmi şiddetlendirir ve arta kalan kimusu ileoçekal kapakçık yoluyla çekuma iter.

Bölümlenme Hareketlerinin İlerletici Etkisi. Bölümlenme hareketleri sadece birkaç saniye içinde son buldukları halde, sıklıkla anal yönde yol aldıkları için besinlerin ince barsakta aşağıya doğru ilerlemesine yardım ederler. Bu nedenle bölümlenme ve peristaltik hareketler arasındaki fark, bunları iki ayrı sınıfa ayırmayı gerektirecek kadar büyük değildir.

Hızlı Peristaltizm. İnce barsaktaki peristaltizm normalde çok zayıf olmasına rağmen, enfeksiyona bağlı ağır ishal vakalarında olduğu gibi barsak mukozasının yoğun iritasyonu, *peristaltik telaş* da denilen çok güçlü ve hızlı peristaltizme sebep olur. Bu olay kısmen otonom sinir sisteminin gangliyonlarına ve beyin sapına, buradan da yeniden barsağa dönen ekstrensek sinir refleksleri, kısmen de artan miyenterik reflekslerin doğrudan etkisiyle ortaya çıkar. Güçlü peristaltik kasılmalar daha sonra dakikalar içinde ince barsakta uzun bir yol katederek, ince barsak içeriğini sürükleyip kolona boşaltırlar ve böylece ince barsağı irite edici kimus ya da aşırı gerimden kurtarırlar.

Muskularis Mukoza ve Villus Kas Lifleri Tarafından Oluşturulan Hareketler. *Muskularis mukoza*, ince barsak mukozası içinde kısa ya da uzun kıvrımların oluşmasına aynı za-

manda bu kıvrımların mukozanın yeni bölgelerine ilerleyici tarzda hareketine de neden olabilir. Ayrıca, bu kastan çıkan liflerin herbiri intestinal villusların içine uzanarak onların aralıklı kasılmalarına yol açar. Mukoza kıvrımları kimusun temas ettiği yüzey alanını artırarak, emilim hızını yükseltirler. Villusların kasılmaları-kısalmaları, uzamaları ve yeniden kısalmaları- "sağma" hareketi yapar. Böylece, lenf, merkezi lakteal kanallardan lenfatik sisteme serbestçe akar. Her iki tip kasılma da aynı zamanda villusların çevresindeki sıvıyı karıştırarak emilim için sürekli yeni sıvı alanları oluşturur.

Bu mukoza ve villus hareketleri ince barsaktaki kimusa yanıt olarak submukoza ağı içinde oluşan lokal sinir refleksleri tarafından başlatılır.

İleoçekal Kapakçığın İşlevi

İleoçekal kapakçığın başlıca işlevi, fekal içeriğin kolondan ince barsak içine geri akmasını önlemektir. Şekil 63-4'de gösterildiği gibi, ileoçekal kapakçığın kenarları çekum lümeni içine çıkıntı yapar, böylece çekum içinde fazla basınç oluştuğunda kuvvetle kapanarak çekal içeriği kenarlar aracılığıyla geri itmeye çalışırlar. Genellikle kapakçık ters yönden gelen en az 50-60 cm su basıncına direnç gösterebilir.

Buna ek olarak, ileoçekal kapakçığın hemen önündeki çeperin birkaç santimetrelik kısmı *ileoçekal sfinkter* olarak adlandırılan kalınlaşmış bir sirküler kas kılıfına sahiptir. Bu sfinkter yemekten hemen sonra başlayan gastroileal refleksin (daha önce anlatılmıştı) ileumda peristaltizmi artırdığı süre dışında, normal olarak hafif bir kasılma durumunda bulunur ve ileum içeriğinin çekuma yavaş boşalmasını sağlar.

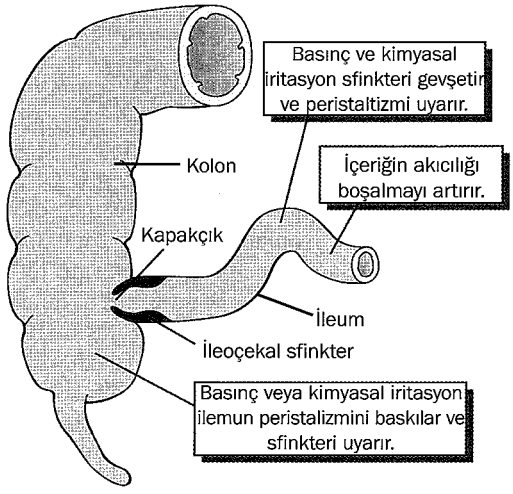
İleoçekal kapakçıkta boşalmaya karşı oluşan direnç kimusun ileum içinde kalma süresini uzatır ve böylece emilimi kolaylaştırır. Normalde bir günde sadece yaklaşık 1500 ila 2000 mililitre kimus çekuma boşalır.

İleoçekal Sfinkterin Geribildirimle Denetlenmesi. Terminal ileumdaki peristaltizmin şiddeti gibi, ileoçekal sfinkterin kasılma derecesi de çekumdan kaynaklanan reflekslerle önemli ölçüde kontrol edilir. Çekum gerildiği zaman ileoçekal sfinkterin kasılma şiddeti artar ve ileal peristaltizm baskılanır. Böylece ileumdan ilave kimusun çekuma geçişi büyük ölçüde gecikir. Aynı zamanda çekumdaki herhangi bir iritan madde de boşalmayı geciktirir. Örneğin, kişide apendiks iltihaplanması olduğu zaman, çekumun atrofik kalıntısı olan bu bölümün iritasyonu ileoçekal sfinkterin şiddetli spazmına ve ileumun paralizisine sebep olabilir ve bunlar da ileumun boşalmasını durdurur. Çekumdan başlayıp ileoçekal sfinkter ve ileuma ulaşan bu reflekslere hem barsak duvarı içindeki miyenterik ağın kendisi ve hem de özellikle prevertebral sempatik gangliyonlar yoluyla ekstrensek sinirler aracılık eder.

Kolon Haraketleri

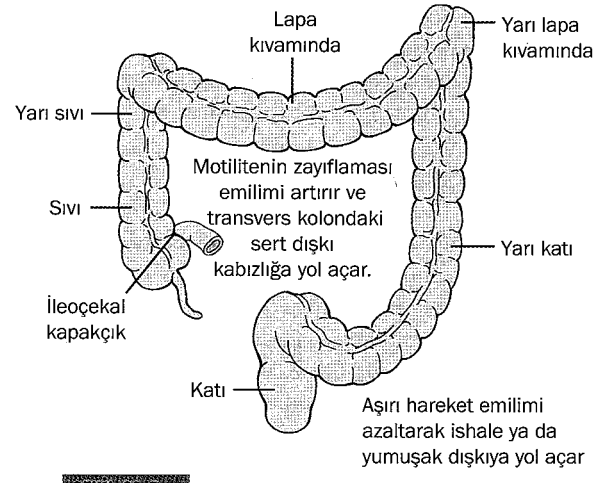
Kolonun başlıca işlevleri (1) kimustan su ve elektrolitlerin emilimi ve (2) fekal maddenin dışarı atılıncaya kadar depolanmasıdır. Şekil 63-5'de gösterilen kolonun üst yarısı temel olarak emilim ile, alt yarısı ise depolama ile ilgilidir. Bu işlevler için güçlü hareketler gerekmediğinden kolon hareketleri normalde ileri derecede yavaştır. Hareketler yavaş tarzda olmalarına rağmen ince barsaktakilere benzer özelliklere sahiptir ve bunlar da karıştırıcı hareketler ve ilerletici hareketler olarak ikiye ayrılabilir.

Karıştırıcı Hareketler-Haustrasyonlar. İnce barsakta oluşan bölümlenme hareketlerine benzer şekildeki geniş sirküler kasılmalar kalın barsakta da oluşur. Bu ka-



ŞEKİL 63-4

İleoçekal kapakçıkta boşalma.



ŞEKİL 63-5

Kalın barsağın emilim ve depolama işlevleri.

sılma noktalarının herbirinde yaklaşık 2,5 cm'lik sirküler kas bölümü kasılır ve bazen bu kasılma kolonun lümenini tamamen kapatacak derecede daraltır. Aynı zamanda, kolonun longitudinal kasları *tenya koli* adı verilen üç yatay şerit içinde toplanarak kasılırlar. Kasların sirküler ve longitudinal şeritlerinin bu birlikte kasılmaları kalın barsağın uyarılmamış kısımlarının *haustrasyon* adı verilen kese şeklinde çıkıntılar yapmasına neden olur.

Haustrasyon kasılmaları bir kere başladıktan sonra, genellikle 30 saniye içinde tepe noktasına erişerek, onu izleyen 60 saniye içinde kaybolurlar. Bunlar kasılma süresi boyunca özellikle çekum ve çıkan kolonda anal yönde yavaşça ilerlerler ve bu sırada kolon içeriğinin bir kısmını da ileriye doğru sürüklerler. Birkaç dakika sonra yakındaki diğer bölgelerde yeni haustra kasılmaları oluşur. Böylece, kalın barsaktaki dışkımsı madde *kazma ile toprağın bellenmesi* gibi yavaş yavaş parçalanır ve yuvarlanır. Bu yolla dışkımsı maddenin tümü kalın barsak yüzeyi ile temas eder ve sıvı ve çözünmüş maddeler büyük ölçüde emilerek günlük kimusun sadece 80-200 ml'si feçesle atılır.

İlerletici Hareketler-"Kütle Hareketleri". Çekum ve çıkan kolondaki ilerlemenin çoğu yavaş ama sürekli olan haustra kasılmalarının sonucudur. Kimusun ileoçekal kapakçıktan transvers kolona kadar ilerlemesi için 8-15 saatlik bir süreye gereksinim vardır ve bu sırada kimus hem dışkı niteliği kazanır hem de yarı sıvı halden çamur gibi yarı katı hale geçer.

Dışkımsı maddenin transvers kolonun başlangıcından sigmoide ilerletilmesinde başlıca *kütle hareketleri* rol oynar. Bu hareketler en fazla sabah kahvaltısını izleyen ilk saat içinde yaklaşık 15 dakikalık bir zaman diliminde olmak üzere günde sadece 1-3 kez ortaya çıkarlar.

Kütle hareketi peristaltizmin dönüşmüş bir tipidir ve aşağıdaki olaylar dizisi ile tanımlanır: İlk önce, genellikle transvers kolonda olmak üzere gerilen ya da irite olan noktada bir *daraltıcı halka* oluşur. Daha sonra, kolonun bu *kasılma noktasının 20 cm ya da daha uzağındaki distal bölümünde* haustrasyon kasılmaları kaybolur ve bunun yerini bir birim şeklinde kasılmalar alarak dışkıyı bu bölümden kolonun aşağısına iter. Giderek güçlenen kasılma yaklaşık 30 sn sürer ve bundan sonraki 2-3 dakika içinde, kolonun daha uzak bir yerinde yeni bir kütle hareketi oluşuncaya kadar gevşeme meydana gelir.

Kütle hareketlerinin tüm serileri sadece 10-30 dakika devam eder ve belki yarım gün ya da bir gün sonra tekrar oluşur. Bunlar dışkı kütlesini rektuma ittiğinde dışkılama gereksinimi hissedilir.

Kütle Hareketlerinin Gastrokolik ve Duodenokolik Reflekslerle Başlatılması. Yemeklerden sonra kütle hareketleri *gastrokolik* ve *duodenokolik reflekslerle* kolaylaştırılır. Bu refleksler mide ve duodenumun gerilmesinden kaynaklanır. Ekstrensek sinirler kesildiği zaman, bu refleksler ya hiç oluşmazlar ya da çok zor meydana gelirler. Bundan da, bu reflekslerin hemen hemen tamamen otonom sinir sistemi tarafından başlatıldığı anlaşılmaktadır.

Kolondaki iritasyon da şiddetli kütle hareketleri başlatabilir. Örneğin, ülserli kolonu (*ülseratif kolit*) olan bir kişide hemen her zaman kütle hareketlerine rastlanmaktadır.

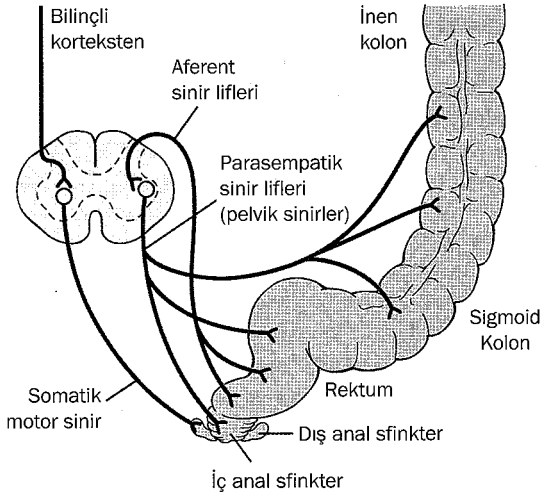
Dışkılama

Çoğu zaman rektumda dışkı bulunmaz. Bu kısmen anüsten yaklaşık 20 cm yukarıda, sigmoid kolonla rektum arasındaki kavşakta zayıf bir işlevsel sfinkterin bulunmasından ileri gelir. Burada keskin bir açının varolması da rektumun dolmasına karşı direnç oluşumuna katkıda bulunur. Kütle hareketi dışkıyı rektuma ittiği zaman, normal olarak dışkılama gereksinimi doğar ve bu esnada rektumda kasılma, iç anal sfinkterde gevşeme görülür.

Dışkının anüsten parça parça dışarı çıkması, (1) anüsün hemen içinde uzanan düz kasların birkaç santimetre boyunca kalınlaşması ile oluşan *iç anal sfinkter*, ve (2) çizgili istemli kaslardan oluşan ve hem iç sfinkteri saran hem de bu sfinkterin alt ucunda çıkıntı yapan *eksternal anal sfinkterin* tonik kasılmaları ile önlenir. Dış sfinkter somatik sinir sisteminin bir parçası olan *pudendal sinirin* lifleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, *istemli* ve *bilinçli* kontrol altındadır ve bilinçli sinyaller kasılmayı baskılayıncaya kadar dış sfinkter bilinçaltı düzeyde sürekli kasılı tutulur.

Dışkılama Refleksleri. Dışkılama genellikle *dışkılama refleksleri* ile başlatılır. Bu reflekslerden biri, lokal *enterik sinir* sisteminin aracılık ettiği *intrensek reflekstir*. Bu refleks şu şekilde açıklanabilir: Dışkı rektuma girdiği zaman, rektum çeperinin gerilmesi aferent uyaranları başlatır. Bu sinyaller *miyenterik ağ* yoluyla yayılarak, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda peristaltik dalgaları başlatır ve dışkı anüse doğru itilir. Peristaltik dalga anüse ulaştığında miyenterik ağdan gelen baskılayıcı sinyaller yoluyla *internal* anal sfinkter gevşer ve eğer aynı anda *eksternal* anal sfinkter de bilinçli olarak gevşetilirse dışkılama gerçekleşir.

Bununla birlikte, intrensek myenterik dışkılama refleksi kendi başına oldukça zayıftır. Bu refleksin dışkılamada etkili olabilmesi için Şekil 63-6'da gösterildiği gibi, çoğunlukla diğer bir tip dışkılama refleksi olan ve omuriliğin sakral segmentlerinden köken alan *parasempatik dışkılama refleksi* ile desteklenmesi gerekir. Rektumdaki sinir sonlanmaları uyarıldıkları zaman, sinyaller ilk önce omuriliğe taşınır, daha sonra buradan *pelvik sinirler* içindeki parasempatik sinirler aracılığıyla refleks yoldan inen kolon, sigmoid, rektum ve anüse geri döner. Bu parasempatik sinyaller peristaltik dalgaları çok şiddetlendirdikleri gibi iç anal sfinkteri de gevşetir-



ŞEKİL 63-6

Dışkılama refleksini artıran parasempatik mekanizmanın aferent ve eferent yolları.

ler. Böylece, intrensek defekasyon refleksini, zayıf hareketlerden, zaman zaman kolonun splenik kıvrımından anüse kadar olan bölümdeki kalın barsağın tamamının bir defada boşalmasına yol açacak kadar güçlü bir dışkılama işlemine çevirirler.

Omuriliğe giren dışkılama sinyalleri derin nefes alma, glottisin kapanması, fekal içeriğin kolonun aşağısına itilmesini sağlayan karın duvarı kaslarının kasılması ve aynı zamanda feçesin boşaltılması için pelvik tabanın anal halka üzerinde aşağıya ve dışa çekilmesi gibi işlemleri de başlatırlar.

Dışkılama için uygun koşullar oluştuğunda, kişi derin bir nefes alarak diyaframı aşağıya doğru iter. Bu sırada karın kaslarını kasıp karın içi basıncını artırır ve dışkıyı rektuma iterek yeni bir dışkılama refleksini başlatabilir. Bu yolla başlatılan refleksler hemen hiçbir zaman doğal olarak oluşanlar kadar etkili değildirler. Bu nedenle, doğal reflekslerini sık sık baskılayan kişilerde ciddi kabızlık gelişir.

Yenidoğanlarda ve omurilik kesisi olan kişilerde dış anal sfinkterin istemli kasılmasının bilinçli olarak kontrol edilemeyişi yüzünden, günün uygun olmayan zamanlarında gelişen dışkılama refleksleri, kolonun alt kısmının otomatik olarak boşalmasına neden olur.

Kalın Barsak Aktivitesini Etkileyen Diğer Otonom Refleksler

Bu bölümde tartışılan duodenokolik, gastrokolik, gastroileal, enterogastrik ve dışkılama reflekslerinin yanında diğer birçok önemli refleks de barsaktaki aktivitenin derecesini ayarlayabilir. Bunlar, peritoneointestinal, renointestinal, vezikointestinal ve somatointestinal reflekslerdir.

Peritoneointestinal refleks peritonun iritasyonu sonucu oluşur. Özellikle peritonitli hastalarda, uyarıcı enterik sinirleri kuvvetle baskılayarak intestinal paraliziye neden olabilirler. *Renointestinal* ve *vezikointestinal refleksler* sırasıyla böbrek ve idrar kesesi iritasyonu sonucu intestinal aktiviteyi baskılarlar.

Kaynaklar

Basotti G, Chiarinelli ML, Germani U, et al: Effect of some abdominal surgical operations on small bowel motility in humans: our experience. J Clin Gastroenterol 21:211, 1995.

Bassotti G, Germani U, Morelli A: Human colonic motility: physiological aspects. Int J Colorectal Dis 10:173, 1995.

Bouchier IAD, Allan RN Hodgson HJF, Keighley MRB: Gastroenterology: Clinical Science and Practice. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994.

Chang EB: Intestinal water and eloctrolyte absorption and secretion. Transplant Proc 28:2679, 1996.

Christl SU, Scheppach W: Metabolic consequences of total colectomy. Scand J Gastroenterol 222:20, 1997.

Cummings JH: The Large Intestine in Nutrition and Discase. Bruxelles: Institut Danone, 1997.

Dantzler WH: Handbook of Physiology, Sec. 13: Comparative Physiology, New York: Oxford University Pess, 1997.

Davenport HW: A Digest of Digestion. 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1978.

Hellstrom PM, Motility of small intestine: a case for pattern recognition. J Intern Med 237:391, 1995.

Johnson LR: Gastrointestinal Physiology. St. Luis: Mosby, 1997.

Keighley MRB, Williams NS: Surgery of the Anus, Rectum and Colon. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994.

Kumar D, Wingate DL:An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994.

Macdonald IA: Physiological regulation of gastric emptying and glucose absorption. Diabetic Med 13:S11, 1996.

Marve GM: Nerves and hormones interact to control gallbladder function. News Physiol Sci 13:64, 1998.

Miller AJ: The Neuroscienttific Principles of Swallowing and Dysphagia. San Diego: Singular Publishing Group, 1999.

Moukarzel AA, Sabri MT: Gastric physiology and function: effects of fruit juices. J Am Coll Nutr 15:18S, 1996.

O'Brien MD, Phillips SF: Colonic motility in health and disease. Gastroenterol Clin North Am 25:147, 1996.

Quigley EM: Gastric and small intestinal motility in health and disease. Gasroenterol Clin North Am 25:113, 1996.

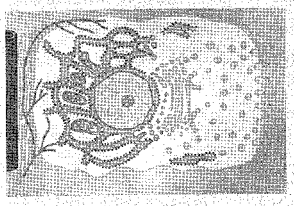
Sarr MG: Motility and absorption in the transplanted gut. Transplant Proc 28:2535, 1996.

Scarpignato C, Galmiche JP: Clinical investigation in Esophageal Disease. Farmington, CT: S Karger Publishers Inc, 1994.

Wiedenmann B: Intestinal Plasticity in Healt and Disease. New York Academy of Sciences, 1998.

Wong MEK, Helfrick JF, Johnson JV, Taylor TD: Atlas of Major Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994.

Sindirim Kanalının Salgı İşlevleri



Sindirim kanalı boyunca salgı bezlerinin başlıca 2 işlevi vardır. Bunlardan ilki, ağızdan ileumun distal ucuna kadar uzanan pek çok bölgeden *sindirim enzimlerini* salgılamaları, ikincisi ise, ağızdan anüse kadar uzanan müköz bezlerin, sindirim kanalının kayganlaştırılmasını ve korunmasını sağlayan müküs salgılamalarıdır.

Sindirim salgılarının birçoğu sadece sindirim kanalında besin bulunması halinde yapılırlar. Sindirim kanalının her bölümünden salgılanan salgı miktarı düzgün bir sindirim için gereken miktar kadardır. Ayrıca sindirim kanalının bazı kısımlarında *enzimlerin tipleri* ve salgıların diğer içerikleri de mevcut olan besinin tipine uygun şekilde değişkenlik gösterir. Bu bölümün amacı, farklı sindirim salgılarını, işlevlerini ve yapımlarının düzenlenmesini açıklamaktır.

Sindirim Kanalı Salgılarının Genel Prensipleri

Bezlerin Anatomik Tipleri

Sindirim kanalında farklı tip bezler farklı tipte salgılar oluştururlar. Öncelikle, sindirim kanalının pek çok bölümünde epitel tabakasının yüzeyinde milyarlarca tek hücreli müköz bez yer alır. Bunlara, kısaca *müköz hücreler* veya şişeye (globet) benzedikleri için *goblet hücreleri* adı verilir. Bu bezler temelde epitelin lokal uyarılmasına cevap olarak işlev görürler ve yüzeyi kayganlaştırmak ve sindirilmekten korunmak amacı ile *müküs* salgılarını doğrudan epitel yüzeyine boşaltırlar.

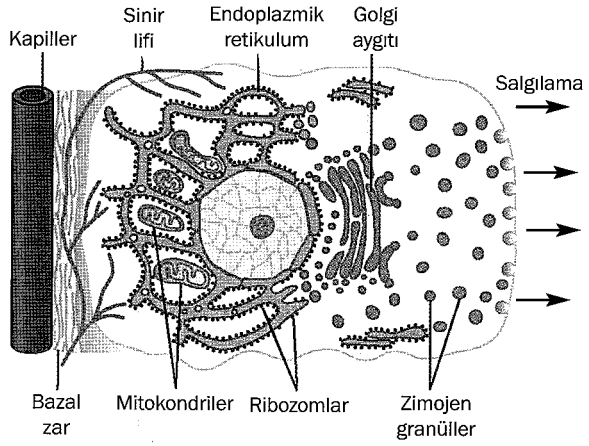
İkinci olarak, sindirim kanalı yüzeyi boyunca pek çok alanlar oyukçuklarla (pit) kaplıdır. Bunlar epitelin submüköza uzanan girintileridir. Bu oyuklar ince barsakta *Lieberkühn kriptaları* adını alırlar. Bunlar derin olup özelleşmiş salgı hücreleri içerirler. Bu hücrelerden biri Şekil 64-1'de gösterilmiştir.

Üçüncü olarak, mide ve duodenumun üst kısmında çok sayıda derin *tübüler bezler* yer alır. Şekil 64-4'de midede asit ve pepsinojen salgılayan tipik bir tübüler bez (oksintik bez) görülmektedir.

Dördüncü olarak, sindirim kanalı ile ilişkili birkaç karmaşık bez de vardır. Bunlar *tükürük bezleri, pankreas* ve *karaciğer* gibi bezler olup besinlerin sindirilmesi ve emülsifiye edilmesinde görevli salgıları sağlarlar. Bölüm 70'de tartışıldığı gibi karaciğer, ileri derecede özelleşmiş bir yapıya sahiptir. Tükürük bezleri ve pankreas Şekil 64-2'de gösterildiği gibi, asinöz tipte bezlerdir. Bu bezler sindirim kanalı duvarlarının dışı boyunca yer alırlar ve bu özellikleri sayesinde diğer tüm sindirim bezlerinden ayrılırlar. Salgı yapan glandüler hücrelerin dizili olduğu milyonlarca *asinüs* içerirler. Bu asinüsler sonunda sindirim kanalına açılan kanallardan oluşan bir sisteme bağlanırlar.

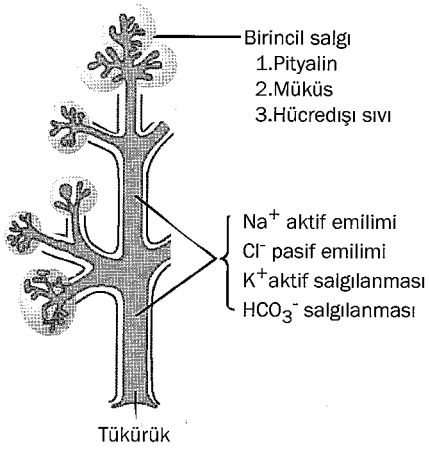
Sindirim Kanalı Bezlerinin Uyarılmasında Ana Mekanizmalar

Besinin Epitel İle Temasının Etkisi-Enterik Sinir Uyarılarının İşlevi: Sindirim kanalının belirli bir bölümünde besinin mekanik olarak varlığı sıklıkla o bölüm ve yakınındaki bölümlerdeki bezlerden orta dereceden büyük miktarlara kadar varan sindi-



ŞEKİL 64-1

Bir glandüler hücrenin enzim ve diğer salgı maddelerini yapma ve salgılama işlevi.



ŞEKİL 64-2

Tükürük bezlerinde tükürük oluşumu ve salgılanması.

rim sıvılarının salgılanmasına yol açar. Özellikle müköz hücrelerden müküs salgılanmasında olduğu gibi bu lokal etkinin bir kısmı, yüzeydeki glandüler hücrelerin doğrudan besinle teması sonucu uyarılmalarına bağlıdır.

Buna ek olarak, lokal epitelyal uyarı sindirim duvarındaki *enterik sinir sistemini* de aktive eder. Buna yol açan uyaran tipleri (1) dokunma, (2) kimyasal iritasyon ve (3) barsak duvarının gerilmesidir. Ortaya çıkan sinirsel refleksler hem epitel yüzeyindeki müköz hücreleri hem de mukozadaki derin bezleri salgılarını artırma yönünde uyarırlar.

Salgılamanın Otonom Uyarılması

Parasempatik Uyarılma. Sindirim kanalına giden parasempatik sinirlerin uyarılması hemen her zaman sindirim salgılama hızını artırır. Bu durum özellikle, tükürük bezleri, yemek borusu bezleri, mide bezleri, pankreas ve duodenumdaki Brunner bezleri gibi barsak kanalının üst kısımlarında bulunan bezlerde (glossofarengeal sinir ve vagus tarafından inerve edilirler) gözlenir. Aynı durum, pelvik parasempatik sinirler ile inerve edilen kalın barsağın distal bölümlerindeki bezler için de geçerlidir. İnce barsağın kalan bölümleri ve kalın barsağın ilk üçte iki bölümünde salgılama, temel olarak barsağın tümündeki lokal nöral ve hormonal uyarılara yanıt olarak gerçekleşir.

Sempatik Uyarılma. Sempatik sinirlerin uyarılması, sindirim kanalının bazı bölümlerinde bezlerin salgılarında hafif ya da orta derecede bir artışa neden olur. Diğer taraftan, sempatik uyarılma bezleri besleyen kan damarlarında daralmaya da yol açar. Bu nedenle, sempatik uyarılma iki tipte etkiye yol açabilir: Birincisi, sempatik uyarılma tek başına genellikle salgılamayı hafifçe artırır. Ancak, ikinci olarak, parasempatik veya hormonal uyarılmanın bezlerden bol miktarda salgıya yol açtığı durumlarda, buna eklenen sempatik uyarılma genellikle kan akımında azalmaya neden olarak salgıyı anlamlı şekilde azaltır.

Glandüler Salgılamanın Hormonlar Tarafından Düzenlenmesi.

Pek çok farklı *gastrointestinal sindirim hormonu*, mide ve ince barsakta, salgıların hacmi ve özelliklerinin düzenlenmesine yardımcı olurlar. Bu hormonlar barsak lümeninde besin bulunmasına yanıt olarak sindirim sistemi mukozasından salınır. Daha sonra kana emilirler ve uyaracakları bezlere taşınırlar. Bu tip uyarı özellikle mide veya duodenuma gıda girişine bağlı olarak mide ve pankreas özsuyunun açığa çıkışını artırmada önem taşır. Sindirim hormonları, kimyasal olarak polipeptit veya polipeptit türevleridir.

Glandüler Hücrelerden Salgının Ana Mekanizması

Organik Maddelerin Salgılanması. Glandüler hücre işlevlerinin ana mekanizmalarının tümü bilinmemekle birlikte, deneysel sonuçlara göre salgılamanın ana ilkeleri Şekil 64-1'de gösterildiği gibi şu şekildedir:

1. Salgının oluşması için gereken besin maddesi öncelikle kapillerdeki kandan bez hücrelerine difüze olmalı veya aktif olarak taşınmalıdır.
2. Hücre içinde tabana yakın olarak yerleşmiş çok sayıda *mitokondri* adenozin trifosfat (ATP) oluşturmak üzere oksidatif enerji kullanırlar.
3. ATP'den açığa çıkan enerji, besinlerden sağlanan uygun substratlarla birlikte, organik maddelerin sentezi için kullanılır. Bu sentez hemen tamamen *endoplazmik retikulum* ve *Golgi kompleksinde* gerçekleşir. Retikuluma yapışık bulunan

ribozomlar salgılanacak proteinlerin yapımından özel olarak sorumludurlar.

4. Salgı maddeleri endoplazmik retikulumun tubulusları boyunca taşınırlarken hücrelerin salgı yüzeylerinin yakınına yerleşik bulunan Golgi kompleksinin veziküllerine kadar tüm yolu yaklaşık 20 dakikada alırlar.
5. Maddeler Golgi kompleksinde değişime uğrarlar, eklenirler, yoğunlaştırılırlar ve *salgı vezikülleri* şeklinde sitoplazmaya geçerler. Bu veziküller salgı hücrelerinin apikal uçlarında depo edilirler.
6. Veziküller, sinirsel veya hormonal uyarılar sonucu içeriklerini hücre yüzeyinden boşaltıncaya kadar depolanmış olarak kalırlar. Bu olasılıkla şu şekilde gerçekleşir: Sinyal önce *hücre zarının kalsiyuma karşı geçirgenliğini artırır* ve böylece kalsiyum hücre içine girer. Daha sonra *kalsiyum*, veziküllerin hücre membranı ile kaynaşmasına ve dış yüzeylerinin yırtılarak açılmasına neden olur. Böylece veziküller içeriklerini dışarıya boşaltırlar. Bu olaya *ekzositoz* adı verilir.

Su ve Elektrolit Salgısı. Bezlerin salgısının ikinci bir önemi de, organik maddelerle birlikte su ve elektrolitlerin de salgılanmasıdır. Sinirsel uyarı, su ve tuzların büyük bir hızla glandüler hücreler içine geçmelerine yol açar. Aynı zamanda glandüler hücrelerin salgı yapan yüzeylerinden organik maddelerin çıkışını da sağlayan bu mekanizmanın şu şekilde olduğu düşünülmektedir:

1. Sinirsel uyarı spesifik olarak hücre *zarının* bazal kısımlarına etki ederek klorür iyonlarının aktif taşıma ile hücre içine geçmesine neden olur.
2. Artan klorür iyonlarına bağlı olarak hücre içinde artan elektronegatiflik *sodyum iyonları* gibi pozitif iyonların da hücre içine geçmesine yol açar.
3. Hücre içinde artan negatif ve pozitif iyonlar osmotik kuvvet uygulayarak hücre içine suyu çeker. Böylece hücre içinde hidrostatik basınç artarak hücrenin şişmesine yol açar.
4. Hücre içindeki basınç, hücrenin salgı yapan yüzünde küçük deliklerin açılmasına ve su, elektrolit ve organik maddelerin glandüler hücrenin sekretuvar ucundan bez lümenine boşalmasına yol açar.

Bu salgılanma sürecini şu bulgular desteklemektedir: Birincisi, bez hücrelerinin sinir uçları temel olarak hücrelerin bazalinde yer alır. İkinci olarak, mikroelektrot çalışmalarına göre, hücrenin bazal kısmındaki zarın normal elektriksel potansiyeli hücre içinde negatiflik, hücre dışında pozitiflik fazla olacak şekilde 30-40 milivolt arasındadır. Parasempatik uyarı bu polarizasyon voltajını normale göre 10-20 milivolt daha fazla negatif olacak şekilde artırır. Polarizasyondaki bu artış, sinirsel uyarının ulaşmasından bir saniye veya daha fazla süre sonra gerçekleşir. Bu da, olayın negatif yüklü iyonların (olasılıkla klorür iyonları) zardan hücre içine hareket etmelerine bağlı olduğunu gösterir.

Kısmen varsayım olmasına karşın, bu salgı mekanizması sinir uyarılarının ne şekilde sekresyonu düzenleyebildiklerini açıklamaktadır. Hormonlar hücre zarına etki ederek, sinirsel uyarı ile oluşanlara benzer sonuçlara yol açabilmektedirler.

Müküsün Kayganlaştırıcı ve Koruyucu Özellikleri ve Müküsün Sindirim Kanalındaki Önemi

Müküs, su, elektrolitler ve çeşitli glikoproteinlerden oluşan kalın bir salgıdır. Yapısındaki glikoproteinler kısmen daha az miktarlarda proteinlerle bağlı büyük polisakkaritlerden oluşmuştur. müküs salgısı, sindirim kanalının farklı bölgelerinde hafifçe farklılıklar gösterir. Ancak her bölgede çok iyi bir kayganlaştırıcı ve barsak duvarı için koruyucu olma gibi önemli özelliklere sahiptir. *Birincisi,* müküs besinlerin ve diğer maddelerin sıkıca bağlanmasını sağlayan yapışkan bir özelliğe sahiptir. Yüzeylere ince bir tabaka oluşturacak şekilde yayılır. *İkincisi*, barsak duvarını tümüyle kaplayarak besin maddelerinin mukoza ile temasını engeller. *Üçüncüsü*, müküsün kaymaya karşı direnci oldukça düşüktür. Bu nedenle, maddeler epitel boyunca kolayca kayabilirler. *Dördüncüsü*, müküs dışkıya ait maddelerin birbirlerine yapışarak barsak hareketleri sırasında feçesin kitle şeklinde atılmasını sağlar. *Beşincisi*, müküs, gastrointestinal sistem enzimleri tarafından sindirilmeye karşı kuvvetle direnç gösterir. *Altıncısı*, müküsün yapısındaki glikoproteinler amfoterik yapıya sahiptirler. Diğer bir deyişle, küçük miktarlarda asit ve alkalileri tamponlama yeteneğine sahiptirler. Müküs aynı zamanda asitleri nötralize eden bikarbonat iyonlarını da bir ölçüde içerir.

Özet olarak, müküs gastrointestinal kanal boyunca besinlerin kolayca kaymasına olanak sağlar ve epitel harabiyetini önler. Kişi müküsun kayganlaştırıcı özelliğini, ancak tükürük bezlerinden tükürük salgılanması olmadığı zaman farkeder. Zira bu durumda, bol miktarda su ile alındığında bile katı besinlerin yutulması ileri derecede güçleşir.

Tükürük Salgılanması

Tükürük Bezleri; Tükürük Salgısının Özellikleri. Başlıca tükürük bezleri *parotis, submandibuler ve sublingual bezlerdir*. Buna ek olarak, pek çok küçük *bukkal* (yanak) bezler de mevcuttur. Normal günlük tükürük salgısı 800-1500 mililitre arasında değişir. Tablo 64-1'de gösterildiği gibi, ortalama olarak 1000 mililitredir.

Tükürük 2 ana tip protein sekresyonuna yol açar: (1) *Pityalin* (α- amilaz) içeren *seröz salgı*, nişastaların sindirimi için gereklidir. (2) *Müsin* içeren *müküs* salgısı, kayganlaştırıcı ve yüzey koruyucu özelliklere sahiptir.

Parotis bezleri tamamen seröz tipte, submandibuler ve sublingual bezler ise seröz ve müköz tipte salgı salgı yaparlar. Bukkal bezler ise sadece müküs salgılar.

TABLO 64-1

Sindirim Sıvılarının Günlük Salgısı

	Günlük Hacim	pH
Tükürük	1000	6,0-7,0
Mide salgısı	1500	1,0-3,5
Pankreas salgısı	1000	8,0-8,3
Safra	1000	7,8
İnce sarsak salgısı	1800	7,5-8,0
Brunner bezlerinin salgısı	200	8,0-8,9
Kalın barsak salgısı	200	7,5-8,0
Toplam	6700	

Tükürüğün pH'sı pityalinin sindirme etkisi için uygun olan 6,0-7,0 arasındadır.

Tükürük İçinde İyonların Salgılanması. Tükürük özellikle büyük miktarda potasyum ve bikarbonat iyonları içerir. Diğer taraftan, tükürükte sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları plazmadan çok daha azdır. Tükürükteki iyonların konsantrasyonları, tükürük salgılanma mekanizmasının aşağıdaki şekilde açıklanması sayesinde anlaşılabilir.

Şekil 64-2'de *asiner* ve *tükürük kanalları* içeren tipik birleşik bir bez olan submaksiller bezin salgısı görülmektedir. Tükürük salgılanması 2 aşamalıdır: İlk aşama asinüsleri, ikinci aşama ise tükürük kanallarını ilgilendirir. Asinüsler pityalin ve/veya müsin içeren ve iyon derişimi hücredışı sıvıdan farklı olmayan bir *primer (birincil) salgı* salgılarlar. Birincil salgı kanallar boyunca ilerlerken, tükürüğün iyon içeriğini belirgin şekilde değiştiren iki önemli aktif taşıma olayı gerçekleşir.

İlk önce, tüm tükürük kanalları boyunca *sodyum iyonları* aktif olarak geri emilirken, *potasyum iyonları* aktif olarak salgılanır. Bunun sonucunda, tükürükte sodyum konsantrasyonu ileri derecede azalırken, potasyum iyon konsantrasyonu artar. Ancak, sodyumun potasyuma göre geri emiliminin fazla olması tükürük kanallarında yaklaşık -70 milivoltluk bir negatiflik yaratır. Bu durum klorür iyonlarının pasif olarak geri emilimine yol açar. Bunun sonucunda, sodyum iyon konsantrasyonunda azalmaya uyacak şekilde klorür iyon konsantrasyonu da çok düşük düzeylere iner.

İkinci olarak, *bikarbonat iyonları* kanal epitelinden kanal lümenine salgılanırlar. Bu olay en azından kısmen bikarbonatın klorür iyonları ile değişiminden kaynaklanmakla birlikte aktif salgılama süreçlerinin de rolü olabilir.

Bu taşıma olayları sonucu, *dinlenme koşullarında,* tükürükte bulunan sodyum ve klorür iyonlarından her birinin konsantrasyonları yaklaşık 15 mEq/litre olup bu miktar plazma konsantrasyonlarının yedide biri ile onda biri arasındadır. Diğer taraftan, potasyum konsantrasyonu yaklaşık 30 mEq/litre'dir ve plazma konsantrasyonunun yedi katıdır. Bikarbonat konsantrasyonu ise plazmanın yaklaşık 2 veya 3 katı olacak şekilde 50-70 mEq/litre'dir.

Maksimum tükürük salgılama sırasında, asinüslerde birincil salgının yapım hızının 20 kat artması sonucu tükürükteki iyonların konsantrasyonları önemli şekilde değişir. Salgı kanallar yoluyla asinüslerden o derecede hızlı akar ki, salgının kanalda işlenmesi belirgin olarak azalır. Bu nedenle, tükürük bol miktarda salgılandığında, sodyum klorür konsantrasyonu plazmanınkinin yaklaşık yarısı ile üçte ikisi kadar fazla olurken, potasyum konsantrasyonu plazmanınkinden dört kez daha fazla olur.

Ağız Hijyeni Açısından Tükürüğün İşlevi. Bazal şartlarda, 1 dakikada hemen tamamen müköz tipte olan yaklaşık 0,5 ml tükürük salgılanır. Uykuda salgı çok azalır. Bu salgı ağız dokularının sağlığı açısından çok önem taşır. Ağız, dokularda kolaylıkla hasara yol açabilen ve diş çürüklerine yol açabilen patojen bakterilerle doludur. Tükürük bu zararlı olayları çeşitli yollarla önler:

Birincisi, tükürük akışı hem patojen bakterilerin hem de onların metabolik desteği olan besin maddelerinin sürüklenip uzaklaşmasına yardımcı olur.

İkincisi, tükürük bakterileri tahrip eden çeşitli faktörler içerir. Bunlardan biri, *tiyosiyanat iyonları* ve diğeri ise içlerinde en önemlisi *lizozim* olan çeşitli *proteolitik enzimlerdir.* Bunlar (a) bakterilere saldırır, (b) hücre içinde bakterisit etki gösteren tiyosiyanat iyonlarının bakteri içine girmesine yardım eder ve (c) besin maddelerini sindirerek bakterilerin metabolik desteklerinin uzaklaştırılmasına yardım ederler.

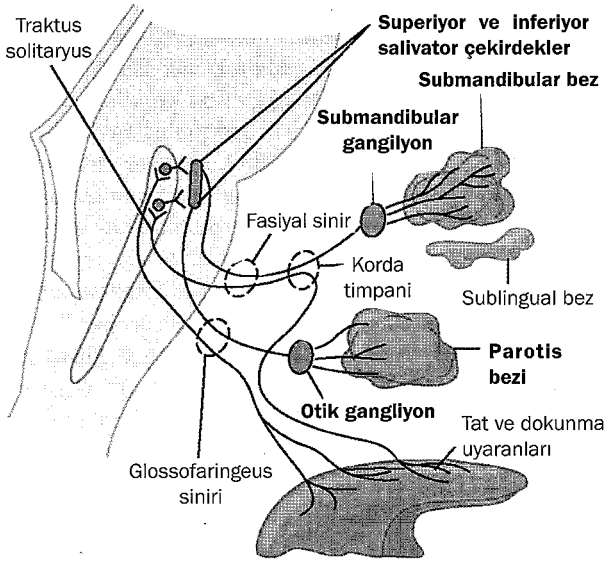
Üçüncüsü, tükürük sıklıkla önemli miktarlarda protein antikorlar içerirler. Bu antikorlar diş çürüğüne yol açanlar dahil ağız bakterilerini tahrip edebilirler. Tükürük salgısı eksikliğinde sıklıkla ağız boşluğu dokuları ülserleşir veya enfekte olurlar ve diş çürükleri oluşur.

Tükürük Salgısının Sinirsel Düzenlenmesi

Şekil 64-3'de parasempatik sinir yollarının tükürük salgısı üzerindeki düzenleyici etkileri görülmektedir. Tükürük bezleri esas olarak beyin sapındaki *superiyor ve inferiyor salivator nukleustan* gelen *parasempatik sinir sinyalleri* ile kontrol edilir.

Salivator nukleuslar yaklaşık medulla ile ponsun birleşme noktasında yer alırlar ve dil, ağzın diğer kısımları ve yutaktaki tat ve dokunma uyarıları ile uyarılırlar. Esas olarak ekşi (asitler ile oluşur) olmak üzere tat uyarılarının birçoğu sıklıkla bazal sekresyon hızını 8 ile 20 kez artırabilir. Ayrıca, bazı dokunma duyuları, örneğin ağız içinde düzgün yüzeyli maddelerin varlığı aşırı tükürük salgısına yol açarken, yüzeyi pürtüklü olanlar az miktarda sekresyona yol açarlar ve hatta sıklıkla sekresyonu tamamen baskılarlar.

Tükürük salgısı merkezi sinir sisteminin üst merkezlerinden salivator çekirdeklere gelen sinirsel uyarı-



ŞEKİL 64-3

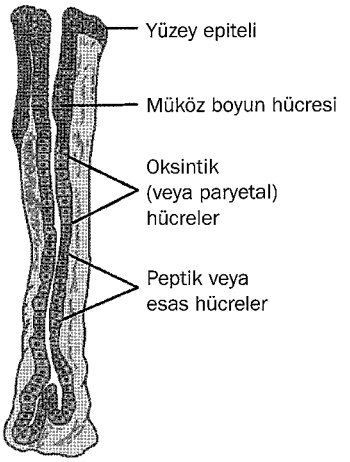
Tükürük salgısının parasempatik düzenlenmesi.

larla da uyarılabilir ya da baskılanabilir. Örneğin, kişi sevdiği besinleri kokladığı veya yediği zaman tükürük salgısı, sevmediklerini kokladığı veya yediği zamana göre çok fazladır. Bu etkileri düzenleyen beyindeki *iştah alanı* anteriyor hipotalamusun parasempatik merkezlerinin önünde yer alır. Bu alan temel olarak, beyin korteksi ve amigdaladaki tat ve koku alanlarından gelen uyarılara yanıt vererek işlev yapar.

Tükürük salgısı mide ve ince barsağın üst kısımlarından kaynaklanan reflekslere cevap olarak da ortaya çıkar. Bu durum, özellikle tahriş edici besin maddelerinin yutulmasında veya bazı sindirim sistemi bozukluklara bağlı mide bulantılarında belirgindir. Yutulan tükürük, olasılıkla sindirim sistemindeki iritan faktörün sulandırılarak veya nötralize edilerek ortadan kaldırılmasına yardım eder.

Sempatik uyarılma da tükürük salgısını orta derecede artırır, ancak bu parasempatik uyarılmaya bağlı artıştan çok daha azdır. Sempatik sinirler süperiyor servikal gangliyonlardan çıkar ve kan damarları ile birlikte tükürük bezlerine ulaşırlar.

Tükürük salgısını uyaran sekonder bir faktör de, *bezleri besleyen kandır*. Zira salgılama için yeterli miktarda beslenme gereklidir. Aşırı tükürük salgısını uyaran parasempatik sinir uyarıları aynı zamanda kan damarlarını genişletir. Ancak, buna ek olarak, tükürük salgısı da kendi kendine doğrudan kan damarlarını genişletir ve beslenmeyi gerektiği biçimde artırır. Bu ek vazodilatatör etkinin bir bölümü aktive olmuş tükürük hücrelerinden salgılanan *kallikrein* ile ortaya çıkar. Kallikrein, kan proteinlerinden bir alfa2-globulinin parçalanarak güçlü bir vazodilatatör olan *bradikininin* oluşturulmasında enzim olarak görev yapar.



ŞEKİL 64-4

Mide gövdesinde yer alan bir oksintik bez.

Yemek Borusunda Salgılama

Yemek borusu salgıları tamamen mükoid karakterdedir ve esas olarak yutkunma sırasında kayganlaştırmayı sağlarlar. Yemek borusunun gövdesi boyunca çok sayıda *basit müköz* bezler yer alır. Yemek borusu mide ucunda ve daha az miktarda başlangıç bölümünde pek çok *bileşik müköz* bezler bulunur. Üst bölümdeki bileşik bezler tarafından salgılanan müküs özofagusa giren besinlerin mukozayı tahriş etmesini önlerken, özofagus ile midenin birleşim yerine yakın bulunan birleşik bezler ise mideden özofagusun alt bölümüne geri gelen mide sıvılarının özofagus duvarını sindirmelerine engel olur. Bu korumaya rağmen özofagusun mide tarafındaki ucunda zaman zaman peptik ülserler oluşabilir.

Mide Sekresyonu

Mide Sekresyonlarının Özellikleri

Midenin tüm yüzeyini kaplayan müküs salgılayan hücrelere ek olarak mide mukozasında iki önemli tip tübüler bez bulunur. Bunlar *oksintik (gastrik)* bezler ve pilorik bezlerdir. Oksintik (asit oluşturan) bezler *hidroklorik asit, pepsinojen, intrensek faktör ve müküs* salgılarlar. Pilorik bezler esas olarak pilor mukozasını koruyan müküs ve *gastrin* hormonu salgılarlar.

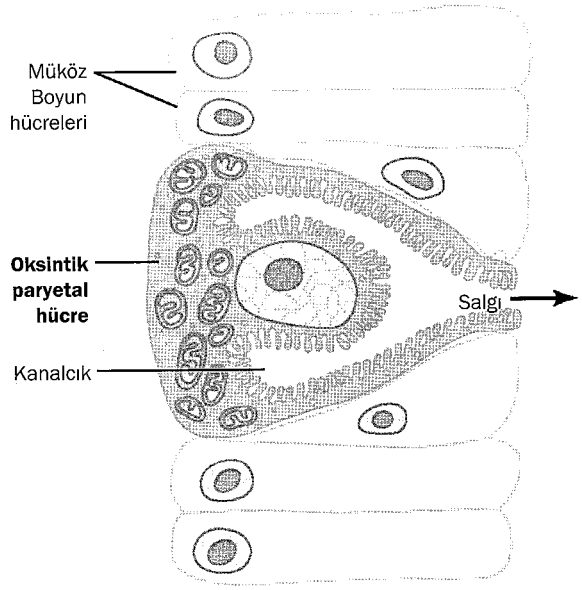
Oksintik bezler mide gövdesi ve fundusun iç yüzeyinde bulunurlar ve mide proksimalinin %80'inde bulunurlar. Pilorik bezler midenin antral bölümünde yerleşmişlerdir, midenin distal %20'lik bölümünde bulunurlar.

Oksintik (Gastrik) Bezlerin Salgıları

Şekil 64-4'de tipik bir oksintik bez gösterilmiştir. Üç tip hücreden oluşur: (1) Esas olarak müküs salgılayan *müköz boyun hücreleri*, (2) büyük miktarda *pepsinojen*

salgılayan *peptik* (esas) hücreler ve (3) *hidroklorik asit ve intrensek faktör* salgılayan paryetal (oksintik) hücrelerdir. Paryetal hücrelerden hidroklorik asit salgılanması aşağıda ele alındığı şekilde özel mekanizmalar içerir.

Hidroklorik Asit Salgısının Temel Mekanizması. Paryetal hücreler uyarıldıkları zaman litresinde yaklaşık 160 milimol hidroklorik asit içeren ve hemen tamamen vücut sıvıları ile izotonik olan bir asit solüsyon salgılarlar. Bu asidin pH'sı yaklaşık 0,8'dir ve bu da sıvının aşırı derecede asidik olduğunu gösterir. Hidrojen iyon konsantrasyonu bu pH düzeyinde arteryel kandakinden yaklaşık 3 milyon kez daha fazladır. Hidrojen iyonlarını konsantre etmek için mide sıvısının her litresi için 1500 kaloriden daha fazla enerji gereklidir.



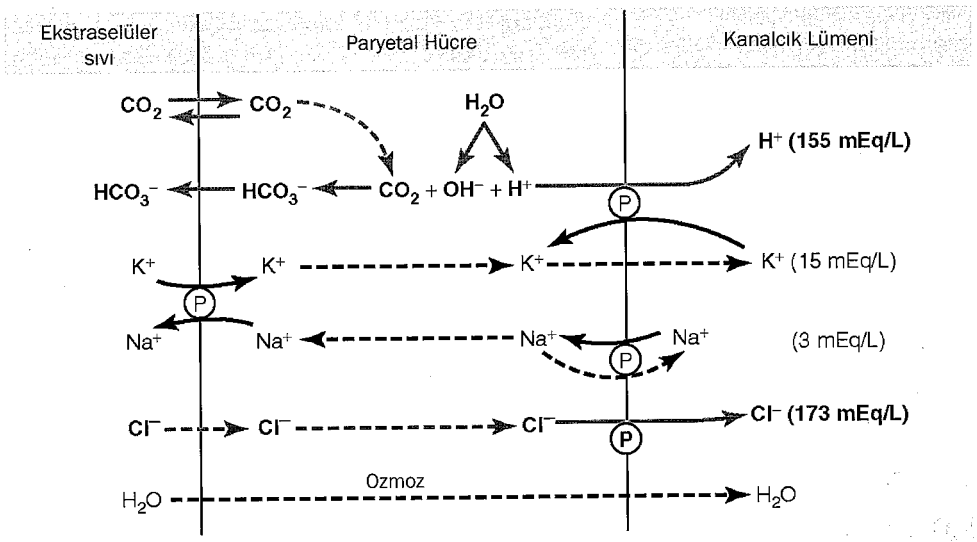
ŞEKİL 64-5

Paryetal (oksintik) hücrede kanalcıkların şematik anatomisi.

Şekil 64-5 bir paryetal hücrenin işlevsel yapısını şematik olarak göstermektedir. Hücre birçok geniş dallanmış *hücreiçi kanalcık* içerir. Hidroklorik asit, bu kanalcıkların villüse benzeyen zarlarında yapılır ve daha sonra dışarıya taşınır.

Hidroklorik asit oluşumunun kesin mekanizmaları ile ilgili farklı öneriler öne sürülmüştür. Bunlardan biri şekil 64-6'da gösterilmiştir ve şu basamakları içerir:

1. Klorür iyonları paryetal hücrenin sitoplazmasından kanalcıkların lümenine, sodyum iyonları ise lümen dışına aktif transport ile taşınırlar. Bu iki etki kanalcıklar içinde -40 ile -70 milivolt arasında negatif bir potansiyel yaratır. Bu da pozitif yüklü potasyum iyonlarının ve az miktarda sodyum iyonlarının hücre stoplazmasından kanalcıklara pasif difüzyonuna neden olur. Bu sayede, esas olarak, potasyum klorür ve daha az miktarda da sodyum klorür iyonları kanalcıklara girer.
2. Su, hücre sitoplazmasında *hidrojen iyonları* ve *hidroksil iyonlarına* ayrışır. Daha sonra, *hidrojen iyonları* potasyum iyonları ile değiştirilerek aktif olarak kanalcıklara salgılanır. Bu aktif değişim olayı H^+, K^+-ATPaz ile katalize edilir. Buna ek olarak, sodyum iyonları ayrı bir sodyum pompası ile aktif olarak geri emilir. Böylece, kanalcıklara difüze olan potasyum ve sodyum iyonlarının büyük bir kısmı geri emilmiş olur. Hidrojen iyonları bunların yerlerini alır ve kanalcıklardaki çözeltinin hidroklorik asit içeriğini oluşturur. Daha sonra, hidroklorik asit kanalcığın açık ucundan bez lümeni içine salgılanır.
3. İyonların kanalcıklara salgılanması nedeniyle su kanalcıklara ozmoz ile geçer. Böylece kanalcıklara giren salgının son şeklinde hidroklorik asit konsantrasyonu yaklaşık 150-160 mEq/litre, potasyum klorür



ŞEKİL 64-6

Hidroklorik asit salgılanması için öne sürülen mekanizma. ("P" ile gösterilen noktalar aktif pompaları, kesikli çizgiler serbest difüzyon ve ozmozu göstermektedir.)

konsantrasyonu 15 mEq/litre'dir ve az miktarda da sodyum klorür bulunur.

4. Son olarak, hücrede metabolizma sırasında oluşan veya kandan hücreye giren karbon dioksit karbonik anhidraz etkisi ile (ikinci basamakta suyun ayrışması sırasında oluşan) hidroksil iyonları ile bikarbonat iyonlarını oluşturmak üzere birleşir. Bikarbonat iyonları, hücre içine giren klorür iyonları ile değişerek hücreden hücredışı sıvıya girer ve daha sonra kanalcıklara salgılanırlar.

Pepsinojen Salgılanması ve Etkinleşmesi. Mide bezlerinin peptik ve müköz hücrelerinden birkaç farklı tip pepsinojen salgılanır. Buna karşın, pepsinojenlerin tümü aynı işlevlere sahiptir.

Pepsinojen ilk salgılandığında sindirme etkisine sahip değildir. Ancak, hidroklorik asitle temasa geçtiğinde ve özellikle daha önce oluşmuş pepsin ve hidroklorik asit ile temas ettiğinde etkin şekil olan pepsini oluşturur. Bu olayda molekül ağırlığı yaklaşık 42.500 olan pepsinojen, molekül ağırlığı yaklaşık 35.000 olan pepsin oluşturmak üzere parçalanır.

Pepsin yüksek derecede asit ortamda (optimum pH 1,8-3,5) etkin bir proteolitik enzimdir. Ancak pH 5'den yüksek olduğunda, proteolitik etkisi hemen hemen hiç kalmaz ve kısa sürede inaktif hale gelir. Böylece, hidroklorik asit midede proteinlerin sindirimi için pepsin kadar önem taşır. Bu özellik Bölüm 65'de tartışılmıştır.

İntrensek Faktörün Salgılanması. İleumda B_{12} vitaminin emilimi için gerekli olan *intrensek faktör*, hidroklorik asit ile birlikte *paryetal hücrelerden* salgılanır. Kronik gastritte olduğu gibi, midenin asit yapan hücrelerinin hasarı, kişide sadece aklorhidri (mide asit salgısının olmaması) oluşmasına yol açmakla kalmaz, sıklıkla kemik iliğinde eritrositlerin olgunlaşmasını engelleyerek *pernisiyöz aneminin* de ortaya çıkmasına neden olur. Bu konu Bölüm 32'de detaylı olarak tartışılmıştır.

Pilor Bezleri-Müküs ve Gastrin Salgılanması

Pilor bezleri yapısal olarak oksintik bezlere benzemekle birlikte, daha az miktarda peptik hücre içerirler ve hemen hemen hiç paryetal hücre içermezler. Bunun yerine, esas olarak mide bezlerinin müköz boyun hücreleri ile aynı olan müköz hücreler içerirler. Bu hücreler daha önce tartışıldığı gibi, az miktarda pepsinojen, özellikle büyük miktarda ince müküs salgılarlar ve bu da hem besinlerin hareketini kayganlaştırır, hem de mide duvarını gastrik enzimler tarafından sindirilmekten korur. Pilor bezleri ayrıca mide salgısını kontrol etmede önemli role sahip olan gastrin hormonu da salgılarlar.

Yüzey Müköz Hücreleri

Mide mukozasının bezler arasında kalan tüm yüzeyi basit olarak "yüzey müköz hücreleri" adı verilen farklı bir tip müköz hücrelerin oluşturduğu sürekli bir tabaka ile örtülüdür. Bu hücreler aşırı miktarda *visköz* bir müküs salgılarlar. Müküs mukozayı 1 mm'den daha kalın bir jel tabakası ile örterek hem mide duvarının korunmasında adeta bir kabuk görevi görür, hem de besinlerin taşınması sırasında kayganlaştırılmalarında rol oynar.

Müküsün bir diğer özelliği de *alkali* olmasıdır. Böylece, altındaki normal mide duvarı hiç bir zaman yüksek derecede asidik, proteolitik mide sekresyonu ile doğrudan temas etmemiş olur. Besinlerle en ufak temas ve özellikle mukozanın tahrişi müküs hücrelerini doğrudan uyararak bol miktarda kalın ve alkali visköz müküs salgılamalarına yol açar.

Mide Asit Sekresyonunun Uyarılması

Oksintik Bezlerin Paryeal Hücreleri Hidroklorik Asit Salgılayan Tek Hücredir. Mide gövdesindeki gastrik bezlerin derin kısımlarında yerleşmiş olan *paryetal hücreler* hidroklorik asit salgılayan yegane hücrelerdir. Bölümde daha önce de belirtildiği gibi, bu hücreler tarafından salgılanan sıvının asiditesi ileri derecede yüksek olabilir. Bu sıvının pH'sı 0,8 gibi çok düşük düzeylere erişebilir. Bu asit sıvının salgılanması, sürekli olarak endokrin ve sinirsel sinyallerin kontrolü altındadır. Ayrıca, paryetal hücreler başlıca görevleri *histamin* salgılamak olan enterokromafin benzeri hücreler (EKH) ile de yakın ilişki içindedir.

Enterokromafin hücreler gastrik bezlerin derin kısımlarına yakın olarak yerleşmişlerdir ve bu nedenle bu hücrelerden salgılanan histamin, bezlerin paryetal hücreleri ile doğrudan temas halindedir. Paryetal hücreler tarafından hidroklorik asit yapım ve salgılanma hızı, direkt olarak enterokromafin hücrelerden salgılanan histamin miktarı ile ilişkilidir. Enterokromafin hücrelerden histamin salgılanması çeşitli yollarla uyarılır: (1) Olasılıkla en güçlü uyaran, hemen tamamen mide mukozasının antral kısmında et ve diğer besinlerdeki proteinlere karşı yapılan *gastrin* hormonudur. (2) Buna ek olarak, enterokromafin hücreler daha az oranda a) vagal sinir uçlarından salgılanan asetilkolin ile ve b) mide duvarındaki enterik sinir sistemi tarafından salgılanan hormonal maddelerle de uyarılırlar. Öncelikle enterokromafin hücreleri kontrol eden gastrin mekanizmasını ve bu hücreler tarafından kontrol edilen hidroklorik asit salgılama mekanizmasını tartışacağız.

Asit Salgılamanın Gastrin İle Uyarılması. Gastrin *G hücreleri* de denilen, *gastrin hücrelerinden* salgılanan bir hormondur. Bu hücreler midenin distal ucunda yer alan *pilor bezlerinde* yerleşmişlerdir. Gastrin iki şekilde salgılanan büyük bir polipeptittir. Büyük şekli G-34, 34 aminoasit içerirken, küçük şekli G-17 ise 17 aminoasit içerir. Her ikisi de önemli olmakla birlikte, küçük şekil daha fazla miktardadır.

Et veya protein içeren diğer besinler midenin antral bölümüne eriştiğinde, bu besinlerdeki proteinlerin bir kısmı *pilor bezindeki gastrin hücrelerine* doğrudan etki ederek gastrin salgılanmasını uyarır. Mide sıvıları gastrini hızla mide gövdesindeki *kromafin hücrelere* taşırlar ve bu yolla *histamin doğrudan derin oksintik bezler içine salgılanır*. Histamin daha sonra hızlı bir şekilde gastrik hidroklorik asit sekresyonunu uyarır.

Pepsinojen Salgılanmasının Düzenlenmesi

Pepsinojen salgısının düzenlenmesi, asit salgısının düzenlenmesinden daha az karmaşıktır. Bu olay iki tip uyarı ile başlatılır: (1) *Vagus sinirlerinden* veya diğer enterik sinirlerden serbestlenen asetilkolin tarafından *peptik hücrelerin* uyarılması ve (2) midedeki aside bağlı olarak peptik hücre salgısının uyarılması. Asit olasılıkla peptik hücreleri doğrudan uyarmamakta, ancak ilave enterik reflekslere yol açarak peptik hücrelere ulaşan sinirsel uyarıları desteklemektedir. Bu nedenle, protein sindirimini sağlayan *pepsinin* ön maddesi olan *pepsinojenin* salgı hızı, midedeki asit miktarından güçlü bir şekilde etkilenir. Normal miktarlarda asit salgılama yetenekleri kaybolmuş kişilerde, peptik hücreler sağlam olmakla birlikte pepsinojen salgısı çok düşüktür.

Mide Sekresyonunun Evreleri

Mide sekresyonunun 3 evrede gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 64-7'de gösterildiği gibi). Bunlar *sefalik evre*, *mide evresi* ve *intestinal evre*'dir.

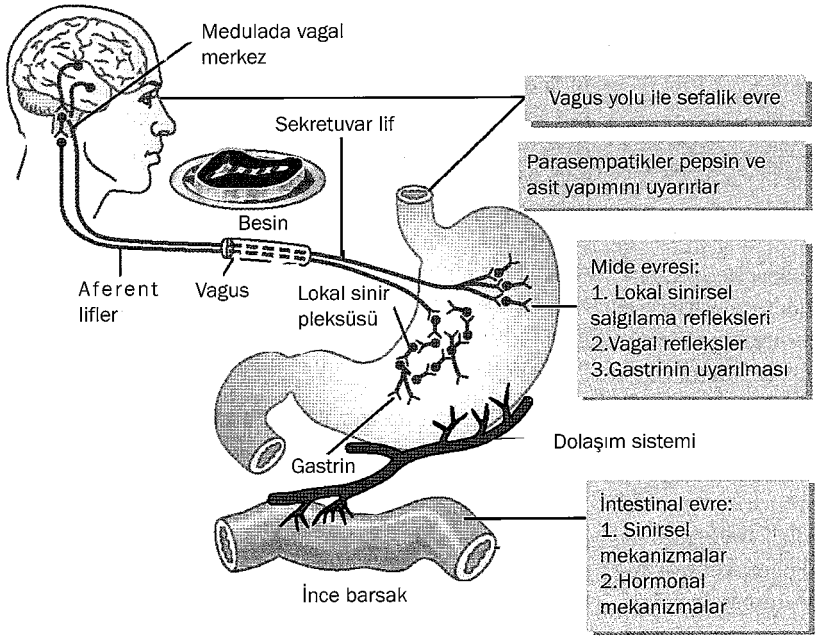
Sefalik Evre (Beyin Evresi). Mide salgısının sefalik evresi, besin mideye girmeden önce özellikle besinin yenilmesi sırasında gerçekleşir. Besinin görüntüsüne, kokusuna, düşünülmesine veya tadına bağlı olarak ortaya çıkar. İştah ne derece fazlaysa uyarılma da o derece fazla olur. Salgının beyin evresini oluşturan sinirsel uyaranlar serebral korteksten ve amigdala ya da hipotalamustaki iştah merkezlerinden kaynaklanırlar. Daha sonra vagusların dorsal motor nükleusları yolu ile mideye ulaşırlar. Salgılamanın bu evresi, besinin yenilmesi ile oluşan tüm mide salgısının yaklaşık %20'sini oluşturur.

Mide Evresi. Besin maddesi mideye girer girmez, (1) mideden beyne ve oradan tekrar mideye dönen uzun bir vagovagal refleksi, (2) lokal enterik refleksleri ve (3) gastrin mekanizmasını başlatır. Bunların tümü besin midede bulunduğu sürece saatlerce devam eden mide sıvısı salgılanmasına yol açarlar. Salgının mide evresi toplam mide salgısının yaklaşık yüzde 70'inden sorumludur. Böylece, yaklaşık 1500 mililitre olan toplam gastrik sekresyonun büyük bir bölümünü oluşturur.

Barsak Evresi. Besin maddesinin ince barsağın üst kısmında özellikle duodenumda bulunması, mideden az miktarda mide sıvılarının salgılanmaya devam etmesine neden olur. Bu kısmen duodenal mukozadan salgılanan az miktarlardaki gastrine bağlıdır.

Gastrik Salgılamanın Mide Sonrasında İntestinal Etkenlere Bağlı Baskılanması

Salgılamanın erken intestinal evresinde kimüs gastrik salgıyı uyarmasına rağmen paradoksal olarak diğer zamanlarda salgılamayı baskılar. Bu baskılama en az iki etkiden kaynaklanır:



ŞEKİL 64-7

Mide salgısının evreleri ve düzenlenmesi.

1. İnce barsakta besin bulunması miyenterik sinir sistemi ve aynı zamanda mide salgısını baskılayan ekstrensek sempatik ve vagus sinirleri yolu ile yayılan *ters bir enterogastrik refleksi başlatır.* Bu refleks ince barsakta gerilme, ince barsağın üst bölümlerinde asit varlığı, protein parçalanma ürünlerinin varlığı veya mukozanın iritasyonu ile başlayabilir. Bu olay Bölüm 63'de anlatılan karmaşık mekanizmanın bir parçasıdır. Barsaklar tamamen dolu olduğunda, mide boşalmasını yavaşlatma yönünde etki eder.
2. İnce barsağın üst kısmında asit, yağ, protein yıkım ürünleri, hiperozmotik veya hipoozmotik sıvıların varlığı veya herhangi iritan bir madde çeşitli barsak hormonlarının salgılanmasına yol açar. Bunlardan biri olan *sekretin*, özellikle pankreas sekresyonunun kontrolünde önemlidir. Bunun yanısıra, sekretin mide sekresyonunu engeller. Diğer üç hormon, *gastrik inhibitör peptit, vazoaktif intestinal polipeptit* ve *somatostatin mide salgısını* inhibe etmede hafif ile orta derecede etkilidirler.

İntestinal etkenlerle mide salgısını baskılamanın işlevsel amacı, olasılıkla ince barsak dolu veya çok aktif olduğunda, mideden kimüsün serbestlenmesini yavaşlatmaktır. Gerçekten de, enterogastrik baskılayıcı refleksler ve baskılayıcı hormonlar Bölüm 63'de tartışıldığı gibi, genellikle mide salgısını azaltırken, aynı zamanda mide hareketlerini de yavaşlatırlar.

Sindirim Arası Dönemde Mide Salgısı. Sindirim arası dönemde barsağın diğer bölgelerinde çok az veya hiç sindirim yokken, mide saatte birkaç mililitre mide sıvısı salgılar. Oluşan sekresyon hemen tamamen oksintik olmayan tiptedir, yani çok az pepsin içeren ve hemen hiç asit içermeyen esas olarak *müküsten* oluşan bir salgıdır.

Güçlü duygusal uyaranlar, sıklıkla ileri derecede peptik ve asidik olan sindirim arası salgıyı saatte 50 mililitre veya daha fazla düzeye artırır. Bu salgı, yemeğin başlangıcında sefalik fazın sekresyonu artırmasına benzer şekilde gerçekleşir. Emosyonal uyaranlara bağlı sekresyondaki artışın peptik ülserlerin gelişiminde etkili faktörlerden biri olduğuna inanılmaktadır. Bu konu, Bölüm 66'da tartışılmıştır.

Gastrin ve Diğer Gastrointestinal Hormonların Kimyasal İçeriği

Gastrin, kolesistokinin ve sekretin molekül ağırlıkları sırası ile 2000, 4200 ve 3400 olan büyük polipeptitlerdir. Gastrin ve kolesistokininin molekül zincirlerindeki son 5 aminoasit birbirinin aynıdır. Gastrinin aktivitesi son dört aminoasite, kolesistokininin ise son sekiz aminoasite bağlıdır. Sekretin aktivitesi için ise, sekretindeki aminoasit moleküllerinin tümü gereklidir.

Doğal gastrinin son 4 aminoasiti ile birlikte alanin içeren sentetik gastrin, doğal gastrin ile aynı fizyolojik özelliklere sahiptir. Bu sentetik ürün *pentagastrin* adını alır.

Pankreas Salgısı

Pankreas, midenin altında, ona paralel uzanan, Şekil 64-2'de gösterildiği gibi, iç yapısı tükürük bezlerine benzeyen büyük bileşik bir bezdir (Şekil 64-10). *Pankreas asinüslerinden* pankreas sindirim enzimleri salgılanırken, asinüslerden çıkan küçük kanalcıklardan ve daha büyük kanallardan bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanır. Bu karışım daha sonra, uzun *pankreatik kanal* içinde akar. Bu kanal sıklıkla, *Oddi sfinkteri* ile çevrili *Vater papillası* içinden duodenuma açılmadan hemen önce hepatik kanala katılır.

Pankreatik sıvılar ince barsağın üst bölümlerinde kimüs varlığında bol miktarda salgılanır ve sıvının özelliğini büyük ölçüde kimüste bulunan besinlerin tipi belirler. (Pankreas aynı zamanda *insülin* de salgılar. Ancak insülin intestinal pankreatik sıvıları salgılayan pankreatik dokudan salgılanmaz. İnsülin, *Langerhans adacıklarından* salgılanır ve barsağa değil *kana* verilir. Bu konu ayrıntılı şekilde Bölüm 78'de tartışılmıştır).

Pankreasın Sindirim Enzimleri

Pankreas salgısı üç ana tip besinin sindirimi için gerekli enzimleri içerir. Bu besinler, proteinler, karbonhidratlar ve yağlardır. Buna ek olarak, mideden duodenuma boşalan asit kimüsün nötralize edilmesinde önemli rol oynayan bikarbonat iyonlarını da bol miktarda içerir.

Proteolitik enzimler arasında en önemlileri, *tripsin, kemotripsin ve karboksipolipeptidazdır.* Bunlar içinde en fazla bulunanı tripsindir.

Tripsin ve kemotripsin tümüyle ya da kısmen sindirilmiş olan proteinleri çeşitli büyüklükteki peptitlere parçalarlar; ancak tek tek aminoasitlere kadar parçalayamazlar. Diğer taraftan, karboksipolipeptidaz bazı peptitleri aminoasitlerine kadar ayırır ve böylece proteinlerin çoğunun aminoasitlere kadar sindirilmesi tamamlanmış olur.

Karbonhidratlara etkili pankreatik enzim esas olarak *pankreatik amilaz*dır. Bu da nişasta, glikojen ve diğer karbonhidratların bir çoğunu (selüloz hariç) disakkaritler ve trisakkaritler oluşturmak üzere hidrolize eder.

Yağ sindiriminin başlıca enzimleri ise: (1) *pankreatik lipaz*, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar, (2) *kolesterol esteraz*, kolesterol esterlerini parçalar ve (3) *fosfolipaz*, fosfolipitlerden yağ asitlerini ayırır.

Proteolitik sindirim enzimleri pankreas hücrelerinden sentezlendiklerinde *tripsinojen, kemotripsinojen ve prokarboksipolipeptidaz* adını alan enzimatik olarak inaktif şekillerinde bulunurlar. Barsak kanalına

salgılandıktan hemen sonra aktifleşirler. Tripsinojen, kimüsün mukoza ile teması sonucu barsak mukozasından salgılanan *enterokinaz* enzimi tarafından aktif hale dönüşür. Ayrıca, tripsinojenden oluşan tripsin tarafından da otokatalitik olarak aktifleşebilir. Kemotripsinojen, tripsin ile aktif şekli olan kemotripsine dönüşür ve prokarboksipolipeptidaz da benzer şekilde aktif hale geçer.

Tripsin Baskılayıcının Salgılanması Pankreasın Kendisini Sindirmesini Önler. Pankreas sıvısındaki proteolitik enzimlerin barsağa salgılanmadan önce inaktif şekilde olmaları önem taşır; çünkü aksi halde tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilirlerdi. Asinüslere proteolitik enzimleri salgılayan hücreler aynı zamanda *tripsin inhibitörü* adı verilen farklı bir madde daha salgılarlar. Bu madde enzim granüllerini çevreleyen glandüler hücrelerin sitoplazmasında depolanır ve tripsinin salgı hücreleri içinde, asinüslerde ve pankreas kanallarında aktivasyonunu önler. Tripsin diğer proteolitik enzimleri aktive ettiği için, tripsin inhibitörü diğerlerinin aktivasyonunu da önlemiş olur.

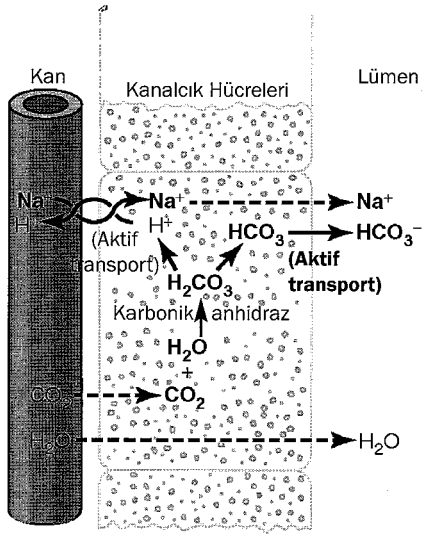
Pankreas ciddi şekilde hasara uğradığında veya bir kanal tıkandığında, hasarlı alanda büyük miktarda pankreas salgısı birikir. Bu durumlarda, tripsin inhibitörünün etkisi bazen yetersiz kalabilir ve pankreas salgıları hızla aktive olarak pankreasın tümünü birkaç saat içinde sindirebilir. *Akut pankreatit* adı verilen bu durum şoka yol açması nedeniyle sıklıkla ölümcüldür. Ölüme yol açmadığı durumlarda da genellikle ömür boyu pankreas yetmezliği ile sonuçlanır.

Bikarbonat İyonlarının Salgılanması

Pankreas sıvısındaki enzimlerin tümüyle pankreas bezlerinin asinüsleri tarafından salgılanmasına rağmen, pankreas özsuyunun diğer iki önemli maddesi olan bikarbonat iyonları ve su, esas olarak büyük miktarlarda asinüslerden çıkan kanal ve kanalcıkların epitel hücrelerinden salgılanır. Pankreas bol miktarda pankreas sıvısı salgılamak üzere uyarıldığında, bikarbonat iyon konsantrasyonu plazma düzeyinin beş katı olacak şekilde 145 mEq/litre'ye kadar artabilir. Bu bol miktardaki alkali sıvı, mideden duodenuma giren asidi nötralize eder.

Pankreas kanalları ve kanalcıklarına sodyum bikarbonat çözeltisi salgılanmasındaki ana basamaklar Şekil 64-8'de gösterilmiştir. Bu basamaklar şunlardır:

1. Karbon dioksit kandan hücre içine difüze olur ve karbonik anhidraz etkisiyle karbonik asit (H_2CO_3) oluşturmak üzere su ile birleşir. Daha sonra, karbonik asit bikarbonat iyonları ve hidrojen iyonlarına (HCO_3^- ve H^+) ayrışır. Bikarbonat iyonları hücrenin *lümen tarafındaki* yüzünden sodyum iyonları ile birlikte aktif transport yoluyla kanal lümenine taşınır.



ŞEKİL 64-8

Pankreas kanal ve kanalcıklarından izoosmotik sodyum bikarbonat salgılanması.

2. Hücre içinde karbonik asidin ayrışması ile oluşan hidrojen iyonları, hücrenin *kan tarafındaki kenarından* yine sekonder *aktif transport* olayı ile sodyum iyonları ile değişir. Daha sonra, sodyum iyonları *lümen tarafındaki* kenardan pankreas kanalına geçer ve bikarbonat iyonlarının sekresyonu için elektriksel nötrlüğü sağlar.
3. Sodyum ve bikarbonat iyonlarının kandan lümene geçişi suyun da pankreas kanalına ozmozla geçişini sağlayan ozmotik gradyanı yaratır. Böylece, hemen tamamen izoozmotik bikarbonat solüsyonu oluşumuna yol açar.

Pankreas Salgısının Düzenlenmesi

Pankreas Salgısının Temel Uyaranları

Pankreas salgısına yol açan başlıca üç temel uyaran vardır. Bunlar:

1. Parasempatik vagal sinir uçlarından ve enterik sinir sistemindeki diğer kolinerjik sinirlerden salgılanan *asetilkolin*,
2. İnce barsağa besin maddesinin girmesiyle duodenum ve jejunum mukozasının üst bölümlerinden salgılanan *kolesistokinin*,
3. İnce barsağa yüksek derecede asidik bir besinin girmesiyle duodenum ve jejunumun aynı mukozal bölgelerinden salgılanan *sekretin*'dir.

Bunlardan ilk ikisi olan asetilkolin ve kolesistokinin pankreasın asiner hücrelerini kanal hücrelerinden

daha fazla uyarırlar. Böylece, bol miktarda sindirim enzimlerinin yapımına yol açarken, görece olarak daha az miktarda su ve elektrolit salgılanmasına yol açarlar. Sıvı olmadığında, enzimlerin birçoğu daha fazla miktarda sıvı gelip onları duodenuma sürükleyinceye dek, geçiçi olarak asinüslerde ve kanallarda depolanırlar. Diğer iki uyaranın tersine sekretin, esas olarak kanal epitel hücrelerinden büyük miktarda sodyum bikarbonat salgılanmasına yol açar.

Farklı Uyaranların Birikimli Etkileri. Pankreas salgısına farklı uyaranların hepsi birden etkili olduğunda salgı, bu uyaranların tek başlarına yaptıkları etkilerin toplamından daha fazla olur. Bu nedenle, bu farklı uyaranların birbirlerini "potansiyalize" ettikleri söylenir. Böylece, normalde pankreas salgısı sadece tek bir uyarana bağlı olmayıp pek çok farklı uyaranın birarada etkisi ile gerçekleşir.

Pankreas Salgısının Evreleri

Pankreas salgısı, mide salgısına benzer şekilde üç evrede gerçekleşir. Bunlar, *sefalik evre, mide evresi ve intestinal evre*'dir. Bu dönemlerin başlıca özellikleri şunlardır:

Sefalik ve Mide Evreleri. Pankreas salgısının sefalik evresinde midede salgısıya yol açan aynı sinirsel uyaranlar pankreastaki vagal sinir uçlarından asetilkolin serbestlenmesine yol açarlar. Bu uyarılar pankreas asinüsleri ve kanallarına orta derecede enzim salgılanmasına neden olur. Bu miktar yemek sonrası salgılanan toplam pankreas enzimlerinin %20'sini oluşturur. Salgının küçük bir miktarı pankreas kanallarından barsağa dökülür, çünkü enzimlerle birlikte sadece çok az miktarda su ve elektrolitler salgılanır.

Mide evresinde, enzim salgısına yol açan sinirsel uyaran devam eder ve bu da yemek sonrası salgının %5 ile 10'unu oluşturur. Sıvı salgılamanın belirgin derecede az olması nedeniyle yine bu salgının sadece az bir bölümü duodenum lümenine ulaşır.

İntestinal Evre. Kimüs mideyi terkedip ince barsağa girdikten sonra, pankreas salgısı, özellikle *sekretin* hormonunun etkisiyle, artar.

Sekretin Bol Miktarda Bikarbonat Salgılanmasına Yol Açar-Asidik Yapıdaki Mide Kimüsünün Nötralizasyonu: Sekretin, 27 aminoasit içeren bir polipeptittir (molekül ağırlığı yaklaşık 3400). Doudenum ve jejunum mukozasında yer alan S-hücreleri adı verilen hücrelerde inaktif prosekretin şeklinde bulunur. pH'sı 4,5 ile 5,0'den daha düşük asidik bir kimüs mideden duodenuma girdiğinde, sekretinin salgılanmasına ve aktivasyonuna yol açar. Sekretin daha sonra kana emilir. Kimüste gerçekten sekretin salgısına yol açan tek madde mideden gelen hidroklorik asittir.

Sekretin daha sonra pankreastan yüksek konsantrasyonda bikarbonat (145 mEq/litre'ye varan) ancak düşük konsantrasyonda klorür iyonu içeren sıvı salgılanmasına yol açar. Sekretin mekanizması özellikle iki nedenle çok önemlidir. Birincisi, duodenal içeriğin pH'sı 4,5 ile 5,0'in altına düştüğünde, sekretin ince barsak mukozasından salgılanmaya başlar. pH 3,0'ün altına düştüğünde sekretinin salgılanması daha da artar. Bu, hızla bol miktarda sodyum bikarbonat içeren pankreas salgısı salgılanmasına yol açar ve duodenum içeriğinde aşağıda gösterilen reaksiyona neden olur:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

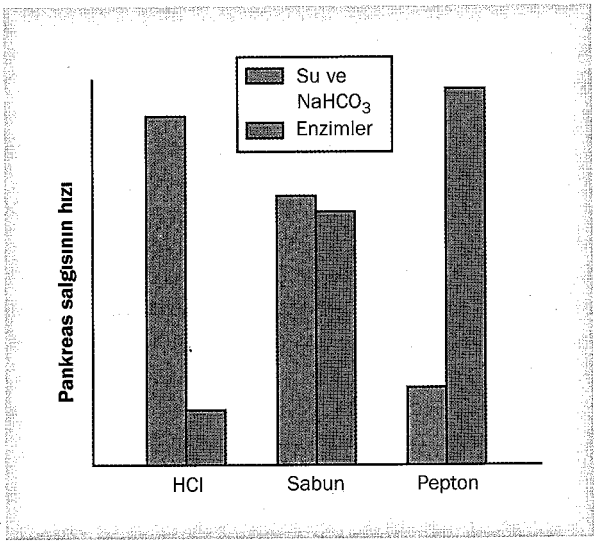
Karbonik asit hızla kârbon dioksit ve suya ayrışır. Karbon dioksit kana geçer ve akciğerlerden atılır. Böylece, duodenumda nötral sodyum klorür solüsyonu kalır. Bu yolla hem mideden duodenuma boşalan asitli maddeler nötralize edilmiş olur, hem de mide sıvılarının peptik aktivitesi hızla önlenmiş olur. İnce barsak mukozasının asitli gastrik sıvının sindirici etkisine karşı koyamaması nedeniyle bu mekanizma duodenum ülseri gelişiminden korunmada çok önem taşır. Bu konu, Bölüm 66'da daha ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

İkinci olarak, pankreastan yapılan bikarbonat salgısı pankreas enzimlerinin etkisi için uygun pH ortamı sağlar. Bu pH değeri hafifçe alkali veya nötral değerdedir (7,0-8,0). Sodyum bikarbonat sekresyonunun pH'sı ortalama 8,0'dir.

Kolesistokinin-Pankreastan Enzim Salgısının Kontrolüne Katkısı. İnce barsağın üst bölümünde besin maddesi bulunması, duodenum ve üst jejunum bölümü mukozasında yer alan I hücreleri adı verilen farklı bir hücre grubundan ikinci bir hormon olan *kolesistokinin* salgılanmasına neden olur. Kolesistokinin 33 aminoasit içeren bir hormondur. Özellikle *proteozların* ve *peptonların* (proteinin kısmen sindirilmesi sonucu ortaya çıkarlar) ve mideden gelen kimüste bulunan *uzunzincirli yağ asitlerinin* varlığında salgılanır.

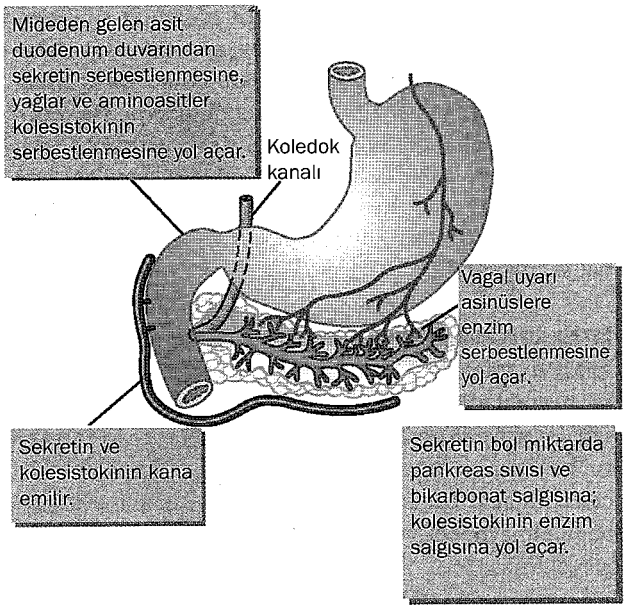
Sekretin gibi, kolesistokinin de, kan yolu ile pankreasa geçer ve asiner hücrelerden sodyum bikarbonat salgısı yerine esas olarak büyük miktarda sindirim enzimleri salgılanmasına yol açar. Bu etki vagal uyarıya bağlı etkiye benzer ancak, daha güçlü bir etkidir. Yemek sonrası salgılanan toplam pankreas salgısının %70 ile 80'ini oluşturur.

Sekretin ve kolesistokininin uyarıcı etkileri arasındaki farklar Şekil 64-9'da gösterilmiştir. (1) Duodenumda asit varlığına yanıt olarak yoğun bikarbonat sekresyonu sekretin ile uyarılır, (2) sabuna (yağ) bağlı ikili etki ve (3) pepton varlığında yoğun enzim salgısı kolesistokinin ile uyarılır.



ŞEKİL 64-9

Doudenumda asit (HCl), yağ (sabun) veya pepton çözeltileri varlığında pankreastan sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$), su ve enzim salgılanması.



ŞEKİL 64-10

Pankreas salgısının düzenlenmesi.

Şekil 64-10 pankreas salgılarını düzenleyen önemli faktörleri özetlemektedir. Günlük salgılanan toplam miktar yaklaşık 1 litredir.

Karaciğer Tarafından Safra Salgılanması; Safra Sisteminin Fonksiyonları

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biri, normal düzeyi 600-1000 ml/gün olan *safra*'yı salgılamaktır. Safranın iki önemli işlevi vardır :

Birincisi, safra yağların sindirimi ve emiliminde önemli bir rol oynar. Safradaki enzimler yağ sindiriminde görev almazlar, ancak safradaki *safra asitleri* iki etki gösterir: (1) büyük yağ partiküllerinin pankreas sıvısındaki lipaz enzimleri tarafından parçalanabilecek çok sayıda küçük parçalara emülsifiye edilmesine yardım ederler ve (2) yağ sindiriminin son ürünlerinin barsak mukoza zarından taşınmasına ve emilimine yardım ederler.

İkinci olarak, safra kandan çeşitli önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynar. Bunlar arasında kolesterol ve özellikle, hemoglobin parçalanma ürünü olan *bilirübin* yer alır.

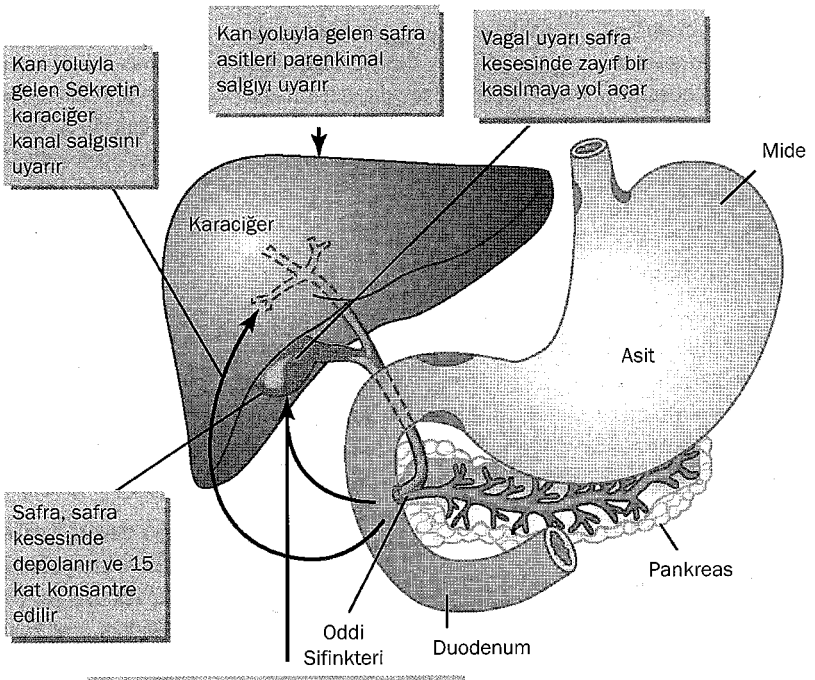
Safra Salgısının Fizyolojik Anatomisi

Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir. (1) Başlangıç kısmı *hepatositler* tarafından salgılanır. Bu salgı büyük miktarda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeleri içerir. Hepatik hücrelerin arasında yer alan küçük *safra kanalcıklarına* salgılanır. (2) Safra daha sonra, interlobüler septumlara doğru akar. Burada kanalcıklar *terminal safra kanallarına* dökülür ve daha sonra giderek daha büyük kanallara dökülerek sonunda *hepatik kanal ve koledok kanalına ulaşır*. Buradan safra ya doğrudan duodenuma dökülür ya da sistik kanal yolu ile safra kesesine yönelir. Bu yollar Şekil 64-11'de gösterilmiştir.

Safra kanalları içindeki yolu boyunca salgının başlangıç kısmına ikinci bir kısım eklenir. Bu ilave salgı kanal ve kanalcıkları örten salgı epitel hücrelerinden salgılanan sodyum ve bikarbonat iyonlarından oluşan sulu bir salgıdır. Bazen bu ikinci kısım, toplam safra miktarında %100 oranında ilave bir artışa yol açacak derecede artabilir. Bu salgı *sekretin* ile uyarılır; böylece bikarbonat iyon miktarı artarak mideden gelen asit nötralize edilmiş olur.

Safranın Safra Kesesinde Depolanması ve Yoğunlaştırılması. Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde depolanır. Safra kesesinin maksimum hacmi sadece 30 ile 60 mililitredir. Buna rağmen, 12 saatlik safra salgısı (genellikle yaklaşık 450 mililitredir) safra kesesinde depolanabilir. Çünkü, su, sodyum, klorür ve diğer küçük elektrolitlerin birçoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasında emilir ve böylece safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirübin gibi bileşenlerle safra içeriği yoğunlaşır.

Emilimin büyük kısmı sodyumun safra kesesi epitelinden aktif transportu ile gerçekleşir. Bunu klorür, su ve diğer çözünür maddelerin ikincil emelimi izler.



ŞEKİL 64-11

Safranın karaciğerde salgılanması ve safra kesesinin boşalması.

Safra normalde bu yolla yaklaşık 5 kez konsantre edilir ama, maksimum 20 kez konsantre edilebilir.

Safranın Bileşimi. Tablo 64-2 safranın karaciğerden salgılandıktan ve safra kesesinde konsantre edildikten sonraki bileşimini göstermektedir. Safranın bileşiminde en fazla miktarda bulunan maddenin *safra tuzları* olduğu görülmektedir. Safra tuzları safradaki toplam solüt miktarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Ayrıca, *bilirübin, kolesterol, lesitin* ve plazmanın normal elektrolitleri de büyük miktarlarda salgılanmaktadır.

Safra kesesinde yoğunlaştırma aşamasında, su ve elektrolitlerin büyük kısmı (kalsiyum iyonları hariç) safra kesesi mukozasından geri emilir. Safra tuzlarının diğer bileşenleri ve lipit maddeler olan kolesterol ve lesitin geri emilemez ve böylece safra kesesindeki safra ileri derecede yoğun hale gelmiş olur.

TABLO 64-2

Safranın Bileşimi

	Karaciğer Safrası	Safra Kesesi Safrası
Su	97,5 gr/dl	92 gr/dl
Safra Tuzları	1,1 gr/dl	6 gr/dl
Bilirübin	0,04 gr/dl	0,3 gr/dl
Kolestrol	0,1 gr/dl	0,3-0,9 gr/dl
Yağ asitleri	0,12 gr/d	0,3-1,2 gr/dl
Lesitin	0,04 gr/dl	0,3 gr/dl
Na^+	145 mEq/lt	130 mEq/lt
K^+	5 mEq/lt	12 mEq/lt
Ca^+	5 mEq/lt	23 mEq/lt
Cl^-	100 mEq/lt	25 mEq/lt
HCO_3^-	28 mEq/lt	10 mEq/lt

Safra Kesesinin Boşalması-Kolesistokininin Uyarıcı Rolü. Besin maddesi gastrointestinal kanalın üst kısmında sindirilmeye başladığında, özellikle yemekten yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalmaya başlar. Boşalmanın ana nedeni safra kesesi duvarının ritmik kasılmalarıdır. Ancak, etkin bir boşalma için aynı anda koledok kanalı ile duodenum arasındaki bağlantıyı sağlayan *Oddi sfinkterinin* de gevşemesi gerekir.

Safra kesesi kasılmalarını başlatan en güçlü uyarı *kolesistokinin* hormonudur. Bu hormon pankreasta asiner hücrelerden enzim artıran kolesistokinin ile aynıdır. Duodenum mukozasından kana salgılanması için başlıca uyarı duodenuma giren yağlı besinlerdir.

Kolesistokininin yanısıra, safra kesesi daha az güçlü olarak vagus ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri tarafından da uyarılır. Bunlar gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde hareket ve salgıyı artıran sinirlerle aynıdır.

Özet olarak, safra kesesi depoladığı konsantre safrayı kolesistokinine cevap olarak duodenuma boşaltır. Yemek-

te yağ bulunmadığında, safra kesesi zayıf şekilde boşalır; ancak, yeterli miktarda yağ varlığında yaklaşık 1 saat içinde tamamen boşalır. Şekil 64-11 safra salgılanmasını, safra kesesinde depolanmasını ve keseden duodenuma boşalmasını özetlemektedir.

Yağ Sindirimi ve Emiliminde Safra Tuzlarının İşlevleri

Karaciğer hücreleri hergün yaklaşık 6 gram *safra tuzu* sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi diyette bulunan veya yağ metabolizması sırasında karaciğer hücrelerinden sentezlenen *kolesteroldür*. Kolesterol ilk önce yaklaşık eşit oranlarda *kolik asit ve kenodeoksikolik asite* dönüşür. Bu asitler daha sonra başlıca glisin ve daha az oranda da taurin ile birleşip *gliko- ve tauro-konjuge safra asitlerini* oluştururlar. Daha sonra, sodyum tuzları başta olmak üzere bu asitlerin tuzları safraya salgılanır.

Safra tuzlarının barsak kanalında iki önemli etkisi vardır:

İlki, besindeki yağ partikülleri üzerine deterjan etkileri vardır. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağ globüllerinin küçük parçalara ayrılmasına imkan sağlayan karıştırmayı sağlar. Buna safra tuzlarının *emülsifiye edici* veya *deterjan işlevi* adı verilir.

İkinci olarak, emülsifiye edici etkiden daha önemli olarak, safra tuzları (1) yağ asitlerinin, (2) monogliseritlerin, (3) kolesterol ve (4) diğer lipitlerin barsak kanalından emilimine yardım ederler. Bunu lipitlerle küçük kompleksler oluşturarak yaparlar. Oluşan komplekslere *miçel* adı verilir. Miçeller safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeniyle kimüste yarı çözünür nitelikteki maddelerdir. İntestinal lipitler bu yapı içinde mukozadan geçebilir özellik kazanırlar ve daha sonra kana emilirler. Bu mekanizma Bölüm 65'de ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Barsakta safra tuzları olmadığında, lipitlerin %40'ı dışkıyla kaybedilir ve kişide sıklıkla bu besinin kaybına bağlı olarak metabolik yetmezlik gelişir.

Safra Tuzlarının Enterohepatik Dolaşımı. Safra tuzlarının yaklaşık %94'ü ince barsaktan absorbe olur. Bunun yaklaşık yarısı ince barsağın başlangıç kısımlarında *difüzyon* ile, geri kalanı ise distal ileumda *aktif transport* ile gerçekleşir. Daha sonra portal kana girerek karaciğere geçerler. Bu tuzların hemen hemen tamamı karaciğerde ilk geçişte venöz sinüslerden hepatik hücrelere emilir ve daha sonra safraya salgılanırlar.

Bu yolla tüm safra asitlerinin yaklaşık %94'ü safraya geri döner. Böylece, bu safra tuzları dışkıyla atılmadan önce 17 kez tekrar tekrar dolaşmış olurlar. Dışkıyla atılan az bir kısım safra tuzları da sürekli olarak karaciğer hücreleri tarafından yenilenir. Safra tuzlarının bu dolaşımına *enterohepatik dolaşım* adı verilir.

Karaciğerden günlük salgılanan safra miktarı büyük oranda safra tuzlarının varlığına bağlıdır. Enterohepatik dolaşımdaki safra tuzlarının miktarı ne kadar büyükse (genellikle toplam yaklaşık 2,5 gram) safra salgısı da o kadar fazla olur. Gerçekten de, ek olarak fazla miktarda safra tuzu alınması günlük safra salgısını yüzlerce mililitre artırır.

Safra tuzları ileumdan geri emilmeden safra fistülü ile birkaç gün veya hafta süreyle dışarı boşaltılırsa, karaciğer safra tuzu yapımını 6-10 kat artırır. Bu da gün boyunca safra salgı hızını normale yaklaştırır. Bu durum, günlük safra tuzu salgısının aktif olarak safra tuzlarının enterohepatik dolaşımda bulunması (veya yokluğu) ile kontrol edildiğini göstermektedir.

Safra Salgısı Kontrolünde Sekretinin Rolü. Safra asitlerinin safra sekresyonu üzerine güçlü uyarıcı etkilerine ek olarak, *sekretin* hormonu da safra salgısını artırır. Bu salgı safra kanal ve kanalcıklarındaki epitel hücrelerinden salgılanan ve esas olarak hemen tamamen bikarbonattan zengin sulu bir çözelti şeklindedir. Bikarbonat daha sonra ince barsağa geçer ve mideden gelen asidi nötralize eden pankreas kaynaklı bikarbonata ilave olur. Böylece, duodenal asidi nötralize eden sekretinin geribildirim mekanizması sadece pankreas salgısı üzerine etkileri yoluyla değil, karaciğer kanal ve kanalcıklarının salgısı üzerine etkileri yoluyla da işler.

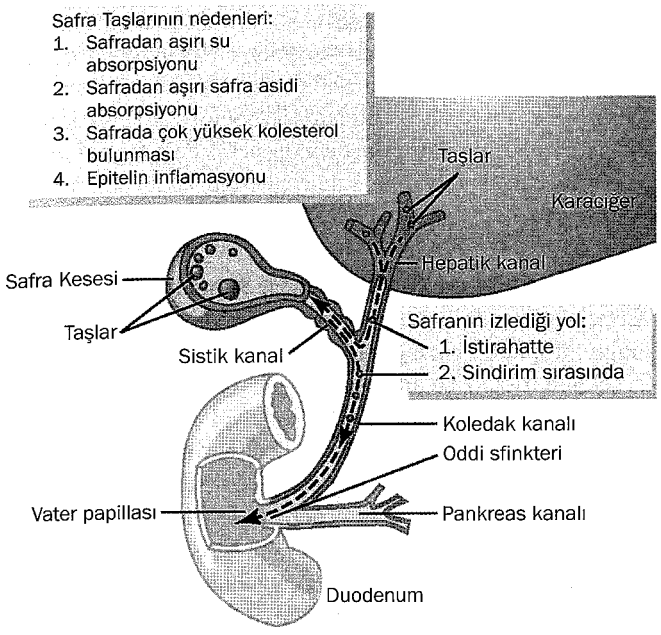
Karaciğerden Kolesterol Salgısı ve Safra Taşı Oluşumu

Safra tuzları karaciğer hücreleri tarafından kan plazmasındaki kolesteroldan oluşturulur. Safra tuzlarının salgılanması sırasında günde 1-2 gram kadar kolesterol de kandan safraya salgılanır.

Kolesterol saf suda hemen tamamen çözünmezdir. Safradaki safra tuzları ve lesitin kolesterola fiziksel olarak bağlanarak ultramikroskopik miçeller oluştururlar. Bu konu Bölüm 65'de detaylı olarak açıklanmıştır. Safra, safra kesesinde konsantre olduğunda, safra tuzları ve lesitin de kolesterol ile birlikte konsantre olur ve böylece kolesterol çözelti içinde tutulmuş olur.

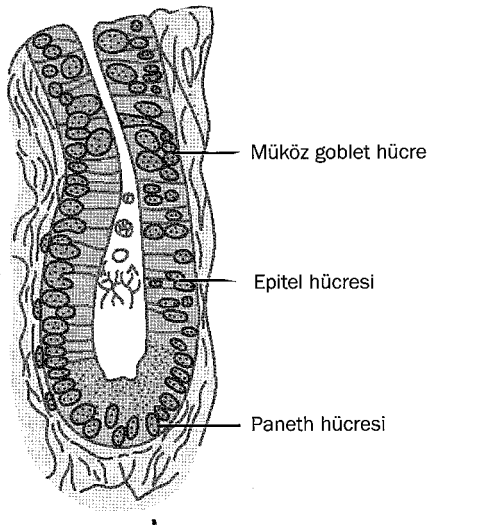
Anormal koşullarda, safra kesesinde kolesterol çökebilir ve Şekil 64-12'de görüldüğü gibi *kolesterol taşları* oluşumuna yol açabilir. Safradaki kolesterol miktarı kısmen kişinin besinlerle aldığı yağ miktarı ile belirlenir. Zira hepatik hücreler kolesterolü yağ metabolizmasının bir ürünü olarak sentezlerler. Bu nedenle, uzun süre yağ oranı yüksek diyetle beslenenler safra taşı gelişimi ile karşı karşıya kalabilirler.

Safra kesesi epitelinin inflamasyonu genellikle düşük dereceli kronik enfeksiyona bağlıdır. Bu durum safra kesesi mukozasının emilim özelliklerini değiştirir ve bazen kolesterolün solüsyonda kalmasını sağlayan su, safra tuzu veya diğer maddelerin aşırı absorpsiyonuna yol açar. Sonuç olarak, kolesterol çökmeye başlar ve



ŞEKİL 64-12

Safra taşı oluşumu.



ŞEKİL 64-13

İnce barsak boyunca, villüsler arasında yer alan ve saf hücredışı sıvı salgılayan *Lieberkühn kriptaları.*

inflamasyonlu mukoza yüzeyinde önce çok sayıda küçük kolesterol kristalleri daha sonra da büyük safra taşları oluşur.

İnce Barsak Salgıları

Duodenumdaki Brunner Bezlerinden Müküs Sekresyonu

Bileşik müköz bezler olan *Brunner bezleri* duodenumun ilk birkaç santimetrelik bölümünde, esas olarak pilor ile Vater papillası arasında pankreatik sıvıların ve safranın duodenuma boşaldığı yerde yerleşmiştir. Bu bezler (1) doudenal mukozadaki dokunma veya iritasyon yapıcı uyaranların, (2) midede salgı artışına yol açan vagal uyarının ve (3) gastrointestinal hormonlardan özellikle *sekretinin* etkisiyle alkalen müküs salgılarlar.

Brunner bezleri tarafından salgılanan müküsün işlevi aşırı asidik olan gastrik sıvılara karşı duodenal duvarı korumaktır. Ayrıca, bezler tarafından yapılan salgı büyük ölçüde bikarbonat iyonları içerir ve bu da mideden duodenuma giren asidi nötralize etmek üzere pankreas kaynaklı bikarbonat iyonlarına ve safraya eklenir.

Brunner bezleri sempatik uyarı ile baskılanırlar. Yani sempatik uyarı duodenumu korumasız bırakmakta ve belki de bu nedenle sindirim kanalının bu alanı, olguların yüzde 50'sinde peptik ülserlerin geliştiği yer olmaktadır.

Lieberkühn Kriptalarından İntestinal Sindirim Sıvılarının Salgılanması

İnce barsağın tüm yüzeyi boyunca *Lieberkühn kriptaları* adı verilen küçük çukurcuklar (pitler) bulunur. Bunların bir örneği Şekil 64-13'de gösterilmiştir. Bu kriptalar barsak villüsleri arasında yer alır. Kripta ve villüslerin yüzeyi iki tip hücreden oluşan bir tabaka ile kaplıdır. Bu hücreler: (1) orta sayıda *kadeh (goblet) hücreleri*; barsak yüzeylerini kayganlaştıran ve kolaylaştıran *müküs* salgısı salgılarlar ve (2) çok sayıda *enterositler*; kriptalar içinde büyük miktarda su ve elektrolit salgılarlar ve sindirim ürünleri ile birlikte su ve elektrolitlerin komşu villüslerin yüzeyinden geri emilimini sağlarlar.

Barsak salgılarının kriptalarda enterositler tarafından günlük yapım hızı yaklaşık 1800 ml'dir. Salgılar hemen tümüyle saf ekstraselüler sıvıdır ve pH değeri 7,5-8,0 arasında olacak şekilde hafif alkalidir. Villüslar tarafından hızla geri emilirler. Sıvının kriptalardan villüslara bu geçişi kimustan maddelerin emilimi için sulu bir ortam sağlar. Böylece, ince barsakların ana işlevi besin maddelerinin ve sindirim ürünlerinin kana emilimini sağlamaktır.

Sulu Sıvı Salgısının Mekanizması. Lieberkühn kriptalarından sulu bir sıvı salgılanmasına yol açan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Bu olayda iki aktif salgılama sürecinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar: (1) kriptalara klorür iyonlarının aktif salgılanması ve (2) bikarbonat iyonlarının aktif sekresyonudur. Bu iyonların salgısı zardan sodyum iyonlarının elektriksel olarak sürüklenmesine ve sıvı içine salgılanmasına yol açar. Son olarak, tüm bu iyonlar hep birlikte suyun ozmotik hareketine yol açarlar.

İnce Barsak Salgısındaki Sindirim Enzimleri. İnce barsak salgıları toplandığında, hemen hiç enzim içermedikleri görülür. Ancak, mukozadaki enterositler özellikle villüsleri kaplayanlar, *epitelden absorbe edilen* çeşitli besin maddeleri için özgül sindirim enzimleri içerirler. Bu enzimler şunlardır: (1) küçük peptitleri aminoasitlere parçalayan çeşitli *peptidazlar*, (2) disakkaritleri monosakkaritlere parçalayan dört adet enzim, *sukraz, maltaz, izomaltaz ve laktaz* ve (3) nötral yağları gliserol ve yağ asitlerine parçalayan *intestinal lipaz*.

Lieberkühn kriptalarının derinlerindeki epitel hücreleri sürekli mitoza uğrarlar ve yeni hücreler yavaş yavaş bazal membran boyunca yukarıya kriptaların dışına doğru göç ederek villüsların uçlarına ulaşırlar. Böylece, sürekli olarak villüs epitelinin yenilenmesi ve yeni sindirim enzimlerinin oluşması sağlanır. Villüs hücreleri yaşlandıkça, barsak salgılarına karışırlar. Bir barsak epitel hücresinin yaşam süresi yaklaşık 5 gündür. Yeni hücrelerdeki bu hızlı büyüme ayrıca mukozada oluşan dökülmelerin hızlı tamirine de olanak sağlamış olur.

İnce Barsak Salgısının Düzenlenmesi

İnce barsak salgısını kontrol eden etkenler arasında en önemlileri çeşitli lokal enterik sinirsel reflekslerdir. Bunlar özellikle barsaklardaki kimüste dokunma veya iritasyon yapıcı uyaranlarla başlatılan reflekslerdir.

Kalın Barsak Salgıları

Müküs Salgısı. İnce barsak mukozası gibi, kalın barsak mukozası da çok sayıda Lieberkühn kriptaları içerir. Ancak, kalın barsak mukozası ince barsaktan farklı olarak, villüs içermez. Ayrıca epitel hücreleri hemen hemen hiç enzim içermezler, bunun yerine sadece müküs salgılayan müköz hücreler içerirler. Kalın barsaktaki salgının büyük kısmı *müküsten* ibarettir. Müküs-salgılamayan az sayıdaki epitel hücresi tarafından salgılanan müküs bikarbonat iyonları içerir. Müküs salgısının hızı, temel olarak epitel hücrelerin doğrudan dokunma ile uyarılması ya da Lieberkühn kriptalarındaki müköz hücrelerin lokal sinirsel reflekslerle uyarılması ile kontrol edilir.

Kalın barsağın distal yarısı ile üçte ikisinin *parasempatik inervasyonunu* sağlayan *pelvik sinirlerin* uyarılması müküs sekresyonunda belirgin bir artışa yol açar. Müküsteki artış Bölüm 63'de tartışıldığı gibi, peristaltik motilite artışı ile birliktedir.

Sıklıkla duygusal olaylara bağlı oluşan aşırı parasempatik uyarı kalın barsakta aşırı müküs salgısına yol açar. Bu nedenle kişide, her 30 dakikada bir, çok az dışkı içeren ya da hiç içermeyen koyu bir müküse bağlı barsak hareketleri gerçekleşir.

Kalın barsaktaki müküs barsak duvarını korur ve ayrıca dışkıyı birarada tutan yapışkan bir ortam sağlar. Dışkıdaki geniş bakteryel aktiviteden barsak duvarını korur ve sekresyonun alkali olması (bol miktarda bikarbonat iyonlarının varlığı nedeniyle pH'sı 8,0) feçesteki asitlerin barsak duvarına saldırmalarına karşı bariyer görevi yapar.

İritasyona Bağlı Su ve Elektrolit Sekresyonu Sonucu Oluşan Diyare. Enterit sırasında bakteryel enfeksiyonun etkisiyle olduğu gibi, kalın barsağın herhangi bir bölümünün aşırı şekilde iritasyonu alkali müküse ilaveten bol miktarda su ve elektrolit içeren sekresyona yol açar. Bu salgı iritasyon yapıcı faktörlerin sulandırılmasını ve feçesin anüse doğru hızlı şekilde ilerletilmesini sağlar. Bunun doğal sonucu olarak diyare gelişir. Diyare sırasında büyük miktarda su ve elektrolit kaybı gelişir. Ancak diyare iritasyon yapıcı faktörleri uzaklaştırır, böylece iyileşmeyi hızlandırır.

Kaynaklar

Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. Annu Rev Physiol 62:535, 2000.

Chiang JY: Bile acid regulation of hepatic physiology: III. Bile acids and nuclear receptors. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284:G349, 2003.

Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T: The gastrins: their production and biological activities. Annu Rev Physiol 63:119, 2001.

Dockray GJ, Varro A, Dimaline R: Gastric endocrine cells: gene expression, processing, and targeting of active products. Physiol Rev 76:767, 1996.

Flemstrom G, Isenberg JI: Gastroduodenal mucosal alkaline secretion and mucosal protection. News Physiol Sci 16:23, 2001.

Fuchs M: Bile acid regulation of hepatic physiology: III. Regulation of bile acid synthesis: past progress and future challenges. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284:G551, 2003.

Hocker M: Molecular mechanisms of gastrin-dependent gene regulation. Ann N Y Acad Sci 1014:97, 2004.

Jass JR, Walsh MD: Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. J Cell Mol Med 5:327, 2001.

Johnson LR: Gastrointestinal Physiology, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2001.

Kidd JF, Thorn P: Intracellular Ca^{2+} and Cl? channel activation in secretory cells. Annu Rev Physiol 62:493, 2000.

Lee MG, Ahn W, Lee JA, Kim JY, et al: Coordination of pancreatic HCO_3_ secretion by protein-protein interaction between membrane transporters. JOP 2(4 Suppl):203, 2001.

Marve GM: Nerves and hormones interact to control gallbladder function. News Physiol Sci 13:64, 1998.

Portincasa P, Di Ciaula A, vanBerge-Henegouwen GP: Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. Curr Gastroenterol Rep 6:151, 2004.

Russell DW: The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. Annu Rev Biochem 72:137, 2003.

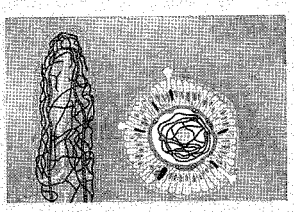
Tandler B, Gresik EW, Nagato T, Phillips CJ: Secretion by striated ducts of mammalian major salivary glands: review from an ultrastructural, functional, and evolutionary perspective. Anat Rec 264:121, 2001.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.

Williams JA: Intracellular signaling mechanisms activated by cholecystokinin-regulating synthesis and secretion of digestive enzymes in pancreatic acinar cells. Annu Rev Physiol 63:77, 2001.

Zanner R, Gratzl M, Prinz C: Circle of life of secretory vesicles in gastric enterochromaffin-like cells. Ann N Y Acad Sci 971:389, 2002.

Gastrointestinal Kanalda Sindirim ve Emilim



Vücut için gerekli temel besinler (vitamin ve mineraller gibi az miktarlarda bulunanlar dışında) *karbonhidratlar, yağlar* ve *proteinler* olarak sınıflandırılabilir. Genel olarak, bu maddeler gastrointestinal mukozadan doğal yapılarıyla emilemezler. Bu nedenle, önce sindirim işleminden geçmedikçe vücut için besin değeri taşımazlar. Bu bölümde, önce karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirilerek, emilebilecek kadar küçük bileşiklere ayrılma sürecini, sonra da sindirim son ürünlerinin, su, elektrolitler ve diğer maddelerin emilimini tartışacağız.

Çeşitli Besinlerin Hidrolizle Sindirimi

Karbonhidratların Hidrolizi. Diyetteki karbonhidratların hemen tümü, *monosakkaritlerin yoğunlaştırma* mekanizmasıyla birbirine bağlanmasından ibaret *polisakkaritler* veya *disakkaritlerdir*. Bu şöyle açıklanabilir: monosakkaritlerin birinden bir hidrojen iyonu (H^+) uzaklaştırılırken, diğerinden de bir hidroksil iyonu (-OH) ayrılır; bu iki monosakkarit, iyonların ayrıldığı uçlardan birbirine bağlanır ve hidrojen ve hidroksil birleşerek suyu oluşturur (H_2O).

Karbonhidratlar sindirilirken, (yukarıdaki olay geri döndürülür ve karbonhidratlar monosakkaritlere çevrilir) gastrointestinal kanaldaki sindirim sıvılarında bulunan özel enzimlerin yardımıyla hidrojen ve hidroksil iyonları yeniden polisakkaritlere verilerek monosakkaritler birbirinden ayrılır. Bu süreç *hidroliz* olarak adlandırılır ve şöyle formüle edilebilir (burada R"-R' bir disakkarittir):

$$R"\text{-}R' + H_2O \xrightarrow[\text{enzimi}]{\text{sindirim}} R"OH + R'H$$

Yağların Hidrolizi. Diyetteki yağ hemen tamamen trigliseritlerden (nötral yağ) ibarettir. Trigliserit, üç *yağ* asidi molekülünün bir *gliserol* molekülü ile yoğunlaştırılmasından oluşur. Yoğunlaşma sırasında, üç molekül su uzaklaştırılır.

Trigliseritlerin sindiriminde bu reaksiyonun tersi meydana gelir: Yağ sindirimi yapan enzimler, su moleküllerini yeniden trigliserit molekülüne vererek, onu yağ asidi molekülleri ve gliserole ayırırlar. Bu olay da yine bir *hidrolizdir*.

Proteinlerin Hidrolizi. Proteinler *peptit bağları* ile birarada tutulan *amino asitlerden* oluşur. Bu bağlanmada, bir amino asitten hidroksil iyonu ayrılırken, onu izleyen amino asitten bir hidrojen iyonu ayrılır. Yani, amino asitler de yoğunlaşma ile bağlanırlar ve sindirilmeleri de hidroliz yoluyla gerçekleşir. Proteolitik enzimler su molekülünden hidrojen ve hidroksil iyonlarını protein moleküllerine vererek onları, yapıtaşları olan amino asitlere ayırırlar.

Böylece, sindirimin kimyası basittir; çünkü başlıca üç büyük besin maddesinin sindiriminde aynı temel *hidroliz* mekanizması işlemektedir. Farklı olan sadece, her besin tipinde reaksiyonu başlatmak için gerekli olan enzimlerdir.

Tüm sindirim enzimleri proteindir. Bunların farklı gastrointestinal bezlerden salgılanmaları Bölüm 64'te tartışılmıştı.

Karbonhidratların Sindirimi

Diyetteki Karbonhidratlı Besinler. Normal olarak insanın yediği besinler arasında sadece üç büyük karbonhidrat kaynağı vardır. Bunlar, halk arasında şekerkamışı şekeri olarak bilinen disakkarit *sukroz*, sütteki bir disakkarit olan *laktoz* ve hemen hemen hayvan kaynaklı olmayan tüm besinlerde, özellikle patates ve farklı tipteki tahılda bulunan bir polisakkarit olan *nişastadır*. Daha az olarak alınan diğer karbnhidratlar *amiloz, glikojen, alkol, laktik asit, pektinler, dekstrinler* ve *etlerde* az miktarda bulunan *karbonhidratlardır*.

Diyetle alınan diğer bir karbonhidrat da selülozdur. Ancak insanın sindirim sisteminde selülozu sindirebilen enzim bulunmamaktadır. Bu nedenle; selüloz insan için besin olarak kabul edilemez.

Karbonhidratların Ağız ve Midede Sindirimi. Besinler çiğnendiği sırada, başlıca parotis bezlerinden salgılanan *pityalin* enzimi (bir α-amilaz) içeren tükürük ile karışır. Bu enzim Şekil 65-1'de görüldüğü gibi, nişastayı bir disakkarit olan *maltoz*'a ve 3 ila 9 glikoz molekülü taşıyan küçük diğer glikoz polimerlerine hidrolize eder. Fakat besinler ağızda oldukça kısa bir süre kaldıklarından, yutuluncaya kadar toplam nişastanın ancak yüzde 5 kadarı hidrolize olur.

Bununla beraber, besinler fundusta mide salgısı ile karışmadan önce, sindirim 1 saat devam eder. Daha sonra, amilazın aktivitesi mide salgısının asit niteliği ile durdurulur. Çünkü enzim, pH 4,0'ün altına indiği zaman aktivitesini kaybeder. Bununla beraber, besinler mide salgısıyla tamamen karışıncaya kadar nişastanın yüzde 30-40 kadarı *maltoza* hidrolize olur.

Karbonhidratların İnce Barsakta Sindirimi

Pankreas Amilazı ile Sindirim. Pankreas salgısı da tükürük gibi α-amilaz içermektedir. Tükürükteki α-amilaz ile aynı işlevi yapan bu enzim birkaç kat daha güçlüdür. Böylece besinler, mideden duodenuma boşaldıktan sonra 15-30 dakika içinde pankreas sindirim suları ile karışır ve hemen hemen tüm karbonhidratlar sindirilir.

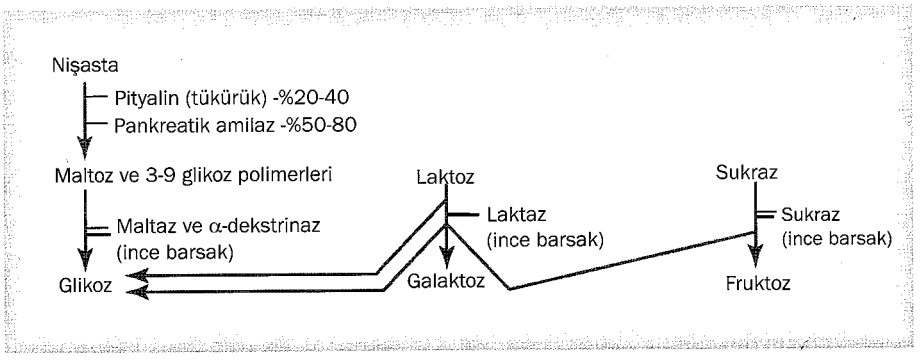
Genelde, karbonhidratlar duodenumu veya üst jejunumu geçmeden önce hemen hemen tamamen *maltoza* ve/veya *diğer çok küçük glikoz polimerlerine dönüşür.*

İntestinal Epitel Enzimleriyle Disakkarit ve Küçük Glikoz Polimerlerinin Monokkaritlere Hidrolizi. İnce barsağı kaplayan epitel hücrelerinde, *laktaz, sukraz, maltaz ve α-dekstrinaz* olmak üzere dört enzim bulunmaktadır. Bu enzimler, disakkaritleri, laktoz, sakkaroz, maltoza ve diğer küçük glikoz polimerlerini monosakkaritlere parçalayabilir. Bu enzimler, *intestinal mikrovillusların fırçamsı kenarındaki enterositler* içinde yer alırlar ve bu enterositlerle temas eden disakkaridleri sindirirler.

Laktoz, *galaktoz* ve *glikoz* moleküllerine parçalanır. Sukroz, *fruktoz* ve *glikoza* ayrışır. Maltoz ve diğer küçük glikoz polimerleri de *glikoz moleküllerine parçalanır*. Böylece, karbonhidrat sindiriminin son ürünlerinin hepsi monosakkaritlerdir. Bunların hepsi suda çözünürler ve hızla portal kana emilirler.

Normal diyette nişasta, diğer tüm karbonhidratlardan çok daha fazla miktarda bulunduğu için, karbonhidrat sindirimi son ürünlerinin yüzde 80'ini glikoz oluşturur; galaktoz ve fruktoz yüzde 10'un üzerine seyrek olarak çıkar.

Karbonhidrat sindiriminin ana basamakları Şekil 65-1'de özetlenmiştir.

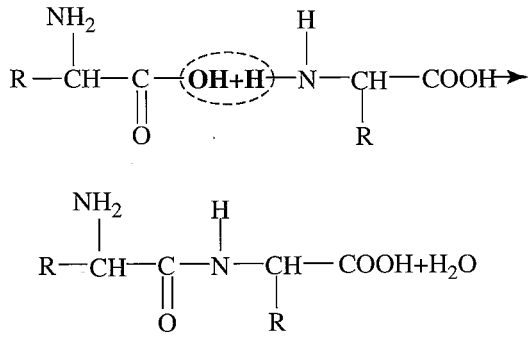


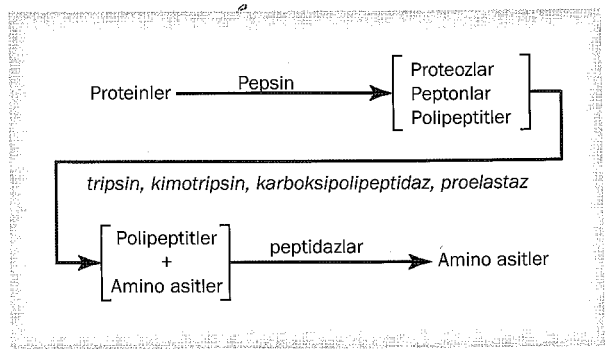
ŞEKİL 65-1

Karbonhidratların sindirimi.

Proteinlerin Sindirimi

Diyetteki Proteinler. Diyetteki proteinler, birbirine *peptit bağlarıyla* bağlı uzun amino asit zincirleridir. Tipik bir bağlanma aşağıda gösterilmiştir:





ŞEKİL 65-2

Proteinlerin sindirimi.

Her proteinin özelliği, protein molekülündeki amino asitlerin tipleri ve dizilimleri ile belirlenir. Çeşitli proteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Bölüm 69'da tartışılacaktır.

Proteinlerin Midede Sindirimi. Midenin önemli enzimi olan *pepsin*, pH 2-3'de en aktif, pH yaklaşık 5'in üzerinde ise inaktiftir. Bu nedenle, pepsinin proteinler üzerinde sindirim etkisi göstermesi için mide sıvısının asidik olması gereklidir. Bölüm 64'de açıklandığı gibi, mide bezleri çok miktarda hidroklorik asit salgılar. Hidroklorik asit paryetal (oksintik) hücrelerden salgılandığı zaman pH'sı 0,8 kadardır. Ancak, mide içeriği ve paryetal hücreler dışındaki mide bezlerinden salgılanan sekresyonla karıştıktan sonra pH 2-3 değerleri arasında kalır. Bu asidite değeri pepsinin aktivitesi için çok uygundur.

Pepsin sindiriminin önemli bir özelliği, diğer sindirim enzimlerinden pek az etkilenen bir albüminoid protein olan *kollajeni* sindirmesidir. Kollajen, etteki hücrelerarası bağ dokusunun önemli bir elementidir. Sindirim kanalındaki enzimlerin, etteki hücresel proteinlere erişip sindirmeleri için önce kollajen liflerinin sindirilmesi gereklidir. Bu nedenle, midenin peptik aktivitesi yetersiz olan kişilerin yediği et, sindirim enzimlerinin hücresel proteinlere erişememesi sonucu, tam olarak sindirilemez.

Şekil 65-2'de gösterildiği gibi, pepsin protein sindirimini başlatır ve sıklıkla toplam protein sindiriminin sadece yüzde 10-20 kadarını sağlar. Pepsin, proteinleri; proteozlara, peptonlara ve az sayıda polipeptitlere dönüştürür. Proteinlerin parçalanması amino asitlerin arasındaki peptit bağlarının hidrolizi yoluyla gerçekleşir.

Proteinlerin Pankreas Salgıları ile Sindirimi. Protein sindiriminin büyük bölümü üst ince barsakta, duodenum ve jejunumda, pankreas salgısının proteolitik enzimlerinin etkisiyle ortaya çıkar. Proteinlerin kısmen parçalanmış ürünleri mideden ince barsağa girdiklerinde Şekil 65-2'de gösterildiği gibi pankreastan gelen *tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz* ve *proelastaz* enzimlerinin etkisiyle karşılaşır.

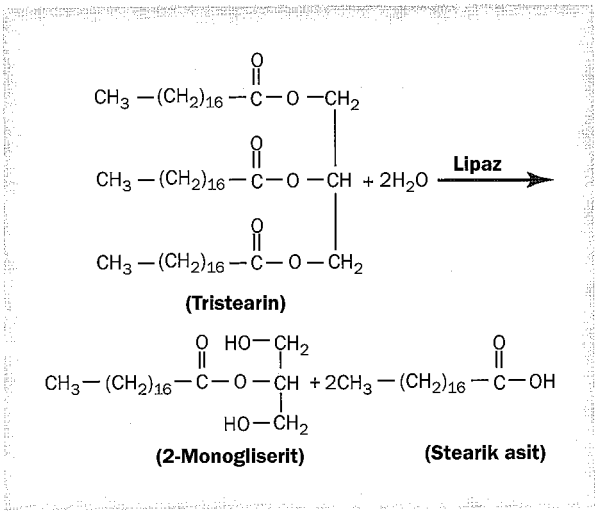
Tripsin ve kimotripsin protein moleküllerini küçük polipeptitlere parçalar; karboksipolipeptidaz daha sonra amino asitleri polipeptitlerin karboksil ucundan ayırır. *Proelastaz*, etleri birarada tutan elastin liflerini sindirecek olan *elastaza* dönüşür.

Proteinlerin çok küçük bir yüzdesi pankreas sıvısı ile amino asitlere kadar sindirilir. Bir çoğu, dipeptit ve tripeptit halinde kalır.

Peptitlerin, İnce Barsak Villuslarını Kaplayan Enterositlerdeki Peptidazlar Tarafından Sindirimi. Proteinlerin son sindirimi, temel olarak, barsak lümeninde, duodenum ve jejunumda olmak üzere ince barsakların villuslarını kaplayan enterositler tarafından gerçekleştirilir. Bu hücreler yüzlerce mikrovillustan oluşan bir *fırçamsı kenara* sahiptirler. Bu *mikrovillusların* herbirinin hücre zarında, barsak sıvılarıyla temasa geçtikleri yerde çok sayıda *peptidazlar* vardır.

İki tip peptidaz enzimi özellikle önemlidir. Bunlar *aminopolipeptidaz* ve *dipeptidazlardır*. Bunlar, daha büyük polipeptitleri, tripeptit, dipeptit ve amino asitlere parçalama yeteneğine sahiptirler. Hem amino asitler hem de dipeptit ve tripeptitler kolay bir şekilde mikrovillus zarından enterositlerin iç kısmına taşınırlar.

Son olarak, enterositlerin sitozolü içinde, amino asitler arasında kalan bağlara özgül başka çok sayıda peptidaz vardır. Dakikalar içinde, geride kalan hemen hemen tüm dipeptit ve tripeptitler son basamak olan tek



ŞEKİL 65-3

Nötral yağların lipazla katalize edilen sindirimi.

amino asitlere sindirilir; bunlar daha sonra enterositten kana geçerler.

Emilen protein sindiriminin son ürünlerinin yüzde 99'undan fazlası amino asittir. Nadiren peptitler ve çok nadiren de tüm protein molekülü emilebilir. Bu çok az miktarda emilen tüm protein molekülleri bile Bölüm 34'de tartışıldığı gibi ciddi alerjik veya immünolojik bozukluklara neden olabilirler.

Yağların Sindirimi

Diyetteki Yağlar. Diyetteki yağların en büyük bölümü *trigliserit* olarak da bilinen nötral yağlardır. Şekil 65-3'de görüldüğü gibi, trigliseritlerin her molekülü bir gliserol çekirdeği ve üç yağ asidinden oluşmaktadır. Nötral yağ, daha çok hayvan kaynaklı besinlerde ve çok daha az olarak da bitki kaynaklı besinlerde bulunur.

Günlük diyette, az miktarda fosfolipit, kolesterol ve kolesterol esterleri de bulunmaktadır. Fosfolipitler ve kolesterol esterlerinin yapısında yağ asidi bulunduğu için, bunlar da yağ olarak kabul edilebilir. Diğer taraftan, kolesterol, yağ içermeyen bir sterol bileşiğidir ancak yağların bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerini taşır. Kolesterol, yağların bir türevi olup yağlara benzer şekilde metabolize olur. Bu nedenle kolesterol diyet bakış açısından yağ olarak kabul edilir.

Yağların Barsakta Sindirimi. Trigliseritlerin az bir miktarı, ağızdaki dilaltı bezlerinden salgılanıp *tükürükle yutulan lingual lipaz* tarafından midede sindirilir. Bu sindirim miktarı yüzde 10'dan daha az olup genellikle önemsizdir. Yağ sindirimi esas olarak aşağıdaki gibi ince barsakta meydana gelir.

Yağların Safra Asitleri ve Lesitin ile Emülsiyon Haline Getirilmesi. Yağ sindiriminde ilk adım yağ taneciklerinin çok küçük globüllere ayrılarak suda erir nitelikteki sindirim enzimlerinin bu yüzeylere etki etmesini sağlamaktır. Bu süreç, *yağların emülsiyon haline getirilmesi olarak adlandırılır* ve mide sindirim ürünlerinin midede karıştırılması ile başlar.

Emülsiyon işleminin çoğu duedonumda, karaciğerin sindirim enzimi içermeyen *safra* salgısı yardımı ile gerçekleşir. Safra çok miktarda *safra tuzları* ve *fosfolipit lesitin* içerir. Özellikle lesitin emülsiyon olayında büyük önem taşır. Safra tuzu ve lesitin moleküllerinin suda iyonizasyon olan polar bölümleri suda erir özellik taşırken, moleküllerin kalan kısımları yağda erir durumdadır. Bu yüzden, bu karaciğer salgılarının yağda erir kısımları yağ damlacıklarının yüzeyinde çözünürken, polar bölümleri ise dışa doğru uzanır. Dışa doğru uzanan polar bölümler yağı çevreleyen sulu sıvıda çözünür, bu da yağın yüzey gerilimini büyük oranda azaltır.

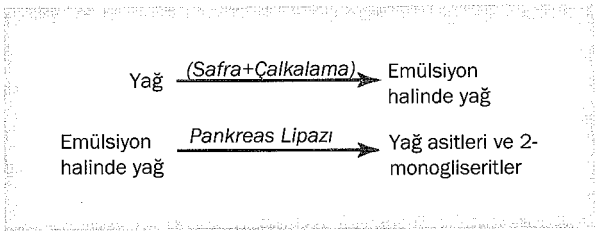
Karıştırılamayan bir sıvıda bir yağ damlacığının yüzey gerilimi düşük olduğu zaman, karıştırma sırasında, yüzey geriliminin büyük olduğu duruma göre çok daha kolay küçük partiküllere parçalanırlar. Sonuç olarak, safra tuzları ve lesitinin en büyük görevi yağ damlacıklarının ince barsağın karıştırıcı hareketleriyle parçalanmasını sağlamaktır. Bu etki yağları çıkarmak için evlerde yaygın olarak kullanılan deterjanların etkisine benzemektedir.

İnce barsağın karıştırıcı hareketleriyle yağ damlacıklarının çapı belirgin şekilde küçüldüğü zaman, yağın toplam alanı birkaç kat artar. Barsaktaki emülsiyon halindeki yağ partiküllerinin ortalama büyüklükleri 1 mikrometreden daha küçük olduğu için, emülsifikasyon sırasında yağların toplam yüzey alanı 1000 kat artmaktadır.

Lipazlar suda-erir bileşiklerdir ve bu nedenle yağ damlacıklarının sadece yüzeylerinde etkili olurlar. Bu da, safra tuzlarının ve lesitinin deterjan işlevinin yağ sindirimi için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Trigliseritlerin Pankreatik Lipaz ile Sindirimi. Trigliseritlerin sindiriminde en önemli enzim, pankreas salgısında bulunan *pankreatik lipazdır*. Bu enzim, pankreas sıvısında, bir dakika içinde ulaşabileceği tüm gliseritleri sindirmeye yetecek kadar bol miktarda bulunur. Bununla beraber, ince barsağın epitel hücreleri de az miktarda *enterik lipaz* diye bilinen enzimi taşırlar, ancak bu genellikle önemsizdir.

Yağ Sindiriminin Son Ürünleri. Şekil 65-4'de gösterildiği gibi, diyetteki trigliseritlerin çoğu, pankreatik lipaz ta-



ŞEKİL 65-4

Yağların sindirimi.

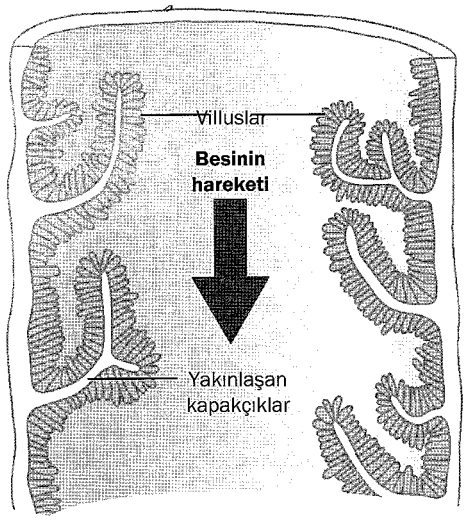
rafından serbest yağ asitleri ile 2-monogliseritlere parçalanırlar.

Yağ Sindiriminin Hızlandırılmasında Safra Tuzlarının Rolü-Miçel Oluşumu. Trigliseritlerin hidrolizi büyük ölçüde geri dönüşlü bir olaydır. Bu nedenle, sindirilen yağların yakınında monogliserit ve yağ asitlerinin birikmesi sindirimi durdurur. Neyse ki, safra tuzları, monogliserit ve yağ asitlerini sindirilen yağların yanından hızla uzaklaştırır. Sindirimin bu son ürünlerinin, oluştukları hızda uzaklaştırılması aşağıda açıklandığı gibi gerçekleşir.

Safra tuzları, yüksek konsantrasyonda olduklarında çapları 3-6 nanometre kadar olan küçük küresel, silindirik *miçeller* oluşturma eğilimi taşırlar. Her miçelde 20-40 kadar safra tuzu molekülü bulunur. Her safra tuzu molekülünde yağda eriyen bir sterol çekirdeği ve suda eriyen bir polar grup vardır. Miçeldeki 20-40 safra tuzu molekülünün sterol çekirdekleri biraraya toplanarak miçelin ortasında küçük yağ damlacığını oluştururlar. Moleküllerin polar grupları miçelden dışa doğru uzanır. Polar gruplar negatif yüklü oldukları için, tüm miçelin, sindirim salgılarının suyunda çözünür duruma gelmesini ve miçellerin büyük olmalarına rağmen, kana emilene kadar, sabit kalmalarını sağlar.

Safra tuzu miçelleri aynı zamanda monogliserit ve serbest yağ asitlerini taşıyan bir taşınma ortamı olarak da görev yaparlar. Safra tuzları olmasaydı, monogliserit ve yağ asitleri epitel hücrelerinin fırçamsı kenarında çözünmemiş durumda bulunurlardı. Daha sonra tartışılacağı gibi, monogliserit ve serbest yağ asitleri buradan emilir. Bu maddelerin fırçamsı kenara taşınmasıyla, safra tuzları tekrar tekrar kullanılmak üzere yeniden kimusa serbestlenir.

Kolesterol Esterleri ve Fosfolipitlerin Sindirimi. Diyetteki kolesterolün çoğu, serbest kolesterolün bir mol yağ asidi ile birleşmesinden oluşan kolesterol esterleri şeklindedir. Fosfolipitler de moleküllerinde yağ asidi zincirlerini taşırlar. Kolesterol esterleri ve fosfolipitler, pankreas salgısındaki lipaz ile serbest yağ asitlerine hidrolize olur. *Kolesterol ester hidrolaz,* kolesterol esterini, *fosfalipaz* A_2, fosfolipidi hidrolize eder.



ŞEKİL 65-5

İnce bağırsağın longitüdinal kesiti, viluslarla kaplı yakınlaşan kapakçıkları göstermektedir.

Safra tuzu miçelleri, monogliserit ve yağ asitlerinde olduğu gibi serbest kolesterol için de taşıma rolünü yürütürler. Miçellerin bu işlevi olmadan kolesterol emilemez.

Gastrointestinal Emilimin Temel İlkeleri

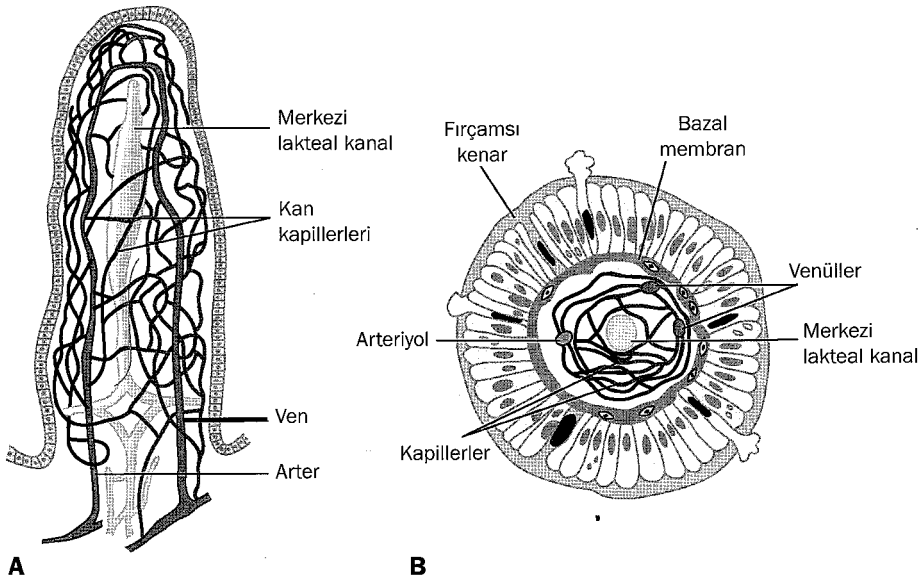
Bölüm 4'de detaylı bir şekilde tartışılan hücrelerarası taşınmanın temel özelliklerini yeniden gözden geçiriniz. Aşağıdaki bölümlerde gastrointestinal emilim sırasında özelleşmiş taşıma olayları tartışılmaktadır.

Emilimin Anatomik Temeli

Emilmesi gereken sıvının günlük miktarı, alınan sıvı (yaklaşık 1,5 litre) ile çeşitli gastrointestinal salgıların (7 litre kadar) toplamına eşittir. Bu toplam olarak günde 8-9 litreyi bulmaktadır. Bunun yaklaşık 1,5 litresi hariç tümü ince barsakta emilir ve hergün sadece 1,5 litre sıvı ileoçekal kapaktan kolona geçmek üzere ince barsakta kalır.

Mide, villus tipinde emilim zarının olmaması ve epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar olması nedeniyle, gastrointestinal kanalın çok zayıf bir emilim yüzeyine sahiptir. Ancak, yağda yüksek oranda eriyebilen alkol gibi maddelerle aspirin gibi ilaçlar yine az miktarlarda emilebilir.

İnce Barsak Mukozasının Emilim Yüzeyi-Villuslar. Şekil 65-5, ince barsak mukozasının emilim yüzeyini göstermektedir. *Yakınlaşan kapakçık (veya Kerckring kıvrımları)*



ŞEKİL 65-6

Villusun işlevsel organizasyonu. A. Boyuna kesit, B. Enine kesitte epitel hücrelerinin altında yer alan bazal membran ve bu hücrelerin dış uçlarındaki fırçamsı kenar görülmektedir.

denilen çok sayıda kıvrımların bulunması ince barsak mukozasının yüzeyini üç kat artırır. Kıvrımlar ince barsağın büyük bir bölümünde sirküler olarak uzanırlar, özellikle duodenum ve jejunumda iyi gelişmişlerdir ve burada lümene doğru 8 mm çıkıntı yapacak şekilde uzanırlar.

İnce barsağın epitel yüzeyinde ileoçekal kapağa kadar milyonlarca *villus* bulunmaktadır. Şekil 65-5 ve daha ayrıntılı olarak Şekil 65-6'da gösterildiği gibi, yakınlaşan kapakçıklar da mukoza yüzeyinden yaklaşık 1 mm çıkıntı yaparlar. İnce barsağın üst kısmında villuslar o kadar sıktır ki, adeta birbirlerine değerler ancak daha distal bölüme doğru seyrekleşirler. Mukozada villusların bulunması, emilim yüzeyini 10 kat daha artırır.

İnce barsak epitel hücreleri, *fırçamsı kenarda*, her hücreden 0,1 mikrometre çapında ve 1 mikrometre boyunda 1000 kadar *mikrovillusun* lümene doğru uzamasıyla özgün bir nitelik taşırlar. Şekil 65-7'de bu mikrovillusların elektron mikroskopik fotoğrafı görülmektedir. Bu yapı ince barsak içinde materyelle karşılaşan yüzeyi 20 kat artırır.

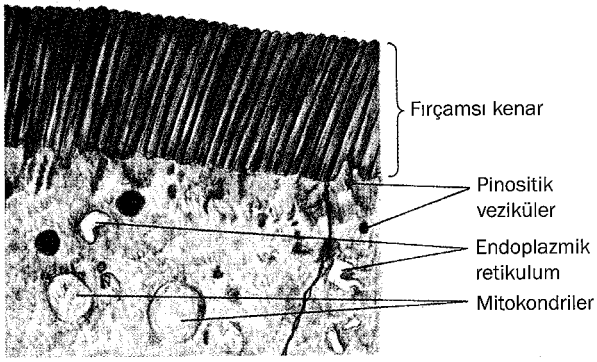
Böylece, Kerckring kıvrımları, villuslar ve mikrovilluslar sayesinde mukozanın emilim yüzeyi 1000 kat artarak, tüm ince barsakta 250 metrekare veya daha fazla olmaktadır. Bu bir tenis kortunun yüzeyi kadardır.

Şekil 65-6A'da villusların boyuna kesitte genel organizasyonu gösterilerek, özellikle (1) sıvı ve erimiş maddelerin portal sisteme emilmesi için özel üstünlükler taşıyan damar sistemi ve (2) lenf damarlarına emildiği *merkezi lakteal* kanalla ilişkisi belirtilmiştir. Şekil 65-6*B*, bir villusun enine kesitini, Şekil 65-7'de hücre dışı maddelerin epitel zarı ile sarılı olarak hücreye alındığı birçok küçük *pinositik vezikülü* göstermektedir. *Pinositoz* ile gerçekleşen emilim, toplam emilimin çok az bir kısmını oluşturmaktadır.

Ayrıca fırçamsı kenarın mikrovillusları içinde paralel uzayan birçok aktin filamenti, mikrovillusları hareket ettirerek, sürekli olarak ince barsaktaki sıvının yeni bir bölümüyle karşılaşmasını sağlar.

İnce Barsakta Emilim

İnce barsaktan günde birkaç yüz gram karbonhidrat, 100 gr. ya da daha çok yağ, 50-100 gr. kadar amino



ŞEKİL 65-7

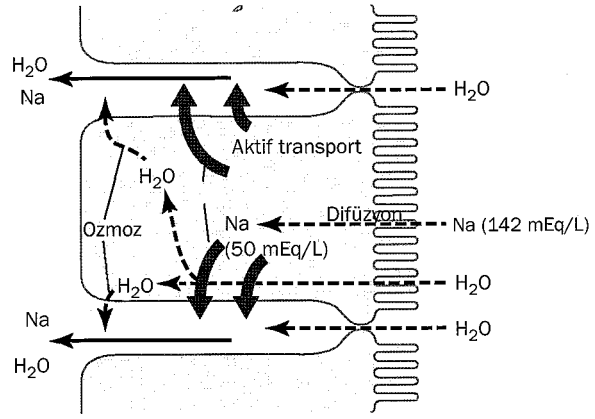
Gastrointestinal epitel hücrelerinin fırçamsı kenarı, fırçamsı kenarın hemen altındaki pinositoz vezikülleri, mitokondriler ve endoplazmik retikulum görülmektedir. (Dr. William Lockwood'un izniyle).

asit, 50-100 gr. iyon ve 7-8 litre su emilir. Normal ince barsağın emilim *kapasitesi* bundan çok daha fazladır: Günde birkaç kilogram karbonhidrat, 500 gr. yağ, 500-700 gr. protein ve 20 litre ya da daha çok su emilebilir. Kalın barsak, çok az miktarda besin maddesi absorbe ettiği halde, su ve iyonların emilimine katkıda bulunur.

Suyun Emilimi

İzoozmotik Emilim. Su, ince barsak zarından tamamen *difüzyon* ile taşınır. Ayrıca bu difüzyon genel ozmoz yasalarına uygun olarak gelişir. Bu nedenle, kimus yeterince sulandığında, su ince barsak mukoza villuslarından kana ozmoz yoluyla emilir.

Diğer taraftan, su aksi yönde, plazmadan kimusa da geçebilir. Bu durum, özellikle mideden duedonuma hiperozmotik eriyikler geçtiği zaman görülür. Dakikalar içinde, ozmozla yeterli miktarda su geçerek kimusu plazma ile izoozmotik duruma getirir.



ŞEKİL 65-8

Barsak epitelinden sodyumun emilimi. Suyun ozmotik emilimine yani suyun epitel zarından sodyumu "izlediğine" dikkat ediniz.

İyonların Emilimi

Sodyumun Aktif Taşınması. Günde 20-30 gram kadar sodyum ince barsak salgılarına sekrete edilmektedir. Ayrıca normalde kişi besinler ile günde 5-8 gram sodyum almaktadır. Böylece sodyumun feçesle kaybını önlemek için gastrointestinal sistemden günde 25-35 gram sodyum emilir. Bu miktar, vücutta bulunan tüm sodyumun yaklaşık yedide biri kadardır.

İnce barsak sıvısının vücut dışına büyük miktarda kaybedildiği ağır diyarelerde, birkaç saat içinde vücudun sodyum yedekleri ölümcül düzeye kadar inebilir. Halbuki normalde sodyum salgılandıktan sonra, sürekli emildiği için, feçesle günlük sodyum kaybı barsak sodyumunun yüzde 0,5'inden daha azdır. Daha sonraki tartışmalarda göreceğimiz gibi sodyum, şekerler ve amino asitlerin emiliminde de önemli rol oynar.

İntestinal sistemde sodyum emilimin temel mekanizması Şekil 65-8'de gösterilmiştir. Bu mekanizmanın ilkeleri de Bölüm 4'de tartışılmıştır. Bölüm 27'de açıklandığı gibi, aynı mekanizma sodyumun renal tübüllerden ve safra kesesinden absorpsiyonunda da geçerlidir.

Sodyum emilimi, epitel hücreleri içinden, hücrelerin yan çeperleri yoluyla hücrelerarası alana sodyumun aktif taşınmasıyla sağlanır. Bu, Şekil 65-8'de kalın kırmızı oklarla gösterilmiştir. Bu aktif taşıma genel aktif taşıma yasalarına uymaktadır: Enerji tüketimi gereklidir ve hücre zarındaki uygun ATP-az enzimi ile katalize edilir (Bölüm 4'e bakınız). Sodyumun bir kısmı klorür iyonlarıyla beraber taşınır. Sodyumun, pozitif elektriksel yükleri klorür iyonlarını da pasif olarak "sürükler".

Şekil 65-8'de görüldüğü gibi, sodyumun aktif taşınması ile hücre içindeki konsantrasyonu düşer (yaklaşık 50 mEq/litre). Kimusta sodyum konsantrasyonu normal olarak 142 mEq/litre (yani yaklaşık plazmadakine eşit) olduğu için, sodyum elektrokimyasal gradyan doğrultusunda epitel hücrelerin fırçamsı kenarından sitoplazmalarına taşınır. Sitoplazmaya giren bu sodyum, aktif taşınma ile hücrelerden hücrelerarası alana geçer.

Suyun Ozmozu. Transport sürecinde bundan sonraki adım, suyun ozmozla paraselüler alana geçmesidir. Bu, paraselüler alandaki artmış iyon konsantrasyonunun oluşturduğu ozmotik gradyandan kaynaklanır. Ozmoz en çok, daha önce tartışıldığı gibi, epitel hücrelerinin apikal kenarlarındaki sıkı bağlantılar yoluyla olur, fakat bir miktar doğrudan hücreden geçiş de görülür. Suyun ozmotik geçişi paraselüler alanda sıvı hareketini doğurur ve en sonunda sıvı, villusların dolaşım kanına katılır.

Aldosteron Sodyum Emilimini Büyük Oranda Artırır. Kişi dehidrate olduğu zaman, adrenal bezlerin korteksinden hemen her zaman büyük miktarda aldosteron salgılanır. Bu aldosteron, 1-3 saat içinde, ince barsak epitel hücreleri tarafından, sodyum emiliminin tüm yönleriyle ilgili enzim ve transport mekanizmalarını güçlendirir. Sodyum emiliminde artma, daha sonra klorür iyonları, su ve diğer bazı maddelerin emiliminde sekonder artışlara sebep olur.

Aldosteronun bu etkisi özellikle kolonda önemlidir. Çünkü feçesle hemen hemen hiç sodyum klorür kaybı-

na izin vermez, ancak çok az su kaybına izin verir. İntestinal sistemdeki aldosteronun bu etkisi, kişi dehidrate olduğu zaman vücuttaki su ve tuzu korumaya çalışan aldosteronun renal tübüllerdeki etkisi ile aynıdır.

Klorür İyonlarının Duodenum ve Jejunumda Emilimi. İnce barsağın üst kısmında, klorür emilimi başlıca pasif difüzyonla olmaktadır. Sodyum iyonlarının epitel yoluyla emilimi, kimusta elektronegatiflik, epitel hücrelerinin bazal tarafında ise elektropozitiflik meydana getirir. Sonra klorür iyonları bu elektriksel gradyan boyunca sodyum iyonlarını "izlerler".

Bikarbonat İyonlarının Duodenum ve Jejunumda Emilimi. Sıklıkla, çok miktarda bikarbonat iyonunun, ince barsağın üst bölümünde emilimi gerekir; çünkü, hem pankreas salgısı hem de safra ile barsağa çok fazla bikarbonat iyonu geçmektedir. Bikarbonat iyonları dolaylı yolla şu şekilde emilir: Sodyum iyonları emildiği zaman, oldukça fazla miktarda hidrojen iyonu da, daha önce açıklandığı gibi, bir kısım sodyumla değişerek lümene salgılanır. Bu hidrojen iyonları daha sonra bikarbonatla birleşerek karbonik asit (H_2CO_3) oluştururlar. Bu da su ve karbon dioksit oluşturmak üzere ayrışır. Su, kimusla birlikte lümende kalır, fakat karbon dioksit kolayca kana absorbe olarak ekspirasyonla akciğerlerden atılır. Böbrek tübüllerinde görülen mekanizma ile aynı olan bu işleme "bikarbonat iyonlarının aktif emilimi" denir.

İleum ve Kalın Barsakta Bikarbonat Salgısı-Klorür İyonlarının Eşzamanlı Emilimi

Kalın barsağın tüm yüzeyinde olduğu gibi, ileumdaki villusların yüzeyindeki epitel hücreleri, klorür iyonlarının emilimiyle değişmek üzere bikarbonat iyonlarını salgılamada özel bir yeteneğe sahiptir. Kalın barsakta, bakteriler tarafından oluşturulan asit ürünleri nötralize etmek için bazik nitelikteki bikarbonat iyonları bu işlemle sağlanmış olur.

Bazı Diyare Tiplerinde Kalın Barsak Epitelinden Aşırı Klorür İyonu, Sodyum İyonu ve Su Salgılanması. Barsak epitel hücre kıvrımlarının alt kısımlarında, barsakların lümen tarafındaki yüzeylerini kaplayacak olan yeni epitel hücrelerini oluşturmak üzere, devamlı bölünmeye uğrayan olgunlaşmamış epitel hücreleri vardır. Bu yeni hücreler henüz kriptaların içinde iken ince barsak lümenine sodyum klorür ve su salgılarlar. Bu salgı kriptaların dışındaki epitel hücreleri tarafından hemen geriemilir. Böylece, ince barsak lümeninde sindirilmiş maddelerin emilimi için sıvı sağlarlar.

Kolera ve diyare yapan bazı diğer bakterilerin toksinleri bu kripta salgısını o kadar fazla uyarabilir ki, sekresyon miktarı çok artar ve geriemilim sınırlı kalır. Böylece, sıklıkla, *diyare* ile 5-10 litrelik su ve tuz kaybına sebep olur. Hasta 1-5 gün içinde bu sıvı kaybından ölür.

Aşırı sekresyon bir kolera toksini alt-biriminin hücreiçine girişi ile başlar. Bu, çok sayıda klorür kanallarının açılmasına sebep olan bol miktarda cAMP oluşumunu uyarır. Bu kanallar, klorür iyonlarının, hücre içinden kriptalara hızlı bir şekilde akmasını sağlar. Bunun, bir sodyum pompasını aktive ettiğine inanılmaktadır. Son olarak, tüm bu aşırı miktardaki sodyum klorür, suyun kriptalara aşırı ozmozuna da neden olarak tuzla birlikte hızlı bir sıvı akışına yol açar. Başlangıçta tüm bu fazla sıvı bakteriyi alıp götürür ve hastalığın kontrolünde değerlidir. Ancak, vücudun aşırı dehidratasyonundan dolayı fazlası ölümcül olabilir. Çoğu durumlarda, kolera hastasının hayatı basitçe, kaybı karşılamak için fazla miktarlarda sodyum klorür solüsyonunun verilmesiyle kurtarılabilir.

Diğer İyonların Emilimi. *Kalsiyum iyonları* özellikle duodenumda aktif olarak emilir. Bu emilim vücudun kalsiyum ihtiyacına göre duyarlı bir şekilde kontrol edilir. Kalsiyum emilimini kontrol eden önemli bir faktör, paratiroid bezlerinden salgılanan *paratiroid hormonu* ve başka bir faktör de D vitaminidir. Paratiroid hormonu *D vitaminini* aktive eder, aktive olmuş D vitamini de kalsiyum emilimini büyük ölçüde artırır. Bu etkiler Bölüm 79'da tartışılacaktır.

Demir iyonları da, ince barsaktan emilir. Demir emiliminin ilkeleri ve vücudun -özellikle hemoglobin yapımı için -gereksinimlerine göre emilimin düzenlenmesi Bölüm 32'de açıklanmıştı.

Potasyum, magnezyum, fosfat ve belki *diğer iyonlar da* aktif olarak mukozadan emilir. Genelde, tek değerli iyonlar çok miktarda ve kolay emilirler. Diğer taraftan, çift değerli iyonlar normalde çok az miktarda emilirler. Örneğin, kalsiyum iyonlarının en fazla emilimi normal sodyum emiliminin 1/50'si kadardır. Neyse ki, normalde vücut için ancak çok küçük miktarlarda çift değerli iyon gereklidir.

Besin Maddelerinin Emilimi

Karbonhidratların Emilimi

Karbonhidratların tümü monosakkaritler halinde emilir. Çok az miktarda disakkarit emilmekle birlikte, polisakkaritler hiç emilmezler. Emilmiş monosakkaritlerin büyük kısmı *glikozdur.* Glikoz, emilen karbonhidrat kalorisinin genellikle yüzde 80'inden fazlasını oluşturur. Bunun nedeni, glikozun, karbonhidratlı besin maddelerimiz arasında en fazla bulunan nişastanın son sindirim ürünü olmasıdır. Emilen monosakkaritlerin diğer yüzde 20'si hemen hemen tamamen *galaktoz* ve *fruktozdan* oluşmuştur. Galaktoz sütten kaynaklanır, fruktoz ise şekerkamışı monosakkaritlerinden biridir.

Monosakkaritlerin hemen hemen hepsi aktif taşınmayla emilir. Önce glikozun emilimini tartışalım.

Glikoz Bir Sodyumla Birlikte-Taşıma Mekanizmasıyla Taşınır. Barsak zarında, sodyum taşınmasının yokluğu durumunda hemen hemen hiç glikoz emilemez. Bunun nedeni, glikozun sodyumun aktif taşınmasıyla birlikte taşınmasıdır.

Barsak zarında *sodyum* taşınmasında iki aşama yer alır. Bunlardan ilki, sodyum iyonlarının, ince barsak epitel hücrelerinin bazolateral zarlarından kana aktif taşınmasıdır. Bu taşınma epitel hücresi içindeki sodyum miktarını azaltır. İkincisi, hücreler içinde sodyumun azalması, sodyumun ince barsak lümeninden *kolaylaştırılmış difüzyonla* enterositlerin fırçamsı kenarından geçerek hücreiçine difüze olmasına sebep olur. Bir sodyum iyonu, önce bir *taşıma proteini* ile birleşir. Fakat bu protein, sodyumu, glikoz gibi bazı uygun maddelerle birleşene kadar hücrenin iç kısmına taşımayacaktır. Neyse ki, ince barsaktaki glikoz eşzamanlı olarak aynı taşıma proteinine bağlanır sodyum ve glikoz hücre içine taşınır. Hücre içi sodyum konsantrasyonunun düşük olması, sodyumu aynı anda glikozla birlikte hücreiçine "sürükler". Glikoz enterosit içinde iken diğer transport proteinleri ve enzimler, glikozun paraselüler alana doğru kolaylaştırılmış difüzyonuna neden olur.

Özet olarak, glikozun enterositlerden paraselüler alana hareketi için son gücü sağlayan, ince barsak epitel hücrelerinin bazolateral zarlarından sodyumun aktif taşınmasıdır.

Diğer Monosakkaritlerin Emilimi. Galaktoz da glikoz gibi hemen hemen aynı mekanizma ile taşınır. Diğer taraftan, fruktoz taşınması sodyumla birlikte taşıma mekanizmasıyla meydana gelmez. Bunun yerine fruktoz, ince barsak epiteli boyunca sodyum transportuyla eşleşmeksizin kolaylaştırılmış difüzyonla taşınır.

Fruktozun çoğu enterositlerden geçerken glikoza çevrilir. Yani fruktozun çoğu enterositlere girdiğinde bu hücrede fosforillenir, sonra glikoza çevrilir. Fruktoz sodyumla birlikte taşınmadığı için toplam taşıma hızı glikoz veya galaktozun ancak yarısı kadardır.

Proteinlerin Emilimi

Bu bölümde, daha önce açıklandığı gibi çoğu proteinler, sindirimden sonra dipeptit, tripeptit ve birkaç serbest amino asit şeklinde ince barsak epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarından emilirler. Bu taşıma için gereken enerjinin çoğu, glikozun sodyumla birlikte taşınması için kullanılan enerjiye benzer biçimde sağlanır. Yani peptit ya da amino asit moleküllerinin çoğu taşımanın oluşabilmesi için, hücrenin mikrovillus zarlarına sodyum bağlanmasını da gerektiren özel bir taşıma proteini ile bağlanır. Sodyum iyonu, daha sonra hücrenin iç kısmına doğru elektrokimyasal gradyanla hareket eder ve amino asit ya da peptidi beraberinde çeker. Bu, amino asit ve peptitlerin *ko-transportu (veya sekonder aktif transportu)* diye adlandırılır. Birkaç amino asit bu sodyumla birlikte taşıma mekanizmasını gerektirmez. Bunun yerine, fruktozun kolaylaştırılmış difüzyonla taşındığı gibi, özel bir zar proteini ile taşınır.

İnce barsak epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarında amino asit veya peptit taşıyan en az beş protein tipi tanımlanmıştır. Taşıma proteinlerinin çokluğu farklı amino asit ve peptitlerin değişik bağlanma özellikleri nedeniyle gereklidir.

Yağların Emilimi

Bu bölümde, daha önce işaret edildiği gibi, yağlar monogliserit ve serbest yağ asitlerine sindirildikten sonra, bu sindirim son ürünleri, safra asidi miçellerinin santral lipit bölümünde erirler. Bu miçellerin çoğu, ancak 3-6 nanometre çapında ve dış yüzeyleri de elektriksel bakımdan yüklü olduğu için kimusta çözünmüş durumda bulunurlar. Monogliserit ve yağ asitleri bu şekilde, ince barsak hücrelerinin fırçamsı kenarının mikrovilluslarının yüzeyine taşınırlar. Bu yüzeylere temas eden monogliserit ve yağ asitleri derhal epitel zardan geçebilir; çünkü, bu lipitler de miçellerde olduğu kadar hücre zarında da erirler. Geride kalan safra asidi miçelleri, tekrar kimusa dönerek monogliserit ve yağ asitlerini absorbe eder ve bunları epitel hücrelerine taşırlar.

Böylece, miçeller, yağ emilimi için oldukça önemli olan bir "taşıma" işlevi yürütmektedir. Bol miktarda safra asidi miçelleri bulunduğu zaman, yağların yaklaşık yüzde 97'si absorbe olur. Safra asidi miçelleri bulunmadığı zaman, normal olarak yağların ancak yüzde 40-50 kadarı emilir.

Yağ asitleri ve monogliseritler epitel hücrelerine girdikten sonra, düz endoplazmik retikulum tarafından tutularak yeniden trigliseritleri oluştururlar ve esas olarak lenf *şilomikronları* içinde taşınarak torasik lenf kanalı yoluyla dolaşıma dökülürler.

Yağ Asitlerinin Portal Kana Doğrudan Emilimi. Tereyağındaki gibi kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin az bir kısmı, trigliseritlere dönüşüp lenfatiklere emilmek yerine, emilmeden doğrudan portal kana geçerler. Kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin emilimindeki bu farkın nedeni, kısa zincirli yağ asitlerinin suda daha çok erir olmaları ve endoplazmik retikulumda tekrar trigliseritlere dönüşmemeleridir. Bu özellikler, kısa zincirli yağ asitlerinin ince barsak epitel hücrelerinden doğrudan ince barsak villuslarınının kan kapillerlerine geçmelerini sağlar.

Kalın Barsakta Emilim: Dışkının Oluşumu

Günde, yaklaşık 1500 ml kadar kimus ileoçekal kapaktan kalın barsağa geçer. Bu kimustaki su ve elektrolitlerin çoğu kolonda emilerek, genellikle 100 ml'den daha az sıvı dışkıyla atılır. Ayrıca, iyonların hepsi absorbe olarak, sadece yaklaşık 1-5 mEq sodyum ve klorür iyonu dışkıyla kaybedilir.

Kalın barsaktaki emilimin büyük kısmı kolonun proksimal yarısında gerçekleşir ve bu bölüme *absorpsiyon kolonu* adı verilir. Halbuki distal kolonun başlıca işlevi depolama ile ilgilidir ve bu nedenle *depo kolonu* adını alır.

Elektrolit ve Suyun Emilim ve Salgılanması. Kalın barsağın mukozası, ince barsak gibi aktif sodyum emilimi yapar ve sodyum emiliminden doğan elektriksel potansiyel de klorür emilimine yol açar. Kalın barsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ince barsaktakinden çok daha sıktır. Bu yapı, iyonların bu sıkı bağlantılardan geriye difüzyonunu önleyerek kalın barsak mukozasının sodyum iyonlarını ince barsağa kıyasla çok daha tümüyle absorbe etmesini sağlar. Yani daha büyük konsantrasyon gradyanına karşı emilim gerçekleşir. Bu, fazla miktarlarda aldosteron varsa özellikle doğrudur, çünkü aldosteron sodyum taşıma yeteneğini büyük oranda artırır.

Ayrıca, ince barsağın distal bölümü ile kalın barsak mukozasından *bikarbonat iyonları* salgılanır ve eşzamanlı olarak aynı miktarda klorür iyonları ile değişimli taşıma işlemi yardımıyla absorbe olur. Bikarbonat kolondaki bakteriyel etkinin asit özellikli son ürünlerini nötralize etmeye yardım eder.

Sodyum ve klorür iyonlarının emilimi kalın barsak mukozasında ozmotik fark meydana getirerek, suyun da emilimine yol açar.

Kalın Barsağın En Fazla Emilim Kapasitesi. Kalın barsak günde yaklaşık en çok 5-8 litrelik bir sıvı ve elektrolit emilebilir. İleoçekal kapak veya kalın barsak sekresyonu yoluyla, kalın barsağa giren toplam miktar, bu miktarı aştığı zaman fazlalık dışkıda diyare olarak ortaya çıkar. Bu bölümde daha önce belirtildiği gibi, kolera veya diğer bakteriyel enfeksiyonların toksinleri sıklıkla terminal ileumdaki kriptalar ve kalın barsaktan günde 10 litre veya daha fazla sıvı salgısına yol açarlar. Bu da ciddi ve bazen ölümcül diyareye neden olur.

Kolonda Bakteri Etkinliği. *Normalde absorbe edici kolonda çok sayıda bakteri, özellikle kolon basilleri bulunur.* Bunlar az miktarda selüloz sindirerek, bu yolla günde vücuda az da olsa kalori sağlarlar. İnsanda önemli olmamakla beraber, otla beslenen hayvanlara bu enerji çok gereklidir.

Bakteri etkinliği sonucu oluşan öteki maddeler K vitamini, B_{12} vitamini tiyamin, riboflavin ve çeşitli gazlar, kalın barsakta gaz oluşumuna katkı sağlayan, özellikle karbon dioksit, hidrojen gazı ve metandır. K vitamini ayrı bir önem taşır; çünkü, günlük olarak besinlerle alınan vitamin normal kan pıhtılaşması için yetersiz kalmaktadır.

Dışkının Bileşimi. Normal olarak dışkının dörtte üçü *su* ve dörtte biri *katı maddeden* oluşur. Katı maddeler arasında yaklaşık yüzde 30 *ölü bakteri*, yüzde 10-20 *yağ*, yüzde 10-20 *inorganik madde*, yüzde 2-3 *protein* ve yüzde 30 kadar da *sindirilmemiş kaba maddeler* bulunur. Ayrıca sindirim sıvılarında safra pigmenti gibi kuru içerik ve dökülmüş epitel hücreleri de vardır. Bilirübinden gelen *sterkobilin* ve *ürobilin* dışkının kahverengi olmasına yol açar. Kokusu ise, temel olarak bakteri etkinliği ile oluşan ürünlere bağlıdır. Bu, kişiden kişiye kolondaki bakteri florası ve yenilen besinlerin tipine bağlı olarak değişir. Temel kokulu ürünler, *indol, skatol, merkaptanlar* ve *kükürtlü hidrojenden oluşur.*

Kaynaklar

Adibi SA: Regulation of expression of the intestinal oligopeptide transporter (Pept-1) in health and disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 285:G779, 2003.

Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. Annu Rev Physiol 62:535, 2000.

Daniel H: Molecular and integrative physiol of intestinal peptide transport. Annu Rev Physiol 66:361, 2004.

Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A: Intestinal barrier: an interface between health and disease. J Gastroenterol Hepatol 18:479 , 2003.

Ferraris RP, Diamond J: Regulation of intestinal sugar transport. Physiol Rev 77:257, 1997.

Field M: Intestinal ion transport and the pathophysiolgy of diarrhea. J Clin Invest 111:931, 2003.

Greig E, Sandle GI: Diarrhea in ulcerative colitis. The role of altered colonic sodium transport. Ann N Y Acad Sci 915:327, 2000.

Hershberg RM: The epithelial cell cytoskeleton and intracellular trafficking. V. Polarized compartmentalization of antigen processing and Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells. Am J Gastrointest Liver Physiol 283:G833, 2002.

Johnson LR: Gastrointestinal Physiology, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2001.

Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ: Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. Gastroenterology 126:322, 2004.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82:245, 2002.

Meier PJ, Stieger B: Bile salt transporters. Annu Rev Physiol 64:635, 2002.

Pacha J: Development of intestinal transport function in mammals. Physiol Rev 80:1633, 2000.

Pappenheimer JR: Intestinal absorption of hexoses and amino acids: from apical cytosol to villus capillaries. J Membr Biol 184:233, 2001.

Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channels in calcium-transporting epithelia. News Physiol Sci 18:158, 2003.

Reuss L: One-hundred years of inquiry: the mechanism of glucose absorption in the intestine. Annu Rev Physiol 62:939, 2000.

Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: inaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol 64:877, 2002.

Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes. Physiol Rev 82:1, 2002.

Said HM: Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. Annu Rev Physiol 66:419-46, 2004.

Stevens CE, Hume ID: Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients. Physiol Rev 78:393, 1998.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 81:1031, 2001.

Gastrointestinal Hastalıkların Fizyolojisi



Gastrointestinal hastalıkların etkili tedavisi için gastrointestinal fizyoloji hakkında temel bilgiye sahip olmak gereklidir. Bu nedenle, bu bölümün amacı fizyolojide özel yeri veya önemi olan bazı tipik gastrointestinal işlev bozukluklarını tartışmaktır.

Yutma Bozuklukları ve Özofagus Hastalıkları

Yutma Mekanizmasının Felci. 5., 9. veya 10. sinir harabiyeti yutma işlevinin önemli bir bölümünde felce neden olur. Ayrıca *poliyomiyelit* ve *ensefalit* gibi bazı hastalıklar beyin sapındaki yutma merkezinde oluşturdukları hasar ile yutmaya engel olabilirler. Bunlardan başka, *muskuler distrofide* olduğu gibi yutma kaslarının felci veya *miyastenia gravis* veya *botulizmde* olduğu gibi nöromüsküler ileti bozukluğu da yutmanın normal işleyişine engel olabilir.

Yutma işlevinin tümünde veya bir bölümünde felç olduğunda şu anormallikler görülebilir: (1) Yutma işleminin tam olarak ortadan kalmasıyla yutma yapılamaz, (2) glottisin kapanmasındaki yetersizlik sonucu yiyecekler özofagus yerine akciğerlere geçebilir, ve (3) burnun arka deliklerini kapatan yumuşak damak ve uvula yetersizliği yiyeceklerin buruna reflüsüne neden olabilir.

Yutma felcinin en ağır örneği, derin anestezi altındaki hastalarda ortaya çıkar. Ameliyat masasında hastalarda sıklıkla büyük miktarlardaki mide içeriği farinkse geçer. Anestezik madde, yutma işlemini felç ettiği için, hastalar bu içeriği tekrar yutmak yerine, trakealarına doğru emerler. Bunun sonucunda, bu hastalar bazen kusmuklarıyla boğularak ölürler.

Akalazya ve Megaözofagus. *Akalazya*, yutma sırasında alt özofagus sfinkterinin gevşeyememesi nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur. Sonuç olarak, yiyeceklerin özofagustan mideye geçmesi aksar. Patolojik incelemeler özofagusun alt üçte ikilik bölümündeki miyenterik sinir ağında hasar olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak alt özofagus kasları spastik olarak kasılı durumda kalır ve miyenterik pleksus, yutma sırasında yiyecekler bu bölgeye ulaşırken gastrointestinal sfinkterin "karşılayıcı gevşemesini" sağlayan sinyali iletme yeteneğini kaybetmiştir.

Akalazya ağırlaştıkça yutulmuş yiyecekleri normalde birkaç saniyede mideye boşaltan özofagus bu işi birkaç saatte başaramayabilir. Aylar ve yıllar geçtikçe özofagus çok fazla genişleyerek çoğu zaman bir litre kadar yiyeceği içinde taşıyabilecek hal almaya başlar. Uzun süren özofagus birikimi sırasında enfeksiyon nedeniyle mide içeriği kokuşmaya başlar. Enfeksiyon özofagus mukozasının ülserleşmesine de neden olur. Bu bazen şiddetli retrosternal ağrıya veya delinmeye ve ölüme yol açabilir. Yutturulan özel bir özofagus tüpünün ucundaki balon şişirilerek özofagusun alt ucunun gerilerek genişletilmesiyle hastaya önemli ölçüde yarar sağlanabilmektedir. Antispazmotik ilaçlar (düz kasları gevşeten ilaçlar) da yararlı olabilmektedir.

Midenin Hastalıkları

Gastrit-Mide Mukozasının İnflamasyonu. Özellikle erişkinlerin ileri yaşlarında olmak üzere tüm toplumda hafif ve orta ağırlıkta gastrit oldukça sıktır.

Gastritte inflamasyon yüzeysel olduğundan çok zararlı değildir. Ancak, mide mukozasının derinlerine geçebilir ve uzun süren olgular çoğunda mide mukozasının hemen hemen tümüyle atrofisine neden olabilir. Daha seyrek olarak midenin kendi salgıladığı pepsinin mide mukozasını ülserler oluşturacak şekilde aşındırması sonucu gastrit akut ve ağır seyirli olabilir.

Yapılan araştırmalara göre, gastritlerin çoğu kronik bakteryel enfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Çoğu zaman yoğun antibiyotik tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir.

Dahası, ağızdan alınan bazı iritan maddeler koruyucu mide mukoza engeline, mukus bezlerine ve gastrik hücreler arasındaki sıkı epitel bağlantılarına zarar vererek ağır akut veya kronik gastritlere yol açmaktadır. *Alkol* ve *aspirin* bu hasarı en sık yapan iki maddedir.

Mide Bariyeri ve Gastritte Bu Bariyerin Bozulması. Normalde mideden doğrudan kana besin emilimi çok azdır. Emilimin yavaş olması aslında gastrik mukozanın kendine has iki özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bunlar: (1) koyu ve yapışkan mukus salgılayan oldukça dayanıklı mukus hücreleriyle örtülüdür ve (2) birbirine komşu epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar vardır. Bu ikisine eklenen diğer emilim engellerinin hepsine birden "mide bariyeri" adı verilir.

Mide bariyeri difüzyona yeterince dirençlidir, öyle ki, mide suyunda plazmadaki derişiminden yaklaşık 100.000 kat fazla derişimde bulunan H^+, nadiren mukus tabakasını difüzyonla geçip epitel yüzeyine ulaşabilir. Gastritte bu bariyerin geçirgenliği çok artar. Hidrojen iyonları mide epiteline difüze olur, daha fazla hasar yapacak şekilde kısır döngü oluşturarak ilerleyici biçimde mide mukoza hasarı ve atrofisine yol açar. Buna ek olarak, mukozayı peptik sindirim enzimlerine duyarlı hale getirir ve bu da sıklıkla *gastrik ülserle* sonuçlanır.

Mide Atrofisi. Kronik gastritli birçok insanda mide bezlerinin aktivitesi çok azalacak veya yok olacak şekilde mukoza giderek atrofiye uğrar. Bazı insanların mide mukozasına karşı otoimmünite geliştirdiklerine de inanılmaktadır. Bu durum da mide atrofisine yol açmaktadır. Gastrik atrofi sonunda mide salgısının kaybı aklorhidriye ve bazen de *pernisiyöz anemiye* yol açar.

Aklorhidri (ve Hipoklorhidri). *Aklorhidri* midenin hidroklorik asit salgısının yetersiz olması anlamına gelir. En yüksek uyarıdan sonra mide salgısının pH'sı hala 6,5'un altında inemiyorsa aklorhidri tanısı konulur. *Hipoklorhidri*, asit salgısının azalması demektir. Asit salgılanmadığı zaman genellikle pepsin de salgılanamaz. Salgılansa bile, pepsin aktivasyonu için asit ortam gerektiğinden, asit yokluğu pepsinin işlevini engeller.

Mide Atrofisinde Pernisiyöz Anemi. Aklorhidri ve gastrik atrofiye, pernisiyöz aneminin eşlik etmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Normal mide salgısında *intrensek faktör* denilen bir glikoprotein vardır ve hidroklorik asidi salgılayan aynı pariyetal hücreler tarafından salgılanır. İleumdan B_{12} vitamininin yeterli miktarda emilimi için intrensek faktör bulunması gerekmektedir. İntrensek faktör midede B_{12} vitamini ile bağlanarak gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine geçtiğinde onu sindirilerek parçalanmaktan korur. Daha sonra intrensek faktör -B_{12} kompleksi terminal ileuma ulaştığında, intrensek faktör ileumda epitel yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Bu şekilde B_{12} vitamininin emilimi mümkün olabilir.

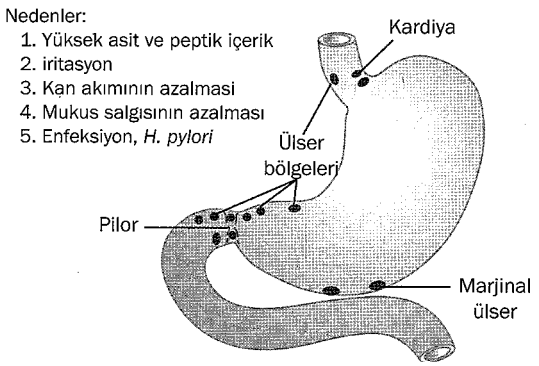
İntrensek faktör eksikliğinde, B_{12} vitamininin ancak 1/50'si emilebilmektedir. Bu yüzden yiyeceklerden yeterli miktarda B_{12} vitamini sağlanamaz. Sonuçta kemik iliğinde eritrositler yeterince olgunlaşamaz ve pernisiyöz anemi oluşur. Pernisiyöz anemi Bölüm 32'de daha geniş şekilde tartışılmıştır.

Peptik Ülser

Peptik ülser, mide ya da barsak mukozasının, mide sıvısının veya üst ince barsak salgısının sindirim işlevi sonucu haraplanmış bir alanıdır. Şekil 66-1 peptik ülserin en sık oluştuğu gastrointestinal bölgeleri göstermektedir. Ülserlerin sıklıkla yerleştikleri bölgelerin, duodenumun ilk birkaç santimetresi içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca, peptik ülserler sıklıkla mide antrumunun küçük kurvaturu boyunca ve daha ender olarak da mide suyunun sıklıkla geriye kaçtığı özofagus alt ucunda oluşurlar. Gastrojejunostomi gibi, mide ile barsağın bazı bölümleri arasında cerrahi geçiş sağlandığında, buralarda *marjinal (sınırda) ülser* denilen peptik ülserler de sıklıkla görülmektedir.

Peptik Ülserasyonun Temel Nedeni. Peptik ülser sıklıkla, mide sıvısı salgı oranı ile (1) gastroduodenal mukoza bariyeri ve (2) duodenal sıvılar tarafından mide asidinin nötralizasyonu ile sağlanan korumanın derecesi arasındaki *denge bozukluğundan* kaynaklanmaktadır. Normal olarak mide sıvısıyla karşılaşan tüm bölgelerin mukus bezleri tarafından desteklendiği hatırlanmalıdır. Bu bezler alt özofagusun bileşik mukus bezleri ile başlar, mideyi örten mukus hücreleri, gastrik bezlerde boyun mukus hücreleri ve temel olarak mukus salgılayan derin pilor bezleriyle devam eder, duodenumun üst kısımlarında oldukça alkalen sıvı salgılayan duodenumun Brunner bezleri ile son bulur.

Mukozanın mukusla korunmasına ek olarak, duodenum ince barsak salgısının *alkalen olmasıyla* da *korun-*



ŞEKİL 66-1

Peptik ülser. *H.pylori*, Helicobacter pylori.

maktadır. Mide sıvısında bulunan hidroklorik asidi nötralize eden ve büyük miktarda sodyum bikarbonat içeren, *pankreas salgısı* özellikle önem taşır. Çünkü bu özelliğiyle pepsini inaktive ederek mukozanın sindirimini önlemektedir. Ayrıca (1) duodenum duvarının ilk kısımlarındaki büyük Brunner bezlerinin salgılarında ve (2) karaciğerden gelen safrada bol miktarda bikarbonat iyonu bulunmaktadır.

Son olarak, mide suyunun nötralizasyonunu sağlamak için iki geribildirim kontrol mekanizması işler.

1. Duodenuma aşırı miktarda asit girdiğinde, sinirsel ve hormonal yollar refleks mekanizma ile mide salgılama işlevini ve peristaltizmini baskılar. Böylece midenin boşalma hızı geciktirilir.
2. Asidin ince barsaklarda bulunması ince barsak mukozasından *sekretini* serbestletir. Sekretin yüksek konsantrasyonda sodyum bikarbonat içeren pankreas sıvısının hızlı salgısını sağlamak üzere kan yoluyla pankreasa ulaşır. Bu şekilde asit nötralizasyonu için daha fazla sodyum bikarbonat elde edilir.

Böylece bir peptik ülser iki şekilde oluşabilir: (1) Asit ve pepsinin mide mukozasından aşırı salgılanması ve (2) gastroduodenal mukoza bariyerinin asit-pepsin kompleksinin sindirici gücüne karşı koyma yeteneğinin azalması.

İnsanda Peptik Ülserin Özgül Nedenleri

Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Gastroduodenal Mukoza Bariyerini Yıkar. Birçok peptik ülser hastasında, mide mukozasının son ve duodenum mukozasının başlangıç bölümünde kronik bir infeksiyon olduğu bulunmuştur, infeksiyonun en sık nedeni *Helicobacter pylori* bakterisidir. Bu enfeksiyon başladığı zaman, antibakteryel tedavi ile yok edilmedikçe hayat boyu sürer. Bakteriler hem fiziksel yetenekleri hem de sindirim enzimleri ile mukozal bariyeri eriterek mukoza içine girerler. Bunun sonucunda, midenin güçlü asidik sindirim sıvıları, altındaki epitele penetre olur ve epitel hücrelerini sindirir. Ağır durumlarda epitel altındaki dokulara da zarar verir. Bu da peptik ülserasyona yol açar.

Ülserleşmenin Diğer Nedenleri. Duodenum başlangıç bölümlerinde peptik ülseri bulunan birçok insanda mide asit salgısı hızı, normalden daha fazladır ve zaman zaman normalin iki katı kadar olur. Bu artan salgılama bir ölçüde bakteryel infeksiyondan kaynaklanabilir, ancak insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, mide sıvılarının salgısındaki artışın, nedeni ne olursa olsun (örneğin ruhsal sıkıntılar) peptik ülserasyona neden olabileceğini göstermektedir.

Ülsere zemin hazırlayan diğer etkenler şunlardır: (1) *sigara* içimi, midenin salgı yapan bezlerinin sinirsel uyarılmasını artırdığı için, (2) *alkol* mukozal bariyeri yıkması nedeniyle (3) *aspirin* ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, mukozal bariyeri tahrip ettikleri için.

Tedavinin Fizyolojisi. Peptik ülserasyonların çoğunda enfeksiyöz temel olduğunun saptanmasından sonra tedavi anlayışı önemli ölçüde değişmiştir. İlk bildirilere göre, peptik ülserli tüm olgular iki yöntemle etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir: (1) Enfeksiyon yapan bakterilerin öldürülmesi amacıyla diğer ajanlarla birlikte *antibiyotiklerin* kullanılması, (2) asit salınımını baskılayan ilaçların, özellikle gastrik bezlerin histamin$_2$ reseptörleri üzerinde histaminin uyarıcı etkisi bloke eden bir antihistaminik olan *ranitidin*'in verilmesi, mide salgısı bu yolla %70-80 oranında azaltılmaktadır.

Geçmişte, peptik ülser tedavisinde kullanılan bu yöntemler geliştirilmeden önce, midenin yaklaşık olarak beşte dördünün çıkarılması gerekiyor ve bu şekilde mide asidi peptik sıvıların miktarı hastaların çoğunun tedavi edilmesi için yeterli olacak düzeye kadar düşürülüyordu. Diğer tedavi yöntemi, mide salgı bezlerinin parasempatik uyarımını sağlayan iki vagus sinirinin kesilmesiydi. Bu yöntem hemen hemen tüm asit ve pepsin salgılanmasını geçici olarak durdurmaktaydı ve çoğunlukla girişimden sonraki bir hafta içinde ülseri veya ülserleri tedavi etmekteydi. Bununla birlikte, aylar sonra bazal sekresyon eski düzeyine yaklaşır ve birçok hastada ülser de yinelenirdi.

Tedaviyi etkileyen yeni fizyolojik girişimlerin mükemmel sonuçlar verdiği oldukça belirgindir. Buna rağmen, bazı durumlarda hastanın durumu o kadar ağırdır ki -örneğin ülserden bol miktarda ani kanama olması gibi- bunlarda cerrahi girişimler yapılması zorunlu olur.

İnce Barsak Hastalıkları

İnce Barsakta Besinlerin Anormal Sindirimi - Pankreas Yetmezliği

Sindirim bozukluğunun önemli nedenlerinden biri, pankreas sıvısının ince barsağa boşalmasındaki yetmezliktir. Pankreas salgı eksikliği (1) *pankreatitte* (daha sonra anlatılacak) (2) *pankreas kanalı* papilla Vateri'de bir safra taşı ile *tıkandığında*, veya (3) *kötü huylu bir tümör nedeniyle pankreas başının çıkarıldığı hallerde görülmektedir.* Pankreas sıvı eksikliği, tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, pankreatik amilaz, pankreatik lipaz ve diğer birkaç sindirim enzimlerinin eksikliği anlamına gelmektedir. Bu enzimler olmadığında, ince barsaklara ulaşan yağların yüzde 60 kadarı ile protein ve karbonhidratların da üçte birinden yarısına kadar çıkan miktarları emilmeden dışarı atılır. Sonuçta, alınan besinlerin büyük bir bölümü beslenme için kullanılamaz ve bol miktarda, yağlı dışkı çıkarılır.

Pankreatit. Pankreatit pankreas inflamasyonu demektir. *Akut veya kronik pankreatit şeklinde görülebilir.*

Pankreatitin en sık nedeni aşırı *alkol kullanımıdır.* İkinci en sık neden ise *safrataşı ile papilla Vateri'nin tıkanmasıdır.* Her ikisi birlikte tüm nedenlerin yüzde 90'ından sorumludur. Bir safra taşı papilla Vateri'yi tıkadığında pankreasın ana salgı kanalını ve aynı zamanda ana safra kanalını da tıkamaktadır. Sonuçta, pankreas enzimleri pankreas kanallarında ve asinüslerde tutulurlar. Olay devam ettikçe, *tripsin inhibitörlerinin üstesinden gelecek* kadar fazla düzeyde tripsinojen birikir ve küçük miktarda tripsinojen aktive olarak tripsin haline geçer. Bu, birkez ortaya çıktığında tripsin daha çok miktarda tripsinojeni ve bunun yanında kimotripsinojeni ve korboksipeptidazı da aktive ederek pankreas kanalları ve asinüslerdeki proteolitik enzimlerin hemen tümünün aktivasyonuna neden olan bir kısır döngüyü başlatır. Bu

enzimler hızla pankreasın büyük bir bölümünü sindirerek bazen tam ve devamlı bir şekilde pankreasın sindirim enzimi salgılama yeteneğini ortadan kaldırırlar. Bu durum günler, hatta saatler içinde ölüme yol açacak kadar ağır olabilir.

İnce Barsak Mukozasında Emilim Bozukluğu-Şupru

Ender durumlarda, yiyecekler iyi sindirilseler bile, besin maddeleri ince barsaktan yeterli düzeyde emilemeyebilir. Bazı hastalıklar mukozadan absorpsiyonun azalmasına neden olabilirler. Bunlar çoğu zaman *"şupru"* genel başlığı altında sınıflandırılmaktadır. İnce barsağın büyük bölümü çıkarıldığında da malabsorbsiyon görülebilir.

Nontropikal Şupru. *İdyopatik şupru, çölyak hastalığı* (çocuklarda) ve *gluten enteropatisi* diye birçok isim verilen bir tip şupru özellikle buğday ve çavdar olmak üzere, tahılda bulunan *glutenin* toksik etkisinden kaynaklanır. Bazı insanlar bu tür etkiye duyarlıdırlar. Bu kişilerde glutenin doğrudan doğruya barsaktaki enterositlere karşı yıkıcı etkisi vardır ya da hastalık immünolojik veya alerjik reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Hastalığın hafif şekillerinde, villuslar üzerindeki entorositlerin mikrovillusları emilim yüzeyini yarıya indirecek kadar azalmıştır. Daha ağır şekillerde villuslar körelmiş ve ortadan kalkmış, böylece barsağın emilim alanı daha da azalmıştır. Bu hastalıkta, özellikle çocuklarda, diyetten buğday ve çavdar ununun çıkartılmasıyla birkaç hafta içinde inanılmayacak derecede bir iyileşme görülür.

Tropikal Şupru. *Tropikal şupru* adı verilen farklı bir şupru tipi tropikal bölgelerde görülmektedir ve çoğu zaman anti-bakteryel ajanlarla tedavi edilmektedir. Neden olarak özel bir bakteri bulunamamış olmasına rağmen, belirlenemeyen enfeksiyöz ajanlarla ince barsak mukozasında oluşan inflamasyondan kaynaklandığına inanılmaktadır

Şupruda Emilim Bozukluğu. Şuprunun erken dönemlerinde diğer sindirim ürünlerinin emilimine oranla yağların emilimi daha fazla bozulmuştur. Dışkıda bulunan yağ, sindirilmemiş nötral yağdan ziyade hemen hemen tümüyle yağ asidi tuzları şeklindedir. Bu da sorunun sindirim sorunu değil bir emilim sorunu olduğunu göstermektedir. Şuprunun bu döneminde durum, çoğu zaman bilinmeyen bir nedene bağlı olarak dışkıda yağ fazlalığı anlamına gelen *steatore* olarak adlandırılır.

Daha ağır şupru olgularında proteinler, karbonhidratlar, kalsiyum, K vitamini, folik asit ve B_{12} vitamini yanında diğer birçok gerekli maddelerin de emilimi önemli ölçüde bozulmuştur. Sonuçta kişide (1) ağır beslenme yetersizliği, çoğu zaman önemli boyutlarda kilo kayıpları, (2) osteomalazi (kalsiyum eksikliğine bağlı kemik demineralizasyonu), (3) K vitamini eksikliğine bağlı pıhtılaşma bozukluğu ve (4) folik asit ve B_{12} vitamini emiliminin azalmasına bağlı pernisiyöz anemi tipinde makrositik anemi görülür.

Kalın Barsak Bozuklukları

Kabızlık

Kabızlık, dışkının kalın barsaklarda *yavaş ilerlemesi* demektir. Sıvı emilimi için bol zaman olduğundan kabızlıkta dışkı çoğu zaman bol miktarda ve serttir. Barsak içeriğinin ilerlemesine engel olan tümör, barsağı sıkıştıran yapışıklıklar, ülser gibi herhangi bir barsak patolojisi kabızlığa neden olabilir. Kabızlığın sık karşılaşılan fonksiyonel nedeni, yaşam boyunca normal defekasyon reflekslerinin baskılanmasıyla gelişmiş olan düzensiz dışkılama alışkanlığıdır.

Yeni doğanların, yaşamlarının ilk yıllarındaki eğitimlerin bir bölümü dışkılamanın kontrolünü, dışkılama reflekslerini baskılamasını öğrenmelerini gerektirmektedir. Bu kontrol, doğal dışkılama refleksinin baskılanması gerçekleşmektedir. Klinik deneyimler, kişinin dışkılama refleksi uyandığında dışkılama yapmaması halinde veya kişi doğal barsak işlevleri yerine gereğinden fazla laksatif kullandığında bir zaman sonra reflekslerin ilerleyici biçimde güç kaybettiğini ve kolonun *atonik* hale geldiğini göstermektedir. Bu yüzden gastrokolik ve gastroduodenal reflekslerin kalın barsakta kitle hareketleri uyardıkları sabahları kahvaltı sonrası dönemde dışkılama alışkanlığı kazanılırsa, yaşamın kalan kısmında kabızlık oluşması büyük ölçüde önlenebilmektedir.

Kabızlık sigmoid kolonun kısa bir segmentinin spazmından da kaynaklanabilir. Tekrar hatırlamalıdır ki normalde kolonda hareket çok zayıftır, bu yüzden hafif dereceli bir spazm bile çoğunlukla ağır kabızlıkların nedeni olabilir. Kabızlığın günlerce sürmesi ve spastik sigmoid kolonun arkasında aşırı miktarda dışkı birikmesinden sonra ortaya çıkan aşırı miktarda kolon salgısı çoğu zaman bir gün veya daha uzun süren diyareye neden olmaktadır. Bundan sonra tekrarlayan kabızlık-ishal dönemleri ile döngü tekrar başlar.

Megakolon. Bazı durumlarda dışkılama ancak haftada bir veya daha uzun zamanda bir olacak kadar ağır kabızlık ile karşılaşılabilir. Bu durum kolon çapının 8-10 cm.ye ulaşacak kadar genişlemesine neden olarak aşırı miktardaki dışkı materyalinin kolon içinde birikmesine yol açar. Bu hal *megakolon* veya *Hirschsprung hastalığı* olarak adlandırılmaktadır.

Megakolonun en sık belirlenen nedeni, bir sigmoid kolon segmentindeki miyenterik pleksusta gangliyon hücresi yokluğu veya eksikliğidir. Sonuçta kalın barsağın bu bölümünde ne dışkılama refleksleri ne de güçlü peristaltik hareketler oluşmamaktadır. Sigmoid kolonun bu kısmı kısa ve spastik halde iken, proksimalinde dışkı birikerek megakolona neden olur. Radyoaktif incelemede motilitenin olmadığı hastalıklı kolon bölümü normal gözükürken, gerçekte normal olan kalın barsak bölümü oldukça genişlemiş olarak görülür.

İshal

Dışkı materyalinin kalın barsak boyunca hızlı ilerlemesi sonucu diyare ortaya çıkar. Diyarenin önemli fizyolojik sonuçları ve ishal nedenleri aşağıdadır.

Enterit. Enterit barsak kanalında virus veya bakterilerin neden olduğu enfeksiyon demektir. Sık karşılaşılan basit *enfeksiyöz ishal* en fazla tüm kolon ve ileumun distal bölümünde kendini gösterir. Enfeksiyonun olduğu yerlerde mukoza oldukça irite bir halde olup, salgı önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca, barsak duvarının hareketleri de genellikle çok artmıştır. Sonuç olarak, anüs yolu ile enfeksiyon ajanının barsaktan yıkanarak atılması için sıvı sağlanır ve beraberindeki güçlü itici hareketler bu sıvının ilerlemesini sağ-

lar. Bu, barsak kanalını düşkünlüğe yol açacak bir enfeksiyondan kurtaran önemli bir mekanizmadır.

Koleranın (ve zaman zaman bazı patojen kolon basilleri gibi bakterilerin) neden olduğu diyarenin özel önemi vardır. Bölüm 65'de anlatıldığı gibi, kolera toksini distal ileum ve kolondaki Lieberkühn kriptalarından aşırı miktarda sıvı ve elektrolit salgılanmasını doğrudan doğruya uyarır. Bu miktar günde 10-12 litre olabilir ve kolon genelde günde en fazla 6-8 litre kadar geriemebilir. Böylece, bir gün veya daha fazla süren sıvı ve elektrolit kaybı ölümle sonuçlanabilecek kadar düşkünlük yaratabilir. Bu nedenle, tedavinin en önemli fizyolojik temeli hastaya intravenöz serum fizyolojik ve glikoz solüsyonları vererek kaybedildiği kadar hızla sıvı ve elektrolitlerin yerine konulmasıdır. Antibiyotik kullanımı eşliğinde bu tür uygun bir tedavi ile hemen hemen hiçbir kolera hastası ölmezken, tedavi görmeyenlerin %50 kadarı ölür.

Psikojenik İshal. Sınav zamanında veya bir askeri çatışma öncesi gelişen sinirsel gerilim dönemlerinde ishallere oldukça sık rastlanır. *Psikojenik* emosyonel ishal olarak adlandırılan bu ishal tipi distal kolonda (1) hareket artışını ve (2) mukus salgısını önemli ölçüde artıran parasempatik sinir sisteminin aşırı uyarımından kaynaklanmaktadır. Birbirine eklenen bu iki etki aşırı ishale neden olabilmektedir.

Ülseratif Kolit. Ülseratif kolit, kalın barsak duvarlarının büyük bölümünde inflamasyon ve ülserlerin bulunduğu bir hastalıktır. Ülserli kolonun motilitesi çoğu zaman o kadar artmıştır ki, normalde günde 10-30 dakika süren *kütle hareketleri* neredeyse her zaman mevcuttur. Ayrıca kolon salgısı da oldukça artmıştır. Sonuçta hastada tekrarlayan ishale yol açan barsak hareketleri görülür.

Ülseratif kolitin nedeni bilinmemektedir. Bazı klinisyenler alerjik veya immün haraplama ile oluştuğuna inanmaktadırlar. Ancak kronik bakteryel enfeksiyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı da henüz aydınlatılmamıştır. Nedeni ne olursa olsun, ülseratif kolite karşı güçlü bir kalıtımsal yatkınlık vardır. Hastalık çok ilerlediğinde, ince barsağın içeriğinin kolon devre dışı bırakılarak dışarıya boşalmasına olanak sağlayan ileostomi uygulanmadıkça, iyileşme çok enderdir. Bu tedaviye rağmen ülserler iyileşmediğinde tek çözüm tüm kolonun çıkarılmasıdır.

Omurilik Yaralanmalarında Dışkılama Paralizisi

Bölüm 63'den hatırlanacağı gibi, normal olarak dışkılama rektumda dışkının birikmesiyle başlatılır. Bu olay omurilik aracılı defekasyon refleksinin rektumdan omuriliğin konus medullaris'ine, oradan da inen kolon, sigmoid, rektum ve anüse geçişine neden olur.

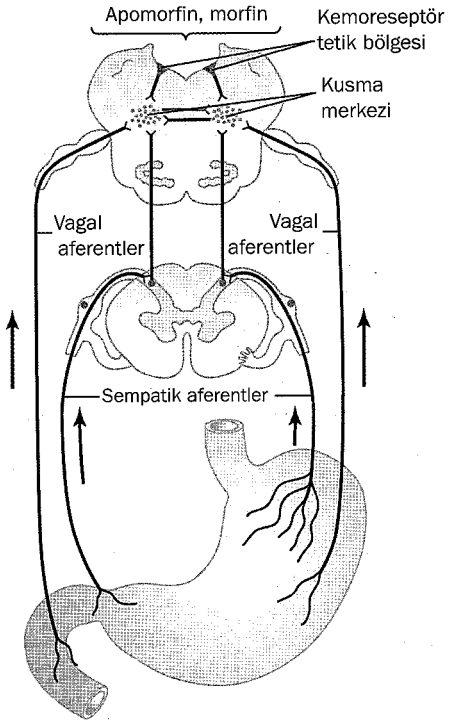
Omurilik yaralanması konus medullaris ve beyin arasındaki seviyede olduğu zaman, dışkılamanın istemli bölümü engellenirken omurilik aracılı temel dışkılama refleksi hala sağlamdır. Bununla birlikte üst omurilik yaralanması olan bir bireyde dışkılamaya istemli yardımın ortadan kalkması -ki bu abdominal basınç artışının kaybı ve anal sfinkterin istemli gevşememesi şeklindedir- sıklıkla dışkılama güçlüğü yaratır. Omurilik dışkılama refleksi hala görüldüğü için bu refleksi uyaracak küçük bir lavman genellikle sabah kahvaltıdan hemen sonra yapılır ve uygun dışkılama sağlanır. Bu yol ile omurilik yaralanması olan konus medullarisi tahrip olmamış insanlar her gün barsak hareketlerinin kontrolünü gerçekleştirebilirler.

Gastrointestinal Kanalın Genel Bozuklukları

Kusma

Kusma, gastrointestinal kanalın üst bölümünde herhangi bir alanın aşırı irite edilmesi, gerilmesi veya aşırı uyarılabilir hale geldiği durumlarda üst gastrointestinal kanalın içeriğinden kurtulma yöntemidir. Özellikle, duodenumun aşırı gerginliği veya iritasyonu kusma için güçlü bir uyaran oluşturmaktadır.

Duysal kusma sinyalleri yutak, yemek borusu, mide ve ince barsakların üst bölümünden kaynaklanır. Şekil 66-2'de gösterildiği gibi uyaranlar vagal ve sempatik aferent yollarla medullada, vagusun dorsal motor çekirdeği hizasında, traktus solitarius yanındaki iki taraflı kusma merkezine iletilir. Daha sonra buradan kusmanın gerçekleştirilmesi için gerekli otomatik motor uyarılar kusma merkezin-



ŞEKİL 66-2

Kusma merkezi'nin sinirsel bağlantıları. Kusma merkezi olarak adlandırılan bölge, sadece çok sayıda duysal, motor nöronları, medulla ve ponsun retiküler formasyon bölgesindeki kontrol çekirdeklerini değil, bunların omurilikteki uzantılarını da içerir.

den 5., 7., 9., 10. ve 12. kafa çiftleri aracılığı ile üst gastrointestinal kanala, vagal ve sempatik sinirlerle alt gastrointestinal kanala ve omurilik sinirleri aracılığı ile diyaframa ve karın kaslarına iletilirler.

Antiperistaltizm, Kusmaya Hazırlık. Kusmadan önce, aşırı gastrointestinal iritasyon veya gerginliğin başlangıç dönemlerinde, *antiperistaltizm* başlar. Antiperistaltizm, sindirim kanalında aşağı doğru değil, *yukarı* doğru peristaltizmdir. Antiperistaltik hareketlenme gastrointestinal sistemin ileuma kadar giden alt bölümlerinden başlayabilir. Bu antiperistaltik dalgalar barsaklarda yukarıya doğru 2-3 cm/sn. hızla ilerler ve bu işlem 3-5 dakika içinde tüm barsak içeriğinin büyük bir bölümünü duodenum ve mide içine sürükler. Sonra, gastrointestinal kanalın bu bölümleri, özellikle duodenum aşırı gerginliğe uğrar ve kusma işlemini başlatan uyarıcı faktör haline gelir.

Kusmanın başlangıcında, duodenum ve midede güçlü intrensek kasılmalar olurken yemek borusu alt sfinkterinde kısmen gevşeme olur ve kusmuğun özofagus içinde ilerlemesini sağlar. Bundan sonra, bir sonraki paragrafta açıklandığı gibi karın kaslarının katıldığı özel kusma işlemi başlar ve kusmuk dışarıya atılır.

Kusma İşlemi. Kusma merkezi yeterince uyarılıp kusma işlemi başladığında ilk gözlenen olaylar (1) derin nefes alma, (2) üst özofagus sfinkterini çekerek açmak üzere larinks ve hiyoid kemiğin yükselmesi, (3) kusmuğun akciğere kaçmasını önlemek için glottisin kapanması, ve (4) burnun arka deliklerinin kapatılması için yumuşak damağın yükselmesidir. Bunları takiben, diyafram güçlü bir kasılmayla aşağı doğru inerken aynı anda tüm karın duvarı kasları kasılır. Bu işlem mideyi diyafram ile karın duvarı kasları arasında sıkıştırarak mide içi basıncı yükseltir. Son olarak, mide içeriğinin özofagus yoluyla yukarı atılmasını kolaylaştırmak için, alt özofagus sfinkteri tümüyle gevşer.

Böylece kusma işlemi, mide içeriğinin dışarı atılması için karın kaslarını sıkıştırması ile özofagus alt sfinkterinin ani açılışı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Araç Tutması veya İlaçlarla Kusmanın Başlatılmasında Medullada "Kemoreseptör Tetik Bölgesi". Kusmanın başlatılması için gastrointestinal sistemi doğrudan irite eden uyaranların yanısıra, beynin belli bölgelerinden kaynaklanan sinirsel uyaranlar da kusmayı uyarabilir. Özellikle dördüncü ventrikül tabanında iki taraflı yerleşik küçük bir bölge, *kusma için kemoreseptör tetik bölgesidir*. Bu bölgenin elektriksel uyarılması sonucu kusma başlatılabilir. Daha da önemlisi, apomorfin, morfin ve bazı dijital türevlerinin verilmesi bu kemoreseptör tetik bölgesini doğrudan uyararak kusmayı başlatabilir. Bu bölgenin tahrip edilmesi bu tip kusmayı önlediği halde, gastrointestinal sistemdeki irite edici uyaranlara bağlı kusmanın önüne geçemez.

Ayrıca, bilindiği gibi vücudun hareket yönünün ve hızının hızlı değişimi bazı kişilerde kusmaya neden olur. Bunun oluşum mekanizması şöyledir: Hareket iç kulak vestibüler labirentlerindeki reseptörleri uyarır ve uyarılar buradan beyin sapı yoluyla serebellumun *vestibüler çekirdeklerine* taşınır, buradan da *kemoreseptör tetik bölgesine* ve son olarak da kusmaya yol açmak üzere *kusma merkezine* aktarılırlar.

Bulantı

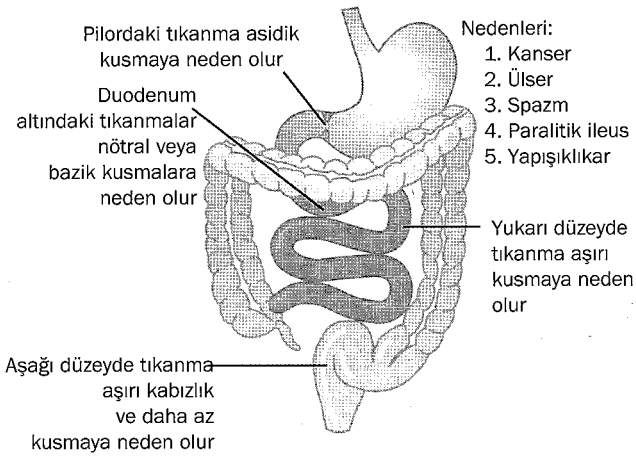
Herkes bulantı duygusunu yaşamıştır ve çoğu zaman kusmanın habercisi olduğunu bilir. Bulantı, medullada kusma merkezinin bir kısmının veya çok yakın ilişkisi olan bir bölgenin bilinçaltı uyarılmasının bilinçli olarak tanınmasıdır. Bulantı, (1) gastrointestinal sistemden gelen irite edici uyarılardan (2) araç tutması ile ilgili daha alt beyin merkezlerinden kaynaklanan uyarılardan veya (3) kusmayı başlatacak serebral korteks uyarılarından kaynaklanabilir. Bazen bulantı duygusunun öncelik etmediği kusmalar da olmaktadır. Bu da kusma merkezinin sadece bazı bölgelerinin bulantı duygusu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Gastrointestinal Tıkanma

Şekil 66-3'te gösterildiği gibi gastrointestinal kanal herhangi bir noktada tıkanabilir. Tıkanmanın bazı genel nedenleri şunlardır: (1) kanser, (2) ülserden kaynaklanan fibrotik daralmalar veya periton yapışıklıkları, (3) barsağın bir segmentinin spazmı veya (4) felci.

Tıkanma sonucu ortaya çıkan bozukluklar, tıkanmış olan bölüme bağlıdır. Tıkanma pilorda olduğunda -çoğu zaman peptik ülserin fibrotik daralması sonucu ortaya çıkar- inatçı bir şekilde mide içeriği kusulur. Bu beslenmeyi engeller ve vücuttan aşırı miktarda hidrojen iyonu kaybına da yol açarak çeşitli derecelerde alkalozla sonuçlanabilir.

Tıkanma mideden daha ileride ise, ince barsaktaki antiperistaltik dalgalar ile ince barsak sıvısının mideye boşalmasına neden olur ve bunlar mide salgısı ile birlikte kusulur. Bu durumda kişi büyük ölçüde su ve elektrolit kaybe-



ŞEKİL 66-3

Gastrointestinal kanalın farklı bölümlerinde tıkanmalar.

derek, ileri derecede dehidrate olur. Ancak asit ve baz kayıpları yaklaşık olarak eşit olduğundan asit-baz dengesi çok az değişir.

Tıkanma kalın barsağın sonuna doğru bir yerde ise, dışkı haftalarca kolonda birikir. Hastada yoğun bir kabızlık hissi bulunur, ancak tıkanmanın ilk aşamasında kusma şiddetli değildir. Kalın barsak tümüyle dolunca ve ince barsaktan kolona daha fazla içeriğin geçme olanağı kalmayınca kusma ciddi bir hal almaya başlar. Kalın barsaktaki tıkanmanın devam etmesi, barsak yırtılmasına veya aşırı kusma nedeniyle dehidratasyona ve dolaşım şokuna neden olur.

Gastrointestinal Kanalda Gaz; "Flatus"

Gastrointestinal kanala gaz üç kaynaktan katılır. Bunlar (1) yutulan hava, (2) gastrointestinal kanal bakterilerinin etkileri sonucu oluşan gaz ve (3) kandan gastrointestinal kanala difüze olan gazdır. Midedeki gazın çoğunluğu yutulan havadan kaynaklanan azot ve oksijenin bir karışımıdır. Normal kişilerde bu gazların büyük bir bölümü geğirme ile atılır. Normalde ince barsakta çok az miktarda gaz bulunur ve bu gazın büyük kısmı mideden barsaklara geçen havadan oluşur.

Kalın barsakta gazın büyük bir bölümü, özellikle karbon dioksit, metan ve hidrojen, bakterilerin işlevlerinden kaynaklamaktadır. Bunlarla birlikte yutulan havadan gelen oksijenle uygun oranda karışmış olan metan ve hidrojen, bazen gerçek anlamda patlayıcı bir karışım oluşturmaktadırlar. Bu durumda sigmoidoskopi sırasında elektrokoter kullanılması ender olarak patlamalara neden olmaktadır.

Bazı besinlerin anüs yoluyla daha fazla gaz çıkarılmasına neden olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında fasulye, lahana, soğan, karnıbahar, mısır, sirke gibi bazı iritan yiyecekler sayılabilir. Bunlar arasında bir kısmı, özellikle karbonhidratların emilmemiş fermente tipleri, gaz üreten bakteriler için uygun bir ortam oluştururlar. Örneğin, fasulye kolona geçerek kolon bakterileri için mükemmel bir besin olan sindirilemeyen bir şeker içerir. Ancak bazen de aşırı gaz çıkarma, kalın barsağın aşırı iritasyonundan kaynaklanmakta ve bu iritasyonlar gazın absorbe olmadan hızlı peristaltik hareketle dışarı çıkmasına neden olmaktadır.

Kalın barsağa giren veya oluşan gaz miktarı günde ortalama 7-10 litre kadardır. Halbuki anüs yolu ile dışarı atılan gaz miktarı genellikle sadece 0,6 litre kadardır. Geri kalanı barsak mukozası yoluyla emilir ve akciğerler yoluyla atılır.

Kaynaklar

Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G: Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barier, ion transport, and inflammation. Gut 52:439,2003.

Blaser MJ, Atherton JC: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. J Clin Invest 113:321, 2004.

Dierkes J, Ebert M, Malfertheiner P,Luley C: *Helicobacter pylori* infection, vitamin B_{12} and homocysteine. A review. Dig Dis 21:237, 2003.

Egan LJ, Sandborn WJ: Advences in the treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 126:1574, 2004.

Elson CO: Genes, microbes, and T cells-new therapeutic targets in Crohn's disease. N Engl J Med 346(8): 614, 2002.

Itzkowitz SH, Yio X: Inflamation and canser.IV. Colorectal canser in inflamatory bowel disease: the role of inflamation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 287:G7, 2004

Johnson LR: Gastrointestinal Physiology, 6th ed St. Louis: Mosby, 2001.

Kapadia CR: Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: aclinical perspective. J Clin Gastroenterol 36(5 Suppl):S29, 2003.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanizm and implication for disease. Physiol Rev 82: 245,2002.

Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease. News Physiol Sci 16:272, 2001.

Larson DW, Pemberton JH: Current concepts and controversies in surgery for IBD. Gastroenterology 126:1611, 2004.

Ming SC, Goldman H: Pathology of Gastrointestinal tract. Baltimore : Williams and Wilkins, 1998.

Podolsky DK:Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 347 :417, 2002.

Puri P, Shinkai T: Patogenesis of Hirschsprung's disease and its variants: recent progress. Semin Pediatr Surg 13:18, 2004.

Spirt MJ: Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Cli Ther 26:197, 2004.

Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 347(15):1175, 2005.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 340(24): 1888, 1999.

Wood JD: Neuropathophysiology of irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 35(1 Supppl):S11, 2002.

Wright EM, Martin MG, Turk E: Intestinal absorbption in health and disease-sugars. Best Pract Res Clin Gastroenterol 17: 943, 2003.

Metabolizma ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi

67. Karbonhidrat Metabolizması ve Adenozin Trifosfat Oluşumu

68. Lipit Metabolizması

69. Protein Metabolizması

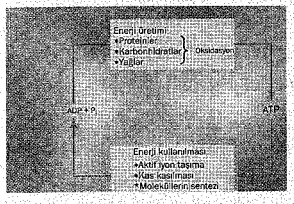
70. Bir Organ Olarak Karaciğer

71. Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller

72. Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı

73. Vücut Sıcaklığı, Sıcaklığın Düzenlenmesi ve Ateş

Karbonhidrat Metabolizması ve Adenozin Trifosfat Oluşumu



Önümüzdeki birkaç bölümde, hücrelerin yaşamını sürdürebilmeleri için gerekli kimyasal süreçleri içeren metabolizma konusunu ele alacağız. Bu kitabın amacı, hücredeki çeşitli reaksiyonların biyokimya alanına giren kimyasal ayrıntılarını sunmak değildir. Bu bölümlerde (1) hücredeki başlıca kimyasal süreçler gözden geçirilecek ve (2) fizyolojik önemleri, özellikle homeostaz kavramı yönünden katkıları incelenecektir.

Besinlerden Enerji Serbestlenmesi ve "Serbest Enerji" Kavramı

Hücrelerdeki kimyasal reaksiyonların büyük bölümü, hücredeki fizyolojik sistemler için gerekli enerjinin besinlerden sağlanmasıyla ilgilidir. Örneğin, enerji, kas aktivitesi, bezlerin salgısı, kas ve sinir liflerinde zar potansiyelinin devamı, hücrelerdeki maddelerin sentezi, gastrointestinal kanaldan besinlerin emilimi ve birçok başka işlev için gerekir.

Eşlenen Reaksiyonlar. Bütün enerji besinleri -karbonhidratlar, yağlar ve proteinler- hücrelerde okside olabilir ve bu süreçlerde büyük miktarda enerji serbestler. Bu besinler vücut dışında da saf oksijenle yanarak büyük miktarda enerji serbestletirler; bu koşullardaki enerji ani olarak, tümüyle ısı halinde serbestler. Hücrelerdeki fizyolojik süreçler için gerekli enerji formu ısı şeklinde değildir; kas işlevi için mekanik hareket yaratacak, bezlerin salgılarında çözünen maddeleri yoğunlaştıracak ve öteki işlevleri etkileyecek enerji gerekir. Bu enerjiyi sağlamak üzere kimyasal reaksiyonların bu fizyolojik işlevlerden sorumlu sistemlerle "eşleştirilmesi" gerekir. Bu eşleme, özgün hücresel enzim ve enerji transfer sistemleriyle sağlanır. Bunların bazıları bu ve önümüzdeki bölümlerde açıklanacaktır.

"Serbest Enerji." Bir besinin tam oksidasyonu ile serbestlenen enerji miktarına *besinin serbest oksidasyon enerjisi* adı verilir ve bu genellikle ΔG sembolü ile belirtilir. Serbest enerji genellikle maddenin mol birimi başına kalori ile ifade edilir. Örneğin, 1 mol glikozun (180 gram) oksidasyonuyla serbestlenen serbest enerji miktarı 686.000 kaloridir.

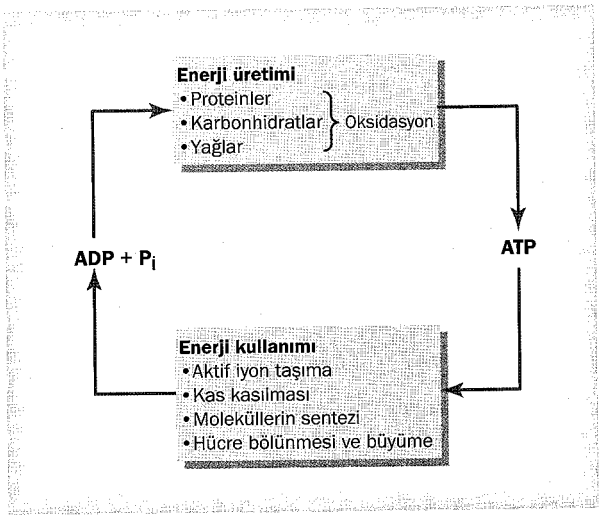
Metabolizmada Adenozin Trifosfatın Rolü

Adenozin trifosfat (ATP) vücudun enerji tüketim ve üretimi işlevleri arasında temel bir bağlantıdır (Şekil 67-1). Bunun için ATP vücudun enerji kaynağı olarak adlandırılır ve tekrar tekrar kazanılabilir ve harcanabilir.

Karbonhidratlar, proteinler ve yağların oksidasyonundan elde edilen enerji adenozin difosfatı (ADP) ATP'ye dönüştürmek için kullanılır. Sonra bu enerji (1) hücre zarında moleküllerin aktif taşınmasında, (2) kas kasılması ve mekanik iş yapılmasında, (3) hormonların, hücre zarının ve birçok başka temel maddelerin sentez reaksiyonlarında, (4) sinir impulslarının iletiminde, (5) hücre bölünmesi ve büyümesinde, (6) yaşamı korumak ve sürdürmek için gerekli birçok başka fizyolojik işlev için gereklidir.

ATP bütün hücrelerde bulunan, değişken bir kimyasal bileşiktir. Kimyasal yapısı Şekil 67-2'de gösterilmiştir. Bu formülden ATP'nin adenin, riboz ve üç fosfat kökünün birleşmesinden oluştuğu görülebilir. Sondaki iki fosfat kökü ~ sembolüyle belirtilen yüksek enerji bağları ile molekülün geri kalan bölümüne bağlıdır.

Standart koşullarda bir mol ATP'de bu yüksek enerji bağlarının herbirinin serbest enerjisi 7.300 kalori; normal vücut ısısı ve reaktanların vücutta bulunduğu konsantrasyonlarda ise 12.000 kaloridir. Bu nedenle, vücutta sondaki iki fosfat kökünün birinin ayrılması 12.000 kalorilik enerji serbestletir. ATP'den bir fosfat kökünün ayrılmasıyla bileşik ADP'ye çevrilir ve ikinci fosfat kökünün ayrılmasıyla da *adenozin monofosfat*'a (AMP) dönüşür.



ŞEKİL 67-1

Vücutta enerji üretim ve tüketim sistemleri arasında bir merkez olarak adenozin trifosfat (ATP). ADP, adenozin difosfat; P_i, inorganik fosfat.

ATP, ADP ve AMP arasındaki dönüşümler aşağıda gösterilmiştir:

$$\text{ATP} \underset{+12.000\ \text{cal}}{\overset{-12.000\ \text{cal}}{\rightleftharpoons}} \{\text{ADP} + \text{PO}_3\} \underset{+12.000\ \text{cal}}{\overset{-12.000\ \text{cal}}{\rightleftharpoons}} \{\text{AMP} + 2\text{PO}_3\}$$

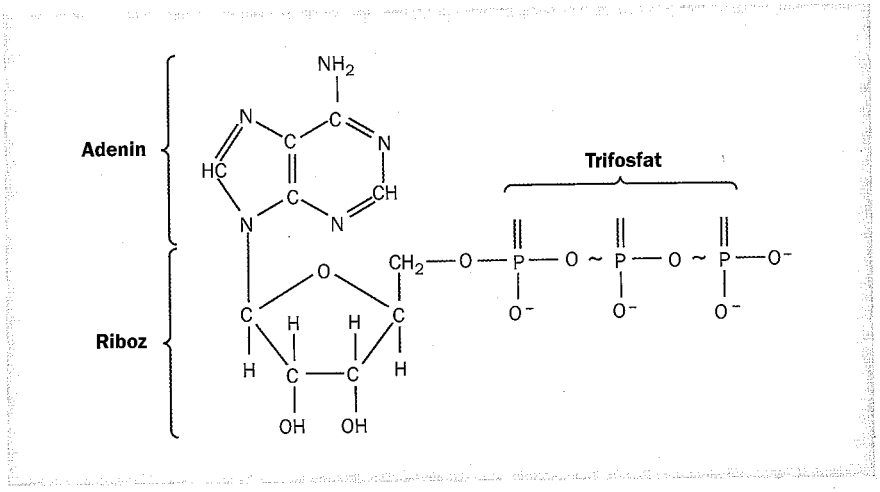
ATP tüm hücrelerin sitoplazma ve nükleoplazmalarında bulunur. Enerji gereken bütün fizyolojik mekanizmalar, bunu doğrudan ATP'den (ya da diğer benzer yüksek enerjili bileşiklerden -guanozin trifosfat [GTP])- elde ederler. Hücrelerdeki besin yavaş yavaş okside olur ve serbestleyen enerji ATP'yi tekrar oluşturmak için kullanılır. Böylece bu maddenin sürekli olarak hazır bulunması sağlanır ve bütün bu enerji transferleri eşlenmiş reaksiyonlarla yürütülür.

Bu bölümün asıl amacı, hücrelerde karbonhidratlardan gelen enerjinin ATP oluşumunda nasıl kullanıldığını açıklamaktadır. Normal olarak, vücuttaki bütün karbonhidratın yüzde 90'ı ya da çoğu bu amaçla kullanılır.

Karbonhitrat Metabolizmasında Glikozun Merkezi Rolü

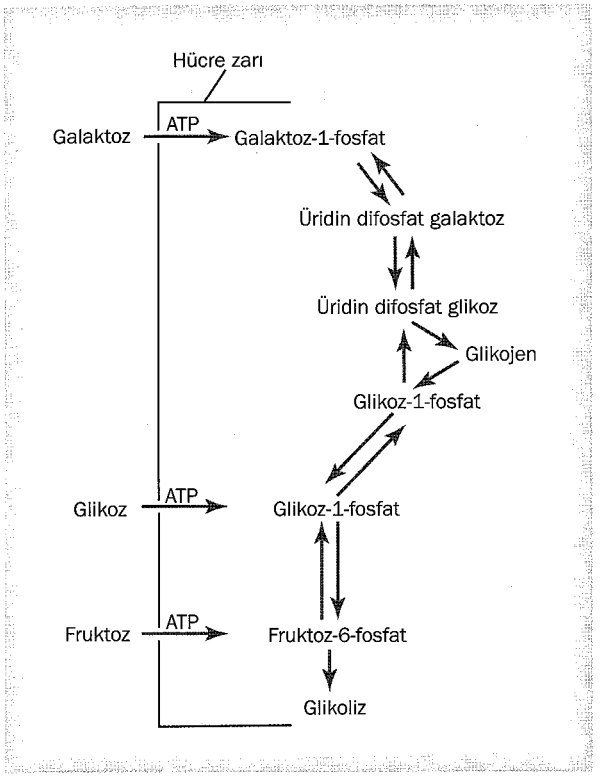
Bölüm 65'ten hatırlanacağı gibi, sindirim kanalında karbonhidrat sindiriminin son ürünleri hemen tümüyle glikoz, fruktoz ve galaktozdan ibarettir; bunların da ortalama yüzde 80 kadarını glikoz oluşturur. Barsak kanalından emilen fruktozun çoğu ve galaktozun hemen hemen hepsi derhal karaciğerde glikoza çevrilir. Bu nedenle dolaşım kanında pek az fruktoz ve galaktoz bulunur. *Glikoz hemen hemen tüm karbonhidratların doku hücrelerinde taşınmasında son ortak yolu oluşturmaktadır.*

Karaciğer hücrelerinde Şekil 67-3'te gösterildiği gibi, monosakkaritlerin (glikoz, fruktoz ve galaktoz) birbirlerine çevrilmelerini hızlandıran enzimler bulunur. Ayrıca, bu reaksiyonların dinamiğine uygun olarak, karaciğer monosakkaritleri kana geriye serbestlettiği zaman, son ürün hemen daima glikozdur. Bu, karaciğer hücrelerinde bol miktarda *glikozfosfataz* bulunması sa-



ŞEKİL 67-2

Adenozin trifosfatın (ATP) kimyasal yapısı.



ŞEKİL 67-3

Önemli üç monosakkaridin (glikoz, fruktoz, ve galaktoz) karaciğer hücrelerinde birbirine dönüşümü.

yesinde gerçekleşir. Böylece, glikoz-6-fosfat, glikoz ve fosfata yıkılır ve karaciğer hücrelerinin zarlarından glikoz tekrar kana taşınabilir.

Bu nedenle bir kez daha vurgulamak gerekirse, dolaşım kanındaki monosakkaritlerin yüzde 95'ten çoğunun son dönüşüm ürünü glikozdur.

Hücre Membranından Glikozun Taşınması

Glikozun vücudun doku hücrelerinde kullanılabilmesi için hücre zarından hücrenin sitoplazmasına taşınması gerekir. Ancak, glikoz *hücre zarı porlarından difüze olamaz*. Çünkü, bunun için parçacıkların molekül ağırlıkları en çok 100 olmalıdır; oysa, glikozun molekül ağırlığı 180'dir. Ancak, glikoz *kolaylaştırılmış difüzyon* mekanizmasıyla oldukça serbest olarak hücrenin içine geçer. Bu transport tipinin ilkeleri Bölüm 4'te tartışılmıştır. Temelde şöyle açıklanabilir: Hücre zarının lipit yüzeyinde glikozla birleşebilen çok sayıda *taşıyıcı* protein molekülleri bulunur. Bağlanmış durumdaki glikoz, taşıyıcı ile zarın bir tarafından diğer tarafına kolayca taşınır ve sonra serbestlenir. Bu nedenle, eğer glikoz konsantrasyonu zarın bir tarafında diğer tarafa göre daha fazla ise, yüksek konsantrasyonlu taraftan karşı tarafa doğru daha fazla glikoz taşınacaktır.

Doku hücrelerinin çoğunun zarından glikozun taşınması, sindirim zarı ya da böbrek tübül epitelindeki taşıma yöntemlerinden oldukça farklıdır. Glikoz adı geçen bu bölgelerde aktif sodyum-glikoz kotransport mekanizmasıyla iletilir ve aktif sodyum taşınması, glikozun konsantrasyon farkına zıt yönde emilimi için gerekli enerjiyi sağlar. Sodyum kotransport mekanizması, ancak glikozun aktif emilimi için uyum yapmış özel epitel hücrelerinde işlev görür. Bütün öteki hücre zarlarında glikoz ancak yüksek konsantrasyondan düşük olan tarafa doğru, kolaylaştırılmış difüzyonla taşınır. Bunu da sağlayan membran glikoz taşıyıcı proteinin özgün bağlanma niteliğidir. Hücre zarından taşınma için kolaylaştırılmış difüzyonun ayrıntıları Bölüm 4'te açıklanmıştır.

İnsülinin Glikozun Kolaylaştırılmış Difüzyonunu Artırması

İnsülin glikoz ve diğer monosakkaritlerin taşınmasını büyük ölçüde artırır. Pankreas büyük miktarda insülin salgıladığı zaman hücrelerin çoğunda, glikoz transport hızı, insülinin salgılanmadığı zamana göre 10 kez ya da daha fazla artar. İnsülinin yokluğunda, karaciğer ve beyin hücreleri dışında, hemen hemen bütün vücut hücrelerine taşınan glikoz miktarı normal enerji metabolizması için gereken miktarın çok uzağındadır.

Bu nedenle, hücrelerin çoğunda karbonhidratların kullanım hızı pankreastan insülin salgılama hızı ile kontrol edilir. İnsülinin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasını kontrolü Bölüm 78'de ayrıntılı şekilde tartışılmıştır.

Glikozun Fosforilasyonu

Glikoz hücrelere girer girmez, aşağıdaki reaksiyonda görüldüğü gibi bir fosfat kökü ile birleşir:

$$\text{Glikoz} \xrightarrow[+\ \text{ATP}]{\text{glikokinaz ya da hekzokinaz}} \text{Glikoz-6-fosfat}$$

Bu fosforilasyon, karaciğerde *glikokinaz* enzimi, öteki hücrelerin çoğunda da *hekzokinaz* enzimi ile hızlandırılır. Glikozun fosforilasyonu karaciğer hücreleri, böbrek tubulus epiteli ve barsak epitel hücreleri dışında hemen tümüyle geri dönüşsüzdür. Yukarıda adı geçen hücrelerde ise aktive olduğunda, reaksiyonu tersine döndüren diğer bir enzim olan glikoz fosfataz da bulunur. Vücudun çoğu dokusunda fosforilasyon glikozun hücre içinde *hapsedilmesine* hizmet eder. Yukarıdaki özgül hücreler, özellikle karaciğer hücreleri dışında glikoz hücreye girer girmez fosfat ile bağlanır ve geriye difüze olamaz.

Glikojenin Karaciğer ve Kasta Depo Edilmesi

Glikoz bir hücreye emildikten sonra, derhal ya hücreye enerji sağlamak için kullanılır ya da glikozun büyük bir

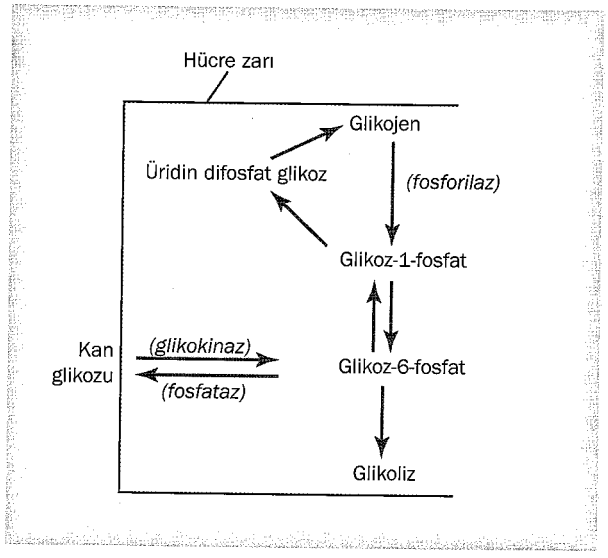
polimeri olan glikojen halinde depo edilir.

Vücuttaki bütün hücreler hiç değilse bir miktar glikojen depo edebilirler. Ancak, belirli bazı hücrelerde büyük miktarda depo edilebilir; özellikle *karaciğer hücreleri* ağırlıklarının yüzde 5-8'i, *kas hücreleri* yüzde 1-3'ü kadar glikojen depo edebilirler. Glikojen molekülleri ortalama molekül ağırlıkları ortalama 5.000.000 ya da daha büyük molekül ağırlığına kadar çıkan moleküller halinde polimerize olabilir; glikojenin çoğu katı granüller şeklinde çöker.

Monosakkaritlerin yüksek molekül ağırlığındaki bileşiğe (glikojen) çevrilmesi, hücreiçi sıvının ozmotik basıncını önemli şekilde değiştirmeden, büyük miktarda karbonhidratın depo edilmesini sağlar. Aksi halde, molekül ağırlığı küçük olan yüksek konsantrasyondaki eriyebilir monosakkaritler hücreiçi ve hücredışı ozmotik basınçlar arasında büyük bir dengesizlik yaratabilirdi.

Glikojenez-Glikojen Oluşum Süreci

Glikojenez için kimyasal reaksiyonlar Şekil 67-4'te gösterilmiştir. Bu şekilde görüldüğü gibi, *glikoz 6-fosfat, glikoz 1-fosfat*'a; *glikoz 1-fosfat, üridin difosfat glikoza, o da glikojene* çevrilir. Bu dönüşümler için birçok özgül enzimler gerekir ve glikoza çevrilebilen birçok monosakkarit bu reaksiyonlara girebilir. *Laktik asit, gliserol, pirüvik asit ve bazı deamine amino asitler* dahil bazı daha küçük maddeler de önce glikoza ya da ona yakın bileşiklere, daha sonra da glikojene çevrilebilir.



ŞEKİL 67-4

Kan glikozu ile karaciğer glikojeninin birbirine dönüşümleri ile birlikte glikojen ve glikojenolizin kimyasal reaksiyonları.(Hüreden glikozun serbestlenmesi için gerekli fosfataz karaciğer hücrelerinde bulunur.)

Depolanan Glikojenin Yıkımı-Glikojenoliz

Glikojenoliz, hücrelerde depolanan glikojenin tekrar glikoz oluşturmak üzere hücrelerde yıkılmasıdır. Daha sonra glikoz enerji sağlamada kullanılabilir. Glikojenoliz, glikojen oluşumundaki kimyasal reaksiyonların tersine dönüşümü ile gerçekleşmez. Glikojenolizde, glikojen polimerinin herbir dalındaki glikoz molekülleri, bağlandıkları diziden *fosforilaz* enzimiyle katalize edilen *fosforilasyonla* ayrılır.

Dinlenme durumunda, fosforilaz inaktif şekildedir böylece glikojen depo edilir. Glikojenden glikoz elde edilmesi gerektiğinde, önce fosforilaz aktive edilmelidir. Bu aşağıdaki gibi, iki yoldan sağlanabilir.

Epinefrin veya Glukagon ile Fosforilazın Aktivasyonu. İki hormon, *epinefrin* ve *glukagon*, fosforilazı aktive eder ve böylece hızlı bir glikojenolize neden olurlar. Bu hormonların her birinin ilk etkisi hücrelerde *siklik AMP* oluşumunu sağlamaktır. Bu madde daha sonra fosforilazı aktive eden kimyasal reaksiyonlar zincirini başlatır. Bu reaksiyonlar Bölüm 78'de daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Epinefrin sempatik sistem uyarıldığı zaman böbreküstü medullasından serbestlenir. Böylece, sempatik sinir sisteminin işlevlerinden biri de, hızlı enerji metabolizması için gerekli glikozu artırmaktır. Epinefrinin bu işlevi, özellikle karaciğer hücreleri ve kasta ortaya çıkar. Böylece, Bölüm 60'da tartışıldığı gibi sempatik uyarının vücudu eyleme hazırlayıcı öteki etkilerine yardımcı olur.

Glukagon, kanda glikoz konsantrasyonu çok düştüğü zaman, pankreasın *alfa hücrelerinden* salgılanan bir hormondur. Başlıca, karaciğer hücrelerinde, siklik AMP oluşumunu uyarır ve bu da karaciğerdeki glikojeni glikoza çevirerek kana verir, böylece kan glikoz düzeyini yükseltir. Kan glikoz düzeyinin düzenlenmesinde glukagonun işlevi Bölüm 78'de daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Glikolitik Yolla Glikoz Moleküllerinden Enerji Serbestlenmesi

Bir gram glikoz molekülünün tam oksidasyonu ile 686.000 kalori enerji serbestlendiği ve bir gram ATP molekülü oluşumu için sadece 12.000 kalorilik enerji gerektiği için, bir gram ATP molekülü oluşurken glikoz bir defada su ve karbon diokside kadar parçalansaydı fazla enerji israf edilecekti. Vücudun bütün hücreleri içerdikleri bir seri özel protein enzimlerle, glikoz molekülünü küçük adımlara bölünmüş bir dizi tepkimeyle parçalar ve her basamakta enerji bir molekül ATP oluşturmak üzere küçük paketler halinde serbestlenir. Böylece hücrelerde kullanılan her glikoz molekülüne karşılık 38 ATP molekülü oluşur.

İzleyen bölümde, glikoz molekülünün parçalanışının ve serbestlenen enerji ile ATP oluşumunun temel ilkeleri tanımlanacaktır.

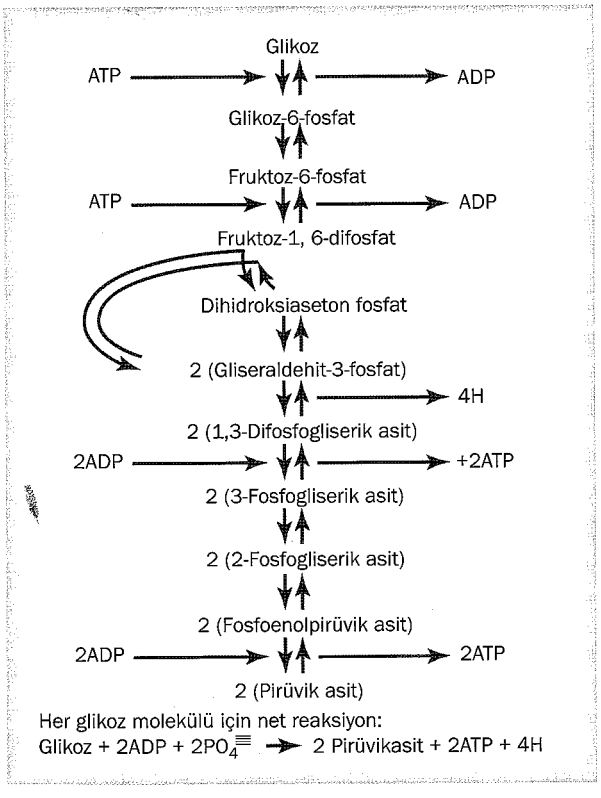
Glikoliz ve Pirüvik Asit Oluşumu

Glikoz molekülünden enerji açığa çıkışının en önemli yolu *glikoliz* sürecinin başlatılmasıdır. Daha sonra glikolizin son ürünleri enerji sağlamak için oksidasyona uğrarlar. Glikoliz, glikoz molekülün *iki molekül pirüvik asit* oluşturmak üzere parçalanması anlamına gelir.

Glikoliz, Şekil 67-5'te gösterilen ardışık 10 farklı kimyasal reaksiyon aşamasıyla gerçekleşir. Bu aşamaların her biri en az bir özgün protein enzim ile katalize edilir. Glikozun ilk olarak, fruktoz 1, 6-fosfata çevrilip, sonra üç karbon atomlu iki molekül gliseraldehit-3-fosfata parçalandığına, daha sonra da herbirinin beş aşamada, pirüvik aside dönüştüğüne dikkat ediniz.

Glikoliz Sırasında ATP Oluşumu. Glikolitik seride birçok kimyasal reaksiyon bulunmasına karşın, çoğu basamakta glikoz molekülündeki serbest enerjinin ancak küçük bir bölümü serbestlenir. Bununla birlikte, 1,3-difosfogliserik asitle 3-fosfogliserik asit aşamaları ve yine fosfoenolpirüvik asitle pirüvik asit aşamaları arasında serbestlenen enerji paketleri, bir mol ATP oluşumu için gereken 12.000 kalorilik enerjiden fazladır ve bu reaksiyonlar ATP oluşturacak biçimde eşlenirler. Böylece, her bir mol fruktoz 1,6-difosfatın pirüvik aside parçalanması sırasında toplam 4 mol ATP oluşur.

Ancak glikolizin başlayabilmesi için, glikoz molekülünden fruktoz 1,6-difosfatın oluşumunda için 2 mol ATP gereklidir. Bu nedenle, *bütün glikolitik süreçte herbir glikoz molekülünden net olarak sadece iki ATP molekülü kazanılır*. Bu, ATP'ye aktarılan 24.000 kalorilik enerjidir. Ancak glikoliz sırasında orijinal glikozdan toplam 56.000 kalori enerji kaybedildiği için, ATP oluşumunda tüm *verim* sadece yüzde 43'tür. Enerjinin geri kalan yüzde 57'si ısı şeklinde kaybedilir.

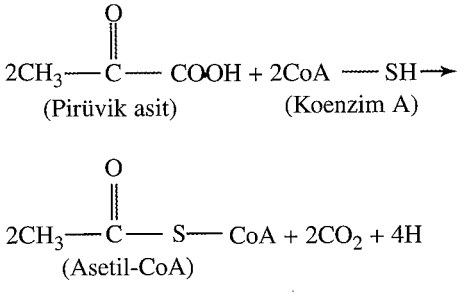


ŞEKİL 67-5

Glikoliz sırasında ortaya çıkan kimyasal tepkime dizisi.

Pirüvik Asidin Asetilkoenzim A'ya Dönüşümü

Glikoz parçalanmasının bundan sonraki aşamasında Şekil 67-5'teki basamaklar sonucu ortaya çıkan iki pirüvik asit molekülü, aşağıdaki reaksiyon ile iki molekül *asetilkoenzim A*'ya (asetil-CoA) dönüşmektedir:



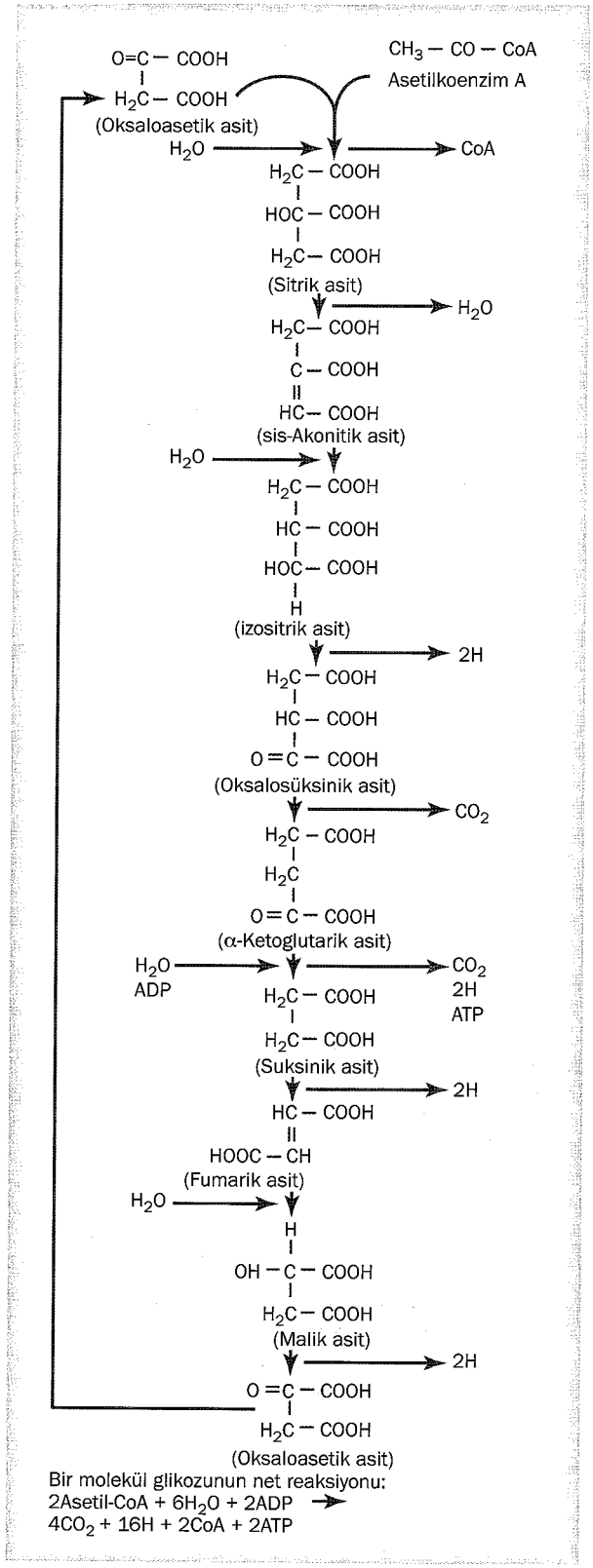
Bu reaksiyona göre, pantotenik asit vitamini türevi olan koenzim A ile iki pirüvik asit molekülü iki molekül asetil-CoA oluşturmak üzere birleşirken iki karbon dioksit molekülü ve dört hidrojen atomu serbestlenmektedir. Bu dönüşümde ATP oluşmaz, ancak daha sonra tartışılacağı gibi serbestlenen 4 hidrojen atomunun daha sonra oksitlenmesi sırasında altı molekül ATP oluşur.

Sitrik Asit Döngüsü (Krebs Siklusu)

Glikoz molekülünün yıkılmasında bundan sonraki aşamaya *sitrik asit döngüsü* (*trikarboksilik asit siklusu ya da Krebs siklusu*) adı verilir. Bu kimyasal reaksiyon zincirinde asetil-CoA'nın asetil parçası, karbon dioksit ve hidrojen atomlarına yıkılır. Bu reaksiyonların tümü *mitokondri matriksinde* gerçekleşir. Serbestlenen hidrojen atomları, oksitlendiğinde (daha sonra tartışılacağı gibi) büyük miktarda enerjiyi serbestleterek ATP oluşturmak üzere bu atomların sayısına eklenir.

Şekil 67-6 sitrik asit döngüsündeki kimyasal reaksiyonların farklı aşamalarını göstermektedir. Şeklin solunda kimyasal reaksiyona katılan maddeler, sağında ise kimyasal reaksiyonların ürünleri gösterilmiştir. Şekilde sütunun üstünde, döngünün *Oksaloasetik asitle* başladığına, en altta da reaksiyon zincirinin *oksaloasetik asitle* sonlandığına dikkat ediniz. Böylece, döngü tekrar tekrar yinelenebilir.

Sitrik asit döngüsünün başlangıç aşamasında *asetil-CoA, sitrik asit oluşturmak için oksaloasetik asitle birleşir.* Asetil-CoA'nın koenzim A bölümü serbestler ve pirüvik asitten daha fazla miktarda asetil-CoA oluşturmada kullanılır. Asetil bölümü ise, sitrik asit molekülü-



ŞEKİL 67-6

Sitrik asit döngüsünün karbon dioksit ve çok sayıda hidrojen iyonu serbestlenen kimyasal reaksiyonları.

nün bir parçasını yapar. Sitrik asit döngüsünün ardışık aşamalarına, şeklin sağında görüldüğü gibi, birkaç su molekülü katılırken, siklusun diğer aşamalarında *karbon dioksit* ve *hidrojen atomları* da serbestlenir.

Metabolize olan herbir glikoz molekülü için, 2 asetil-CoA molekülünün 6 molekül su ile birlikte sitrik asit döngüsüne girdiğini gösteren net sonuçlar Şeklil 67-6'nın alt kısmındaki açıklamada verilmektedir. Bunlar daha sonra 4 karbon dioksit molekülü, 16 hidrojen atomu ve 2 molekül koenzim A'ya ayrılır, iki molekül ATP oluşur.

Sitrik Asit Döngüsüne ATP Oluşumu. Sitrik asit döngüsü sırasında büyük miktarda enerji serbestlenmez. Ancak kimya-sal reaksiyonların birinde (α-ketoglutarik asidin süksinik aside dönüşümü sırasında) bir molekül ATP oluşur. Böylece metabolize olan her glikoz molekülünden 2 asetil-CoA molekülü sitrik asit siklusuna girer ve her birinde bir molekül ATP ya da toplam 2 molekül ATP oluşur.

Sitrik Asit Döngüsünde Dehidrogenazların ve Nikotinamid Adenin Dinukleotid'in Hidrojen Atomlarını Serbestletici İşlevi. Bu konu içinde birçok noktada belirtildiği gibi, sitrik asit döngüsünün çeşitli kimyasal reaksiyonları sırasında hidrojen atomları serbestlenir. Dört hidrojen atomu glikoliz sırasında, 4 atom pirüvik asitten asetil-CoA oluşumunda, 16'sı da sitrik asit döngüsünde olmak üzere, *bir glikoz molekülünün parçalanması sonucu toplam 24 adet hidrojen atomu serbestlenir.* Ancak bu hidrojen atomları basitçe hücreiçi sıvıya katılamazlar. Her defasında ikili paketler halinde serbestlenirler ve bu olay *dehidrojenaz* adı verilen özgün bir protein enzimle katalize edilir. 24 adet hidrojen atomundan 20'si derhal niyasin vitamini türevi olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ile aşağıdaki reaksiyon uyarınca birleşir:

$$\text{Substrat} \begin{matrix} H \\ / \\ \\ \backslash \\ H \end{matrix} + NAD^+ \xrightarrow{\textit{dehidrojenaz}} NADH + H^+ + \text{Substrat}$$

Bu reaksiyon, özgün dehidrojenaz enzimi aracılığı olmadan ya da hidrojen taşıyıcısı olarak görev yapan NAD^+ bulunmadan gerçekleşemez. Hem serbest hidrojen iyonu, hem de NAD^+ ile birleşmiş hidrojen daha sonra tartışılacağı gibi, büyük miktarda ATP oluşturan birçok oksidatif kimyasal reaksiyona girer.

Glikoz yıkımı sırasında serbetleyen 4 hidrojen atomu da (sitrik asit siklusunda süksinik ve fumarik asit basamakları arasında serbetleyenler) özgül bir dehidrojenaz ile bağlanır. Ancak daha sonra NAD^+ aracılığı olmaksızın doğrudan oksidatif sürece katılırlar.

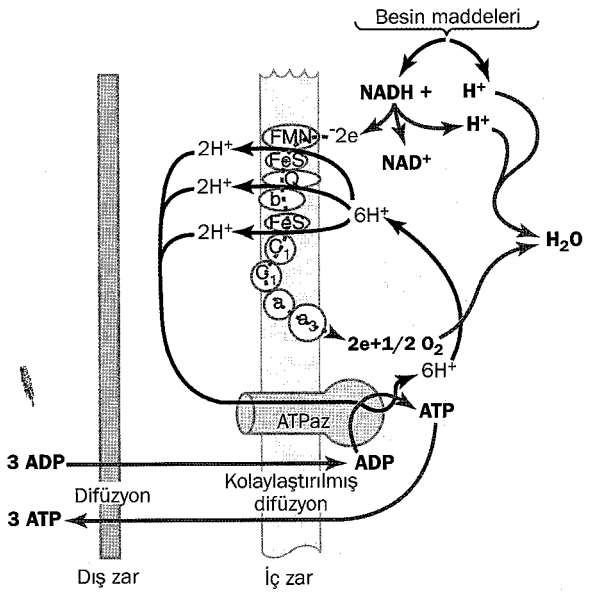
Karbon Dioksidin Serbestlenmesinde Dekarboksilazların İşlevi. Pirüvik asitten asetil-CoA oluşumunu ve sitrik asit siklusundaki kimyasal reaksiyonları hatırlarsak karbon di-

oksidin üç aşamada serbestlendiğini görürüz. Karbon dioksidin serbestlenmesine neden olan *dekarboksilaz* adı verilen öteki özgül protein enzimleri karbon dioksidi substrattan ayırırlar. Karbon dioksit vücut sıvılarında erir ve sonra akciğerlere taşınarak oradan da vücut dışına atılır (Bölüm 40'a bakınız).

Hidrojenin Oksidasyonuyla Büyük Miktarda ATP Oluşumu (Oksidatif Fosforilasyon Olayı)

Tüm karmaşıklıklarına karşın (1) glikoliz, (2) sitrik asit döngüsü, (3) dehidrojenasyon ve (4) dekarboksilasyon süreçleri sırasında ne yazık ki küçük miktarda ATP oluşur. Tek bir glikoz molekülünün metabolizması sırasında glikolizde ve sitrik asit döngüsünde 2'şer ATP molekülü oluşur. Glikoz metabolizması sırasında oluşan toplam ATP'nin % 90'ı glikoz yıkımının ilk aşamalarında açığa çıkan hidrojen atomlarının daha sonra oksidasyonu sırasında oluşur. Gerçekten bütün bu ilk aşamaların temel işlevi glikoz molekülündeki hidrojenleri oksidasyon için kullanılabilecek hale getirmektir.

Şekil 67-7'de gösterildiği gibi hidrojenin oksidasyonu *mitokondrilerde* enzimatik olarak katalize edilen bir seri reaksiyon sonucu gerçekleşir. Bu reaksiyonlar: (1) her hidrojen atomunu bir hidrojen iyonuyla bir elektrona ayırır ve (2) elektronlar sıvıdaki çözünmüş oksijeni hidroksil iyonlarını oluşturmak üzere su molekülleri ile birleştirmek için kullanır. Sonra hidrojen ve hidroksil iyonları su oluşturmak üzere birbirleriyle birleşir. Oksidatif reaksiyonlar zinciri sırasında açığa çıkan çok büyük miktardaki enerji ATP oluşumunda tüketilir. Bu yoldan ATP oluşumuna fosforilasyon denir. Oksidatif fosforilasyon, *kemiozmotik mekanizma* adı verilen ileri derecede özgülleşmiş bir mekanizma ile tamamen mitokondrilerde gerçekleşir.



SEKİL 67-7

Büyük miktarda ATP oluşumu için oksidatif fosforilasyonun mitokondrideki kemiozmotik mekanizması. Bu şekil mitokondrilerin iç ve dış zarlarındaki oksidatif ve fosforilasyon basamakları arasındaki bağlantıları göstermektedir.

ATP Oluşturmada Mitokondrilerdeki Kemiozmotik Mekanizma

Hidrojenin İyonizasyonu, Elektron Taşıma Zinciri ve Su Oluşumu. Mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun ilk basamağı besinlerden ayrılan hidrojen atomlarının iyonizasyonudur. Daha önce açıklandığı gibi, bu hidrojen atomları çift çift ayrılır: bunlardan biri derhal H^+ iyonuna dönüşür; diğeri de NADH oluşturmak üzere NAD^+ ile bağlanır. NADH ve H^+'in bundan sonraki akibeti Şekil 67-7'nin üst bölümünde renkli olarak gösterilmiştir. İlk olarak NADH'dan hidrojen atomunun da ayrılmasıyla bir H^+ iyonu daha oluşur; ayrılan NAD^+ da bu süreçte tekrar tekrar kullanılır.

Hidrojen atomlarından ayrılarak iyonizasyona neden olan elektronlar derhal, mitokondrinin iç zarının (raf zarı) bir integral parçası olan *elektron alıcılarının elektron transport zincirine* girerler. Elektron alıcıları elektron alıp vererek geri dönüşümlü olarak redüklenir ya da oksitlenirler. Elektron taşıma zincirinin önemli elemanları arasında *flavoprotein*, birçok *demir sülfit proteinleri, ubikinon* ve *sitokrom B, C*1, *C, A* ve *A*3 bulunur. Herbir elektron bu alıcılar arasında birinden ötekine geçerek nihayet sitokrom *A*3'e ulaşır. Bu alıcıya *sitokrom oksidaz* adı verilir. Zira, iki elektron vererek oksijen elementini iyonik oksijene indirger ve daha sonra bu oksijen iyonları su oluşturmak için hidrojen iyonlarıyla birleşir.

Şekil 67-7'de elektronların elektron zincirinde taşınarak nihayet sitokrom oksidaz tarafından su molekülleri oluşturmaları gösterilmiştir. Elektronların elektron taşıma zincirindeki iletisi sırasında açığa çıkan enerji aşağıda açıklandığı gibi ATP sentezinde kullanılır.

Hidrojen İyonlarının Elektron Taşıma Zinciri Tarafından Mitokondrinin Dış Boşluğuna Pompalanması. Elektronlar, elektron transport zincirinden geçerken büyük miktarda enerji serbestlenir. Bu enerji hidrojen iyonlarını; mitokondrinin iç matriksinden (Şekil 67-7'de sağ tarafa) iç ve dış zarlar arasındaki dış boşluğa pompalanmak için (sol tarafa) kullanılır. Böylece bu boşlukta pozitif yüklü hidrojen iyon konsantrasyonu artarken iç matrikste kuvvetli bir negatif elektriksel potansiyel yaratılmış olur.

ATP Oluşumu. Oksidatif fosforilasyonda bundan sonraki aşama ADP'nin ATP'ye çevrilmesidir. Bu olayda mitokondrinin iç membranı boyunca yerleşik, başı bir düğme gibi iç matrikse doğru uzanan büyük bir protein rol oynar. Bu molekül fiziksel yapısı Şekil 67-7'de gösterilen bir ATPaz'dır. Bu, *ATP sentetaz* adını alır.

Dış boşluktaki pozitif yüklü yüksek hidrojen iyon konsantrasyonu ile iç zarın iki tarafı arasındaki büyük elektriksel potansiyel farkı, hidrojen iyonlarının mitokondri iç matriksine *ATPaz molekülünün içinden geçerek* akışına neden olur. Bu olay sırasında hidrojen iyon akımından kaynaklanan enerji ATPaz tarafından ADP'nin serbest iyonik fosfat kökü (Pi) ile ADP'ye bağlanarak ATP'ye dönüşümünde kullanılır. Böylece molekül yüksek enerjili bir fosfat bağı daha kazanmış olur.

Sürecin son aşaması mitokondri içindeki ATP'nin sitoplazmaya aktarılmasıdır. Bu geçiş, iç zardan kolaylaştırılmış difüzyonla ve geçirgen olan mitokondri dış zarından da basit difüzyonla olur. ADP de, ATP'ye çevrilmek üzere sürekli olarak mitokondri matriksine taşınır. Elektron taşıma zincirinden geçen her iki elektrona karşılık (iki hidrojen atomunun iyonizasyonunu temsil eder) üç molekül ATP sentez edilir.

Glikozun Yıkımı Sırasında ATP Oluşumunun Özeti

Şimdi artık, en uygun koşullar altında 1 molekül glikozdan sağlanan enerji ile oluşan ATP moleküllerinin toplam sayısını belirleyebiliriz.

1. Glikoliz sırasında dört molekül ATP oluşur. Bunun ikisi süreci başlatmak üzere, glikozun ilk fosforilasyonunda tüketilir. Bu durumda net kazanç *iki molekül ATP'dir.*
2. Sitrik asit döngüsünün her çevriminde, bir molekül ATP oluşur. Ancak, her glikoz molekülü iki molekül pirüvik aside ayrıldığından, her glikoz molekülü metabolize olurken, döngü iki çevrim yapar ve bunun sonucunda *iki molekül ATP daha elde edilir.*
3. Glikozun bütün yıkım sürecinde glikoliz ve sitrik asit döngüsü sırasında toplam olarak 24 hidrojen atomu serbestler. Bu atomların yirmi tanesi Şekil 67-7'de gösterilen kemiozmotik mekanizmalarla okside edilir ve metabolize edilen her iki atom hidrojen için üç ATP molekülü serbestlenir. Bunun sonucunda da *30 ATP molekülü oluşmuş demektir.*
4. Şekil 67-7'nin ilk aşamasında önce mitokondride dehidrojenazlarla kemiozmotik şemada dört hidrojen atomu serbestlenir. Her iki hidrojen atomunun oksitlenmesiyle iki ATP molekülü açığa çıkar. Sonuç olarak, toplam *dört ATP molekülü daha sağlanır.*

Şimdi, oluşan bütün ATP moleküllerini topladığımızda, karbon dioksit ve suya kadar yıkılan her bir glikoz molekülü için en çok *38 ATP molekülünün* oluştuğunu görürüz. Böylece her bir gram glikoz molekülünün tam oksidasyonu sırasında 686.000 kalori serbestlenmiş, bunun 456.000 kalorilik enerjisi ATP halinde depo edilmiştir. Bu, bütün enerji transfer *veriminin* yüzde 66 olduğunu gösterir. Geriye kalan yüzde 34'lük enerji ısıya çevrildiğinden özgül işlevleri oluşturmada hücreler tarafından kullanılamaz.

Vücuda Enerji Gerektiği Zaman Depolanan Glikojenden Enerji Serbestlenmesinin Kontrolü: Hücrede Glikoliz Hızının Kontrolünde ATP ve ADP Konsantrasyonlarının Etkisi

Hücrelerin gereksinimi olmadığı halde, glikozdan sürekli enerji serbestlenmesi büyük bir israf olurdu. Glikoliz ve onu izleyen hidrojen atomlarının oksidasyonu, hücrenin ATP gereksinimine göre, sürekli olarak kontrol edilir. Bu kontrol çeşitli geribildirim kontrol mekanizmalarla sağlanır. Bunların arasında en önemlisi, enerji metabolizması aşamalarındaki kimyasal reaksiyonların hızlarının kontrolünde ADP ve ATP'nin hücredeki konsantrasyonlarıdır.

ATP'nin enerji metabolizması üzerindeki önemli denetim yollarından biri, fosfofruktokinaz enzimini baskılamasıdır. Bu enzim, glikolitik reaksiyon dizisinin basamaklarından birinde yer alan fruktoz-1-6 difosfatın oluşumunu sağlar, bu nedenle hücrede ATP miktarının fazla olması glikolizi yavaşlatır, hatta tamamen durdurur. Tersine, ADP ve AMP, bu enzimin etkinliğini büyük ölçüde artırır. ATP'nin hücre içindeki hemen hemen bütün kimyasal reaksiyonlara enerji sağlamak için kullanılması sonucu ATP derişimi azaldığında, ATP'nin fosfofruktokinaz üzerindeki baskılaması kalkar, aynı zamanda artan ADP derişimi de enzim aktivitesini uyarır. Böylece glikolitik süreç yeniden harekete geçer, hücrenin toplam ATP depoları yenilenir.

Başka bir kontrol yolu da sitrik asit döngüsünde oluşan *sitrat iyonudur.* Bu iyonun artması aynı zamanda *fosfofrüktokinazı kuvvetle baskılayarak* glikolitik süreci engeller. Böylece glikoliz sırasında oluşan pirüvik asidin kullanılmasını sağlayan sitrik asit döngüsü de duraklatılmış olur.

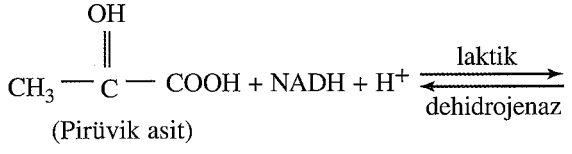
ATP-ADP-AMP sisteminin karbonhidrat metabolizması ile yağ ve proteinlerden enerji oluşumunu kontrol ettiği üçüncü bir yol ise şöyledir: Enerji serbestlemesini sağlayan çeşitli kimyasal reaksiyonları tekrar gözden geçirirsek, hücredeki bütün ADP, ATP'ye dönüştüğünde ilave olarak ATP oluşmadığını görürüz. Sonuç olarak gıdaların (glikoz, yağ ve proteinler) ATP oluşturmak üzere kullanım aşamaları durur. Hücrede, çeşitli fizyolojik işlevlere gereken enerji için ATP kullanıldığında yeni oluşan ADP ve AMP enerji süreçlerini tekrar başlatırlar. ADP ve AMP de hemen hemen ani olarak ATP durumuna dönerler. Bu sayede çok ağır egzersizdeki aşırı hücresel aktivite dışında, ATP deposu her zaman otomatik olarak dolu tutulur.

Enerjinin Anaerobik Yolla Serbestlenmesi "Anaerobik Glikoliz"

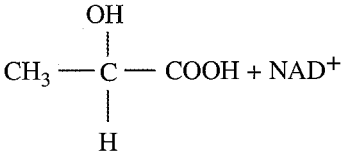
Bazen oksijen sağlanmadığı ya da yetersiz olduğu durumlarda oksidatif fosforilasyon gerçekleşemez. Bu koşullarda bile, hücrede karbonhidrat yıkımının glikoliz evresinde küçük miktarda enerji elde edilebilir. Çünkü glikozu pirüvik aside parçalayan kimyasal reaksiyonlar oksijen gerektirmez.

Bu süreç glikozun çok büyük ölçüde israfına yol açar. Bu yoldan tüketilen her glikoz molekülünden elde edilen enerjinin ancak 24.000 kalorisi ATP oluşumunda kullanılır ki, bu da glikoz molekülündeki toplam enerjinin yüzde 3'ünden biraz daha fazladır. Bununla beraber, hücrelerde serbestleyen ve *anaerobik enerji* denilen bu glikolitik enerji oksijen bulunmadığı zaman birkaç dakika için hayat kurtarıcı olabilir.

Anaerobik Glikoliz Sırasında Laktik Asit Oluşumu ile Fazladan Anaerobik Enerji Serbestlenmesi. *Kütlelerin etkisi yasasına* göre bir kimyasal reaksiyonun son ürünleri ortamda biriktiği zaman, reaksiyonun hızı sıfıra yaklaşır. Glikolitik reaksiyonların iki farklı son ürünü (Şekil 67-5'e bakınız) (1) pirüvik asit ve (2) NADH ve H^+ oluşturmak üzere NAD^+ ile birleşen hidrojen atomlarıdır. Bunlardan biri ya da ikisinin birikmesi glikolitik süreci durdurarak daha fazla ATP oluşmasını önleyecektir. Miktarları çok artmaya başladığı zaman, bu iki son ürün birbiriyle etkileşerek, aşağıdaki reaksiyona göre laktik asit oluştururlar:



(Pirüvik asit)



(Laktik asit)

Anaerobik koşullarda, pirüvik asidin büyük bir bölümü laktik aside dönüşür. Pirüvik asit hücredışı sıvıya, hatta aktivitesi az olan diğer hücrelerin içine kolayca geçer. Bu nedenle laktik asit, glikolitik son ürünleri ortadan kaldıran bir çeşit "lavabo deliği" gibidir. Böylece pirüvik asit ve hidrojen ortamdan uzaklaştırılarak glikolizin devamı sağlanmış olur. Eğer bu çevrilme olmasaydı, glikoliz ancak birkaç saniye daha devam edebilirdi. Halbuki oksijensiz ortamda bile bu yolla dakikalarca önemli miktarda ATP sağlanabilir.

Laktik Asidin Oksijen Varlığında Tekrar Pirüvik Aside Dönüşümü. Eğer kişi bir anaerobik metabolizma sonrası tekrar oksijen solumaya başlarsa, laktik asit tekrar hızla pirüvik asit ve $NADH^+H^+$'ne dönüşür. Daha sonra bu maddeler hızla büyük miktarda ATP oluşturmak üzere oksidasyona uğrarlar. Bu fazla miktardaki ATP de pirüvik asidin yaklaşık dörtte üçünün tekrar glikoza dönüşümüne yol açar.

Böylece, tekrar oksijen sağlandığında anaerobik glikoliz sırasında oluşan büyük miktardaki laktik asit vücuttan kaybedilmez, ya tekrar glikoza dönüştürülür ya da doğrudan enerji için kullanılır. Bu dönüşümün büyük bölümü karaciğerde, küçük bir bölümü de diğer dokularda gerçekleşir.

Laktik Asidin Kalpte Enerji İçin Kullanımı. Kalp kası laktik asidi pirüvik aside çevirerek enerji için kullanma yeteneğine sahiptir. Bu olay büyük ölçüde ağır egzersiz sırasında, iskelet kaslarından kana büyük miktarda laktik asit serbestlendiği zaman gerçekleşir. Daha sonra bunlar kalp tarafından fazladan enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

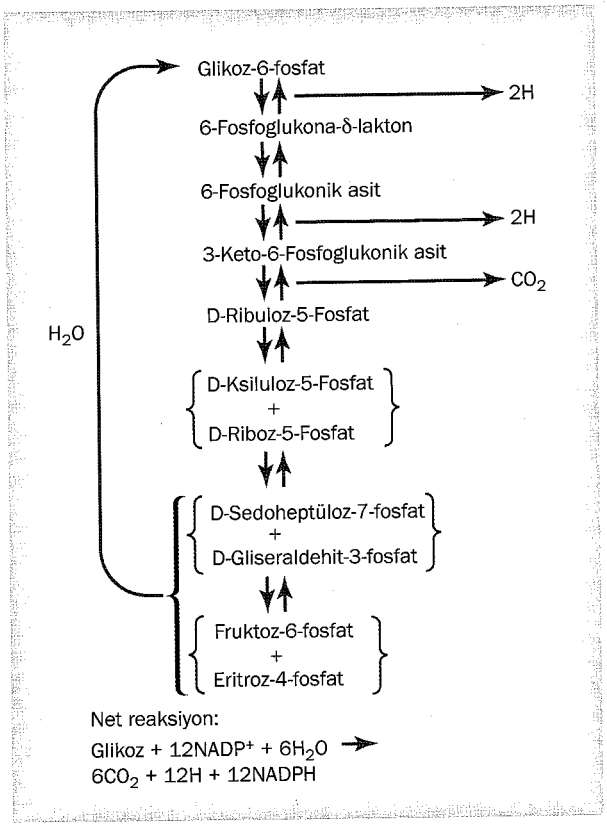
Pentoz Fosfat Yoluyla Glikozdan Enerji Serbestlenmesi

Vücutta hemen hemen tüm kaslarda, enerji için kullanılan tüm karbonhidratlar glikolizle pirüvik aside yıkılır ve daha sonra da okside olur. Bununla birlikte, glikolitik yol glikozun yıkılarak enerji için kullanıldığı tek yol değildir. Glikozun yıkılıp, oksitlenmesi için ikinci yol da *pentoz fosfat ya da fosfoglukonat yoldur.* Bu yol ile glikozun yüzde 30'u *karaciğerde ve ondan daha fazlası yağ hücrelerinde yıkılır.*

Bu yol, özellikle sitrik asit döngüsündeki enzimlerden bağımsız olarak enerji sağlaması nedeniyle önem taşır. Böylece belli enzimatik bozukluğu bulunan hücrelerde alternatif bir yol oluşturur. Bu yol birçok hücresel sentetik süreçlere enerji sağlamada özel bir kapasite oluşturur.

Pentoz Fosfat Yoluyla Karbon Dioksit ve Hidrojen Serbestlenmesi. Şekil 67-8 pentoz fosfat yolundaki temel kimyasal reaksiyonları göstermektedir. Burada birçok değişim aşamalarından sonra glikozdan, 1 molekül karbon dioksit, 4 hidrojen atomu serbestlenmesi ile beş karbonlu bir şeker D-ribuloz oluştuğu görülmektedir. Bu madde daha sonra diğer beş-, dört-, yedi- ve üç karbonlu şekerlere çevrilir. Sonuç olarak, bu şekerlerin değişik kombinasyonları ile tekrar glikoz sentez edilir. Ancak başlangıçta *reaksiyona giren her 6 molekül glikozdan tekrar sadece 5 molekül glikozun sentezi yapılır.* Yani pentoz fosfat yolu döngüsel bir süreçtir ve her çevrimde bir molekül glikoz metabolize olur. Böylece, siklusun tekrar tekrar çevrimi sonucunda, nihayet tüm glikoz karbon dioksit ve hidrojene çevrilir. Hidrojen daha sonra oksidatif fosforilasyon yolağına girerek ATP oluşur ya da daha sık olarak aşağıdaki gibi yağ veya diğer maddelerin sentezinde kullanılır.

Hidrojenin Yağ Sentezinde Kullanılması; Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat'ın İşlevi. Pentoz fosfat döngüsü sırasında serbestleyen hidrojen, glikolitik yolda olduğu gibi NAD^+ ile birleşmez. Onun yerine hemen hemen NAD^+ ile aynı olan fakat ondan bir fazla fosfat kökü içeren nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($NADP^+$) ile birleşir. Bu fark son derece önemlidir. Çünkü ancak $NADP^+$ ile hidrojen birleşerek oluşturulan NADPH, karbonhidratlardan yağların (Bölüm 68'de tartışılmıştır) ve bazı başka maddelerin sentezi için kullanılabilir.



ŞEKİL 67-8

Glikoz metabolizmasında pentoz fosfat yolu.

Hücrelerde aktivite yokluğu nedeniyle glikoz kullanımı için glikolitik yol yavaşladığı zaman, pentoz fosfat yolu çalışarak (başlıca karaciğerde) hücrelere taşınmakta olan fazla glikozu parçalar ve bol miktarda NADPH oluşturarak glikozdan türeyen asetil-CoA'nın uzun yağ zincirlerine dönüşmesine yardımcı olur. Bu, glikoz molekülündeki enerjinin ATP oluşumunda kullanılması dışında, *vücutta yağ oluşumu ve depolanmasında kullanıldığı ayrı bir yoldur.*

Glikozun Glikojen veya Yağa Dönüşümü

Enerji için glikozun hemen gerekmediği durumlarda hücrelere sürekli olarak gelen glikozun fazlası ya glikojen şeklinde depo edilir ya da yağa çevrilir. Glikozun hücrelerde mümkün olduğu kadar çok (vücudun enerji gereksinimini 12-24 saat karşılayacak miktarda) glikojen şeklinde depo edilmesi tercih edilir.

Glikojen depolayan hücreler (başta karaciğer ve kas hücreleri) glikojen ile doyma düzeyine yaklaştıkları zaman, glikozun fazlası karaciğer ve yağ hücrelerinde yağa çevrilerek depo edilir. Bu dönüşümün kimyasındaki öteki aşamalar Bölüm 68'de tartışılmıştır.

Protein ve Yağlardan Karbonhidratların Oluşumu "Glikoneojenez"

Vücutta karbonhidrat depoları normalin altına indiği zaman, *amino asitlerden* ve yağların *gliserol* parçasından oldukça çok miktarda glikoz yapılabilir. Bu olaya *glikoneojenez* denir.

Glikoneojenez açlık sırasında kan glikoz konsantrasyonundaki aşırı düşüşü önlemede özellikle önemlidir. Glikoz beyin ve eritrositler gibi dokularda enerji için temel maddedir ve öğünlerarası saatlerde de kanda uygun miktarda bulunması gerekmektedir. Açlıkta kan glikoz düzeyini korumada karaciğer depolanan glikojeni glikoza çevirerek (*glikojenoliz*) ve glikozu esas olarak laktat ile amino asitlerden (*glikoneojenez*) sentezleyerek önemli bir rol oynar. Beyne devamlı glikoz sağlanmasına yardımcı olmak için açlıkta karaciğerin glikoz üretiminin yaklaşık yüzde 25'i glikoneojenezdendir. Uzun süren açlıkta böbrekler de amino asitlerden ve başka proteinlerden hatırı sayılır miktarda glikoz sentezler.

Vücut proteinlerindeki amino asitlerin yaklaşık yüzde 60'ı kolayca karbonhidratlara çevrilebilir; geri kalan yüzde 40'ının kimyasal yapısı ise bunu zorlaştırır ya da olanaksızlaştırır. Her amino asit biraz farklı bir kimyasal süreçle glikoza çevrilir. Örneğin, alanin basitçe deaminasyonla doğrudan pirüvik aside çevrilir; pirüvik asit de daha sonra glikoza dönüştürülür ve glikojen şeklinde depolanır. Daha karmaşık yapılı birçok amino asitler de üç-dört-beş- ya da yedi karbonlu farklı şekerlere çevrilir; daha sonra fosfoglukonat yoluna girerek sonunda glikoz oluştururlar. Böylece deaminasyon ile birlikte bazı birbirine dönüşüm süreçleri sonucu, amino asitlerin çoğu glikoza dönüşür. Benzer birbirine dönüşüm süreçleri gliserollü glikoz ve glikojene çevirebilir.

Glikoneojenezin Düzenlenmesi. Hücrelerde karbonhidratların azalması ve kan şekerinin düşmesi glikoneojenez hızında artış sağlayan temel uyaranlardır. Karbonhidratların azalması doğrudan birçok glikolitik ve fosfoglukonat reaksiyonları tersine çevirerek, deamine amino asitleri ve gliserolü karbonhidratlara dönüştürür. Buna ek olarak özellikle *kortizol* hormonu bu düzenlemede önemli rol oynar.

Kortikotropin ve Glikokortikoidlerin Glikoneojenez Üzerine Etkisi. Hücrelerde normal miktarda karbonhidrat bulunmadığı zaman, henüz tam anlaşılamayan nedenlerle adenohipofizden *kortikotropin* salgısı artmaya başlar. Bu da böbreküstü korteksini uyararak *glikokortikoid hormonların*, özellikle *kortizolün* çok miktarda yapılmasını sağlar. Kortizol vücuttaki bütün hücrelerde proteinleri mobilize ederek vücut sıvılarında amino asit miktarını yükseltir. Bunların büyük kısmı karaciğerde derhal deamine olur ve glikoza çevrilecek ideal maddeler haline gelirler. Böylece glikoneojenezi hızlandıran en önemli yollardan biri böbreküstü korteksinden glikokortikoidlerin serbestlenmesidir.

Kan Glikozu

Üç veya 4 saat süreyle yemek yememiş bir insanda, kanda normal glikoz konsantrasyonu yaklaşık 90 mg/dl'dir. Eğer kişide diabetes mellitus yoksa, Bölüm 78'de tartışıldığı gibi, çok miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra bile bu düzey nadiren 140 mg/dl'nin üzerine çıkar.

Kanda glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesi, insülin ve glukagon hormonları ile çok yakından ilgilidir. Bu konu, bu hormonların fonksiyonları ile ilişkili olarak Bölüm 78'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Kaynaklar

Barrett EJ: Insulin's effect on glucose production: direct or indirect? J Clin Invest 111:434, 2003.

Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab 285: E685, 2003.

Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. Physiol Rev 84:1, 2004.

Duchen MR: Roles of mitochondria in health and disease. Diabetes 53 (Suppl 1): S96, 2004.

Ferrer JC, Favre C, Gomis RR, et al: Control of glycogen deposition. FEBS Lett 546:127, 2003.

Gleeson TT:Post-exercise lactate metabolism:a comparative review of sites, pathways, and regulation. Annu Rev Physiol 58:565, 1996.

Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, et al: Calcium and mitochondria. FEBS Lett 567:96, 2004.

Jackson JB: Proton translocation by transhydrogenase. FEBS Lett 545:18, 2003.

Jiang G, Zhang BB: Glucagon and regulation of glucose metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 284:E671, 2003.

Jungas RL, Halperin ML, Brosnan JT: Quantitative analysis of amino acid oxidation and related gluconeogenesis in humans. Physiol Rev 72:419, 1992.

Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle. Harvey Lect 44:165, 1948-1949.

Kunji ER: The role and structure of mitochondrial carriers. FEBS Lett 564:239, 2004.

Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al: Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. Am J Physiol Endocrinol Metab 284:E863, 2003.

Mills DA,Ferguson-Miller S:Understanding the mechanism of proton movement linked to oxygen reduction in cytochrome c oxidase: lessons from other proteins. FEBS Lett 545: 47, 2003.

Pilkis SJ, Granner DK: Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. Annu Rev Physiol 54:885, 1992.

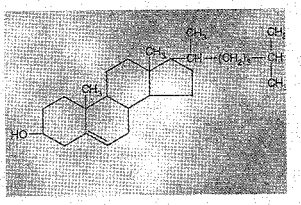
Roden M, Bernroider E: Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 17:365, 2003.

Ronquist G, Waldenstrom A: Imbalance of plasma membrane ion leak and pump relationship as a new aetiological basis of certain disease states. J Intern Med 254:517, 2003.

Spriet LL, Watt MJ: Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. Acta Physiol Scand 178:443, 2003.

Wolfsdorf JI, Weinstein DA: Glycogen storage diseases. Rev Endocr Metab Disord 4:95, 2003.

Lipit Metabolizması



Besinlerdeki ve vücuttaki birçok kimyasal bileşik *lipitler* olarak sınıflandırılır. Bunlar arasında (1) *trigliseritler* olarak da bilien nötral yağ, (2) *fosfolipitler,* (3) *kolesterol* ve (4) daha az önemli bazı bileşikler bulunur. Kimyasal olarak trigliseritler ve fosfolipitlerin temel lipit yapıları basit uzun zincirli hidrokarbonlu organik asitler olan *yağ asitleridir*. Tipik bir yağ asidi olan palmitik asitin formülü $CH_3\ (CH_2)_{14}\ COOH$'dır.

Kolestrol, yağ asidi içermediği halde, sterol çekirdeği yağ asidi moleküllerinin belli bölümlerinden sentezlenir ve bu nedenle diğer lipitlerin birçok fiziksel ve kimyasal özelliklerini taşır.

Trigliseritler vücutta başlıca, çeşitli metabolik süreçlere enerji sağlamak için kullanılır ve bu açıdan karbonhidratların işlevlerini hemen hemen aynı oranda paylaşırlar. Bununla birlikte, bazı lipitler, özellikle kolesterol, fosfolipitler ve az miktarda trigliseritler vücudun tüm hücrelerinin zarlarını oluşturmak ve vücudun diğer hücresel fonksiyonlarını yerine getirmek amacı ile kullanılırlar.

Trigliseritlerin (Nötral Yağ) Temel Kimyasal Yapıları. Bu bölümde ana konu trigliseritlerin enerji için kullanımı olduğuna göre, trigliserit moleküllerinin aşağıdaki temel yapısı iyi anlaşılmalıdır:

$$CH_3 — (CH_2)_{16} — COO — CH_2$$
$$CH_3 — (CH_2)_{16} — COO — CH$$
$$CH_3 — (CH_2)_{16} — COO — CH_2$$

Tristearin

Üç adet uzun zincirli yağ asidi molekülünün bir molekül gliserole bağlandığına dikkat ediniz. İnsan vücudundaki trigliseritlerde başlıca üç yağ asidi vardır: (1) *stearik asit*, hidrojen atomlarıyla tamamen doymuş 18 karbonlu bir zincire sahiptir (yukarıdaki tristeanin örneğinde gösterilmiştir); (2) *oleik asit*, 18 karbonlu bir zincire sahiptir, ancak zincirin ortasında bir çift bağ bulunur ve (3) *palmitik asit*, 16 karbon atomlu ve tamamen doymuş durumdadır.

Lipitlerin Vücut Sıvılarında Taşınması

Trigliseritlerin ve Öteki Lipitlerin Gastrointestinal Kanaldan Lenf Yolu ile Taşınması - Şilomikronlar

Bölüm 65'te açıklandığı gibi, kısa zincirli yağ asitleri dışında, besinlerdeki yağların hemen hepsi, barsaklardan barsak lenfine emilir. Sindirim sırasında trigliseritlerin çoğu monogliseritler ve yağ asitlerine parçalanır. Daha sonra barsak epitel hücrelerinden geçerken monosakkaritler ve yağ asitlerinden yeni trigliserit molekülleri sentezlenir. Bunlar bir araya gelerek, lenfaya *şilomikron* adı verilen 0,08-0,6 mikron çapında, dağılmış damlacıklar halinde geçerler. Şilomikronların dış yüzeylerine az miktarda apoprotein B adsorbe olur. Bu, protein moleküllerinin kalan bölümlerini, molekülü çevreleyen suya doğru iter, böylece şilomikronların lenf sıvısında suspansiyon halinde kalmak için dayanıklılıkları artar, lenfatik damar duvarına yapışmaları önlenir.

Ayrıca, gastrointestinal kanaldan emilen kolesterol ve fosfolipitlerin çoğu da, şilomikronlara katılır. Böylece şilomikronlar başlıca trigliseritlerden oluşurlar, ancak yaklaşık yüzde 9 oranında fosfolipitler, yüzde 3 kolesterol ve yaklaşık yüzde 1 de apoprotein B içerirler. Şilomikronlar daha sonra duktus torasikusa iletilirler ve vena jugularis ile vena subklavyanın birleştiği yerde venöz kana boşalırlar.

Şilomikronların Kandan Uzaklaştırılması

Büyük miktarda yağ içeren bir yemekten bir saat kadar sonra plazmada şilomikron konsantrasyonu yüzde 1-2'ye kadar yükselebilir ve şilomikronların büyük çapları nedeniyle plazma bulanık ve bazen sarı görülür. Bununla birlikte şilomikronların yarı ömrü bir saatten daha az olduğundan plazma birkaç saat içinde yine berraklaşır. Şilomikronların yağı başlıca aşağıdaki yol ile uzaklaştırılır.

Şilomikron Trigliseritlerinin Lipoprotein Lipaz ile Hidrolizi; Yağ Dokusu ve Karaciğer Hücrelerinde Yağın Depolanması. Şilomikronların çoğu, yağ dokusu veya karaciğerdeki kapillerlerden geçerken dolaşım kanından uzaklaştırılırlar. Hem yağ dokusu hem de karaciğer, *lipoprotein lipaz* adı verilen enzimi çok miktarda içerir. Bu enzim kapiller endotelinde aktiftir ve endotel çeperine yapışan şilomikronların trigliseritlerini parçalayarak yağ asitlerini ve gliserolü serbestletir.

Yağ asitleri, hücre zarından kolayca difüzyona uğrayarak derhal yağ dokusu ve karaciğer hücrelerine girerler. Bu hücrelerde, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, depo hücrelerinin metabolik olaylarıyla sağlanan yeni gliserolle birleşerek, tekrar trigliseritlerin sentezine girerler. Lipazla hidrolize edilen fosfolipitlerden serbestlenen yağ asitleri de benzer şekilde hücrelerde depo edilir.

"Serbest Yağ Asitleri"nin Albüminle Birleşmiş Olarak Kanda Taşınması

Yağ dokusunda depo edilen yağ vücutta enerji sağlamak üzere kullanılacağı zaman önce yağ dokusundan bu dokulara iletilmelidir. Yağlar başlıca *serbest yağ asitleri* şeklinde iletilirler. Bu da trigliseritlerin tekrar yağ asitleri ve gliserole hidrolizi ile sağlanır.

Bu hidrolizi başlatmada en az iki farklı uyaran önemli rol oynar. İlk olarak, yağ hücrelerinde glikozun miktarı uygun olmadığında glikozun yıkılma ürünlerinden biri olan *α-gliserofosfat* da yetersiz kalır. Çünkü bu madde trigliseritlerin gliserol kısmının yapımında gereklidir. Sonuç trigliseritlerin hidrolizidir. İkinci olarak, *hormona duyarlı hücre lipazı* birçok değişik hormonla aktive edilir ve bu aynı zamanda trigliseritlerin hızlı hidrolizini sağlar. Bu konu ileride tartışılacaktır.

Yağ hücrelerinden ayrılan yağ asitleri plazmada kuvvetle iyonize olur ve iyonik kısım derhal plazma proteinlerinden albümine bağlanır. Bu şekilde proteine bağlanan yağ asidine, (1) gliserol esterleri, (2) kolesterol veya (3) diğer şekillerde bulunan plazma yağ asitlerinden ayırt etmek için *serbest yağ asidi* veya *esterleşmemiş yağ asidi* adı verilir.

Serbest yağ asitlerinin plazmadaki konsantrasyonu istirahat koşullarında 15 mg/dl kadardır, yani tüm dolaşım sisteminde 0,45 gram yağ asidi bulunur. Vücudun bir bölümünden ötekine yağ asidi taşınmasının bu kadar küçük miktardaki yağ asidi ile sağlanabilmesi aşağıdaki nedenlerle ilginçtir:

1. Kanda küçük miktarda serbest yağ asidi bulunmasına rağmen "dönüşüm" hızı son derece hızlıdır. *Plazma yağ asitlerinin yarısı her 2-3 dakikada yeni yağ asitleriyle değiştirilir.* Bu hız, ile vücudun hemen tüm normal enerji gereksiniminin, karbonhidratlar veya proteinler kullanılmadan, taşınan serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlanabileceği hesaplanabilir.
2. Hücrelere gerekli enerji için yağların kullanılma hızını artıran koşullar kandaki serbest yağ asidi konsantrasyonunu da artırır. Bu konsantrasyon bazen beş sekiz kat artabilir. Böyle büyük bir artış özellikle açlık durumlarında ve diyabette olur; her iki durum da bireyin enerjisinin hemen hemen karbonhidratlardan hiç sağlanamadığı ya da çok az sağlandığı koşullardır.

Normal koşullarda her bir albümin molekülüne yaklaşık 3 molekül serbest yağ asidi bağlanırsa da, yağ asidi taşınmasına gereksinim aşırı çoğaldığında, tek bir albümin molekülü 30 yağ asidi molekülü ile birleşebilir. Bu fizyolojik gereksinimlere göre lipit taşıma hızının ne kadar değişebileceğini göstermektedir.

Lipoproteinler - Kolesterol ve Fosfolipitlerin Taşınmasında Özel İşlevleri

Emilim sonrası, yani bütün şilomikronlar kandan uzaklaştırıldıktan sonra, plazmadaki bütün lipitlerin yüzde 95'inden fazlası *lipoprotein* halinde bulunur. Bunlar şilomikrondan çok daha küçük olmakla birlikte, onlara benzer bileşimde *trigliseritler, kolesterol, fosfolipitler* ve *protein* içeren küçük partiküllerdir. Plazmadaki toplam lipoprotein konsantrasyonu 100 ml plazmada yaklaşık 700 mg, yani 700 mg/dl kadardır. Bileşenleri aşağıdaki şekildedir:

	plazma düzeyleri mg/dl
Kolesterol	180
Fosfolipitler	160
Trigliseritler	160
Protein	200

Lipoproteinlerin Tipleri. Kendileri büyük lipoproteinler olan şilomikronlardan başka, ultrasantrifüjle ölçülen dansitelerine göre lipitlerin dört büyük lipoprotein grubu vardır: (1) *çok düşük dansiteli lipoproteinler,* yüksek konsantrasyonda trigliseritler ve orta konsantrasyonda fosfolipit ve kolesterol içerirler; (2) *orta dansiteli lipopretoinler,* trigliseritlerin büyük ölçüde uzaklaştırıldığı çok düşük dansiteli lipoproteinlerdir. Kolesterol ve fosfolipit konsantrasyonları fazladır; (3) *düşük dansiteli lipoproteinler,* hemen hemen bütün trigliseritleri uzaklaştırılmış, özellikle yüksek konsantrasyonda kolesterol ve orta derecede fosfolipitler bulunduran orta dansiteli lipoproteinlerdir ve (4) *yüksek dansiteli lipoproteinler,* yüksek konsantrasyonda protein (yaklaşık yüzde 50), fakat çok daha düşük konsantrasyonda kolesterol ve fosfolipitler içerir.

Lipoproteinlerin Yapımı ve İşlevi. Lipoproteinler hemen tümüyle karaciğerde yapılır. Plazma kolesterolünün çoğu, fosfolipitler ve trigliseritler de karaciğerde sentez edilir. Bununla beraber yağ asitlerinin barsaktan emilimi sırasında az miktarda yüksek dansiteli lipoproteinler, ince barsak epitelinde sentez edilir.

Lipoproteinlerin başta gelen görevi taşıdıkları lipit bileşenleri vücudun her tarafına taşımaktır. Çok düşük dansiteli lipoproteinler karaciğerde sentezlenen trigliseritleri yağ dokusuna taşırlar. Diğer lipoproteinler özellikle karaciğerden periferik dokulara ya da periferden karaciğere fosfolipit ve kolesterol taşınmasının farklı evrelerinde önem taşırlar. Kolesterol taşınmasının özel sorunları, arter duvarlarının iç tarafında yağlı lezyonların gelişimiyle birlikte olan *ateroskleroz* hastalığı ile ilişkili olarak, bölümün sonunda ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Yağ Depoları

Yağ Dokusu

Çok miktarda yağ vücutta başlıca iki dokuda, *yağ dokusu* ve *karaciğerde* birikir. Yağ dokusuna çoğu kez yağ deposu ya da basitçe *yağ dokusu* adı verilir.

Yağ dokusunun başta gelen görevi, vücudun başka bir yerinde enerji gerekeceği zamana kadar trigliseritleri depolamaktır. Ayrıca Bölüm 73'te anlatılacağı gibi vücutta ısının korunmasında da görev alır.

Yağ Hücreleri (Adipositler). Yağ dokusunun yağ hücreleri (adipositler) hacimlerinin yaklaşık yüzde 80-95'i kadar trigliserit depo edecek şekilde değişime uğramış fibroblastlardan ibarettir. Trigliseritler hücre içinde genellikle sıvı halde bulunur. Dokular uzun süre soğuğa maruz kaldıklarında, haftalar sonra hücre trigliseritlerinin yağ asidi zinciri kısalır ya da doymamış hale geçerek erime noktaları düşer, böylece yağ hücrelerindeki yağ sıvı halde tutulmuş olur. Bu olay, sadece sıvı durumdaki yağların hidrolize edilebilmeleri ve hücrelerden taşınabilmeleri nedeniyle özellikle önemlidir.

Yağ hücreleri karbonhidratlardan çok az miktarda yağ asitleri ve trigliseritlerin sentezini yapabilir ve bölümde ileride tartışılacağı gibi karaciğerdeki yağ sentezine yardımcı olurlar.

Yağ Dokusu ve Kan Arasında Yağ Değişimi - Doku Lipazları. Daha önce tartışıldığı gibi, yağ dokusunda büyük miktarda lipaz bulunur. Bu enzimlerin bir kısmı şilomikronlar ve lipoproteinlerden hücre trigliseritlerinin, depo edilmesini katalize eder. Diğerleri ise, hormonlarla aktive edildikleri zaman, yağ hücrelerindeki trigliseritleri parçalayarak serbest yağ asitlerinin serbestlenmesine neden olur. Yağ asitlerinin hızlı değişimleri nedeniyle, yağ hücrelerindeki trigliseritler hemen her 2-3 haftada bir yenilenirler. Bu nedenle, yağ dokusunda bugün depo edilen yağ ile geçen ay depo edilen yağ aynı değildir. Bu bize yağ depolanmasının dinamik durumunu gösterir.

Karaciğer Lipitleri

Karaciğerin lipit metabolizmasındaki başlıca işlevleri (1) yağ asitlerini enerji için kullanabilecek küçük bileşiklere parçalamak; (2) temel olarak karbonhidratlardan, daha küçük ölçüde de proteinlerden trigliseritlerin sentezini yapmak ve (3) yağ asitlerinden diğer lipitlerin özelikle kolesterol ve fosfolipitlerin sentezini yapmaktır.

Karaciğerde büyük miktarda trigliserit (1) açlık durumu, (2) diyabetes mellitus ve (3) karbonhidrat yerine yağın enerji için kullanıldığı tüm diğer koşullarda ortaya çıkar. Bu koşullarda büyük miktarda trigliseritler yağ dokusundan mobilize olarak, kanda serbest yağ asitleri şeklinde taşınır ve tekrar karaciğerde depo edilirler. Burası yağ yıkımının ilk aşamalarının başladığı yerdir. Böylece normal fizyolojik koşullarda, karaciğerdeki trigliseritlerin toplam miktarı enerji için lipitlerin kullanım hızıyla belirlenir.

Karaciğer hücrelerinde, trigliseritlerden başka, karaciğerde sürekli sentezlenen fosfolipit ve kolesterol de büyük miktarda bulunur. Aynı zamanda, karaciğer hücreleri, öteki dokulara göre yağ asitlerini doymamış hale geçirme yönünden daha büyük bir kapasiteye sahip olduklarından, karaciğer trigliseritleri yağ dokusuna göre daha fazla doymamış durumdadır. Karaciğerin yağ asitlerini doymamış hale geçirme yeteneği bütün vücut dokuları açısından işlevsel bir önem taşır. Çünkü, bütün hücrelerde birçok yapı elemanı önemli miktarda doymamış yağ asidi içerir ve doymamış yağ asitlerinin başlıca kaynağı karaciğerdir. Bu doymamış biçime dönüştürme, karaciğer hücrelerindeki dehidrojenazla yürütülür.

Trigliseritlerin Enerji İçin Kullanımı: Adenozin Trifosfat Oluşumu

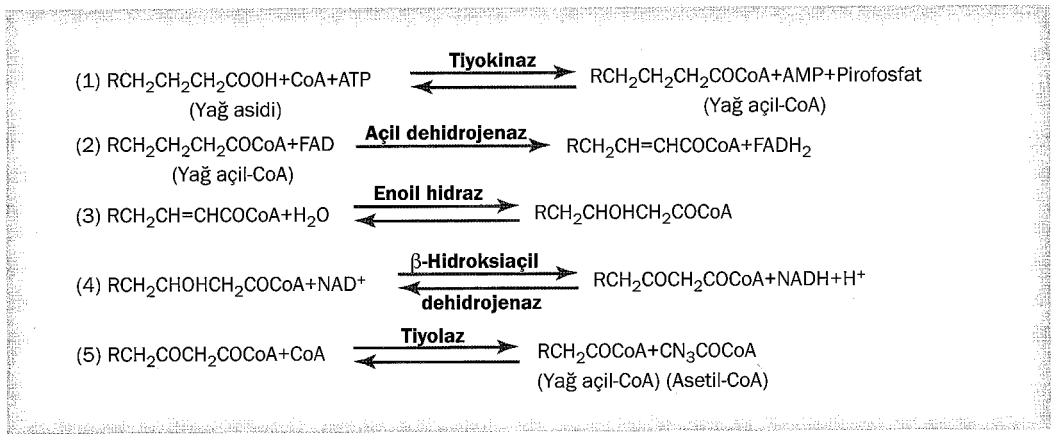
Tipik bir Amerikan diyetinde, kalorinin yaklaşık yüzde 40'ı yağlardan ve buna hemen hemen eşit miktarda kalori de karbonhidratlardan sağlanır. Böylece vücutta enerji eldesi için yağların kullanımı, karbonhidratların kullanımı kadar önemlidir. Bundan başka, her yemekte alınan karbonhidratların çoğu trigliseritlere çevrilerek depo edilir ve daha sonra trigliseritlerden serbestlenen yağ asitleri de enerji için kullanılır.

Trigliseritlerin Hidrolizi. Trigliseritlerin enerji için kullanımında ilk aşama onların yağ asitleri ve gliserole hidrolizidir. Sonra, hem yağ asitleri hem de gliserol enerji vermek için kanla oksitlenecekleri aktif dokulara taşınırlar. Beyin dokusu ve eritrositler hariç hemen hemen bütün hücreler, enerji için yağ asitlerini kullanabilirler.

Gliserol dokuya girer girmez, hücreiçi enzimlerle *gliserol-3-fosfata* çevrilip, glikoz yıkımının glikolitik yoluna girer ve böylece enerji için kullanılır. Yağ asitleri enerji için kullanılmadan önce aşağıdaki işlemlerden geçmelidir.

Yağ Asitlerinin Mitokondriye Girişi. Yağ asitlerinin yıkılması ve oksidasyonu yalnızca mitokondrilerde gerçekleşir. Bu nedenle yağ asitlerinin kullanımında ilk aşama mitokondrilere taşınmalarıdır. Bu, taşıyıcı madde olarak *karnitini* kullanan taşıyıcı aracılı bir olaydır. Mitokondrilerin içine girdikten sonra yağ asidi karnitinden ayrılır ve yıkılarak okside olur.

Yağ Asidinin Beta Oksidasyonla Asetil Koenzim A'ya Yıkılması. Yağ asidi molekülü mitokondrilerde *asetil-ko-*



ŞEKİL 68-1

Yağ asitlerinin asetil koenzim A ile sonuçlanan beta oksidasyonu.

enzim A (asetil-CoA) şeklinde 2 karbonlu parçaların ayrılması ile yıkılır. Şekil 68-1'de gösterilen bu olaya yağ *asitlerinin beta oksidasyon ile yıkımı* adı verilir.

Beta oksidasyonun ana basamaklarını anlayabilmek için, 1. eşitlikte ilk basamakta yağ asiti molekülü ile koenzim A'nın (CoA) yağ açil CoA oluşturmak üzere birleştiklerine dikkat ediniz. İkinci, 3. ve 4. eşitlikte birçok kimyasal basamaktan sonra yağ açil-CoA'nın *beta karbonu* (sağdan ikinci karbon) bir oksijen molekülü ile bağlanır, yani beta karbonu oksitlenir.

Beşinci eşitlikte molekülün sağındaki iki karbonlu kısmı asetil-CoA'yı hücreiçi sıvıya serbestlemek üzere ayrılır. Aynı zamanda başka bir CoA molekülü yağ asidi molekülünün kalan ucuna bağlanır ve bu yeni bir yağ açil-CoA molekülünü oluşturur; ancak terminal uçtan asetil CoA'nın ayrılması ile bu kez molekül iki karbon atomu kadar kısalır.

Daha sonra, bu daha kısa olan yağ açil-CoA 2. eşitliğe girer ve başka bir asetil-CoA molekülü serbestlemek üzere 3., 4. ve 5. eşitlikteki olaylardan geçer. Böylece orjinal yağ asidi molekülü iki karbon atomu daha kısalır. Bu şekilde, yağ asidi molekülü çok sayıda asetil-CoA molekülü oluşturmak üzere ayrılır. Yağ asidi molekülünden ayrılan her asetil-CoA moleküllerine ek olarak aynı zamanda, asetil-CoA'dan tümüyle bağımsız 4 hidrojen atomu da açığa çıkar.

Asetil-CoA'nın Oksidasyonu. Mitokondrilerde yağ asitlerinden beta oksidasyonla oluşan asetil-CoA molekülleri, hızla *sitrik asit döngüsüne* (bakınız Bölüm 67) girerler. Bunlar, ilk olarak oksaloasetik asitle birleşerek, sitrik asit oluşturup daha sonra karbon dioksit ve hidrojen atomlarına parçalanırlar. Hidrojen daha sonra *mitokondrilerin* Bölüm 67'de açıklandığı gibi *kemiozmotik oksidatif sistemiyle* okside olur. Her asetil-CoA molekülü için sitrik asit döngüsündeki net reaksiyon aşağıdaki gibidir:

$$CH_3CO\ Co\text{-}A + Oksaloasetik\ asit + 3H_2O + ADP \xrightarrow{Sitrik\ asit\ döngüsü} 2CO_2 + 8H + HCo\text{-}A + ATP + Oksaloasetik\ asit$$

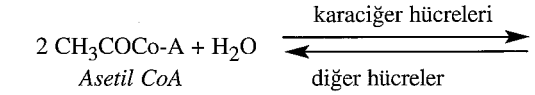
Böylece yağ asitlerinin asetil-CoA'ya parçalanmasından sonra asetil-CoA'nın son yıkımı, glikoz metabolizmasında pirüvik asitten oluşan asetil-CoA'nın yıkımıyla tam olarak aynıdır. İlave hidrojen atomları daha sonra karbonhidrat oksidasyonunda kullanılan ve bol miktarda adenozin trifosfat (ATP) oluşturan *mitokondrilerdeki aynı kemiozmotik oksidatif sistemle* okside olur.

Yağ Asidi Oksidasyonu ile Çok Miktarda ATP Oluşur. Şekil 68-1'de yağ asidi zincirinden her asetil-CoA molekülünün oluşması sırasında 4 hidrojen atomunun $FADH_2$, NADH ve H^+ biçiminde ayrıldığına dikkat ediniz. Böylece her stearik asit molekülünün 9 asetil-CoA molekülü oluşturmak üzere ayrılması sırasında toplam 32 hidrojen atomu ayrılır. Buna ek olarak, sitrik asit döngüsünde ayrılan her 9 asetil-CoA molekülü için 8 hidrojen atomu daha serbestlenir. Böylece, metabolize olan her bir stearik asit molekülü için 72 hidrojen atomu daha katılmış olur. Bu, yukarıdaki 32 hidrojen atomuna eklenirse toplam 104 hidrojen atomu eder. Bunlardan 34 tanesi yağ asitlerinden flavoproteinlerle, 70'i de nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ile NADH ve H^+ şeklinde uzaklaştırılır.

Bu iki grup hidrojen, Bölüm 67'de açıklandığı gibi mitokondrilerde okside olurlar, ancak oksidatif sisteme değişik aşamalarda katılırlar. Böylece, flavoproteindeki 34 hidrojenin herbirine karşılık 1 molekül ATP ve 70 NADH ve H^+'in herbiri için de 1,5 molekül ATP sentezi yapılır. Sonuçta, her bir stearik asit molekülünden ayrılan hidrojenlerin oksidasyonu ile 34 + 105 olmak üzere toplam 139 ATP molekülü sentezlenmektedir. 9 asetil-CoA molekülünün metabolize olması ile her birinden bir olmak üzere sitrik asit döngüsünde (hidrojenin oksidasyonuyla serbestleyen ATP'den ayrı) de 9 molekül ATP oluşur. Böylece bir molekül stearik asidin tam oksidasyonundan toplam 148 molekül ATP elde edilir. Başlangıçta stearik asit molekülüyle CoA'nın birleşmesi sırasında iki yüksek enerjili bağ tüketilmiş olduğuna göre, *net kazanç* 146 ATP molekülü demektir.

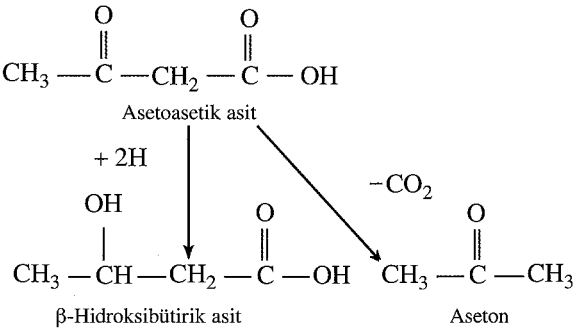
Karaciğerde Asetoasetik Asit Oluşumu ve Kanda Taşınması

Yağ asitlerinin yıkılmasının başlangıç kısmı büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Bu durum özellikle büyük miktarda lipitlerin enerji için kullanılmaları halinde belirgindir. Ancak, karaciğer kendi intrensek metabolizması için yağ asitlerinin sadece küçük bir bölümünü kullanır. Yağ asidi zincirleri asetil-CoA molekülüne parçalandıkları zaman, 2 molekül asetil-CoA bir molekül asetoasetik asit oluşturmak üzere birleşerek, enerji için kullanılmak üzere kan yoluyla vücudun tüm hücrelerine taşınır. Buradaki kimyasal süreçler şöyle gösterilebilir:



$CH_3COCH_2COOH + 2\ HCo\text{-}A$
Asetoasetik asit

Asetoasetik asidin bir kısmı *β-hidroksibütirik aside* ve küçük bir miktarı da aşağıdaki reaksiyon ile *asetona* çevrilir.



Asetoasetik asit, β-hidroksibütirik asit ve aseton karaciğerdeki hücre zarlarından serbestçe difüzyona uğrar ve kanla periferik dokulara iletilir. Oradan tekrar hücrelere difüzyonla geçer ve bu hücrelerde ters yöndeki reaksiyonlarla asetil-CoA moleküllerini oluştururlar. Bu moleküller de sitrik asit döngüsüne girer ve daha önce açıklandığı gibi enerji için okside olur.

Normalde, kana giren asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asit dokulara o kadar hızlı iletilir ki, plazmadaki bileşik konsantrasyonları çok seyrek olarak 3 mg/dl'nin üzerine çıkar. Kanda düşük *konsantrasyonda* bulunmalarına karşılık gerçekte büyük *miktarda* taşınırlar ve bu serbest yağ asidi taşınması için de doğrudur. Her iki maddenin hücrelere hızlı taşınması hedef hücrelerin zarındaki erime katsayılarının yüksek oluşundan ileri gelir, böylece hücre zarlarından hızla difuzyona uğrarlar.

Açlık, Diyabet ve Diğer Hastalıklarda Ketoz. Bazı durumlarda asetoasetik asit, β-hidroksibütirik asit ve aseton konsantrasyonları kanda ve interstisyel sıvılarda birkaç kat artar. Bu duruma asetoasetik asidin bir keto asit olması nedeniyle *ketoz* denir. Bu üç bileşiğe de *keton cisimleri* adı verilir. Ketoz özellikle açlık, diyabetes mellitus veya kişi tamamen yağdan oluşan diyetle beslendiğinde ortaya çıkar. Bütün bu durumlarda özellikle karbonhidrat hiç metabolize olmaz. Zira açlıkta ve yüksek yağlı diyette karbonhidrat yoktur; diyabette ise insülin bulunmadığından hücrelere glikoz verilemez.

Karbonhidratlar enerji için kullanılmadıkları zaman vücuttaki enerjinin hemen hemen tümü yağ metabolizmasından sağlanır. Bu bölümde daha sonra inceleneceği gibi, karbonhidratların eksikliği yağ dokularından yağ asitlerinin ayrılma hızını otomatik olarak artırır; ayrıca birçok hormonal etken (adrenal korteksten glikokortikoidlerin, pankreastan glukagon salgısının artması ve pankreastan insülin salgısının azalması) yağ dokularından yağ asitlerinin serbestlenmesini artırır. Sonuç olarak, (1) enerji için kullanılmak üzere periferik doku hücrelerine ve (2) karaciğer hücrelerine bol miktarda yağ asitleri ulaşır, burada yağ asitlerinin çoğu keton cisimlerine dönüşür.

Karaciğerden boşalan keton cisimleri de hücrelere taşınır. Ancak hücrelerde keton cisimlerinin oksidasyonu birçok nedenle kısıtlanmıştır. Bunların arasında en önemlileri şöyle sıralanabilir: Karbonhidrat metabolizması ürünlerinden biri olan oksaloasetatın sitrik asit döngüsüne girmeden önce asetil-CoA ile birleşmesi gerekir. Bu nedenle, oksaloasetatın eksikliği asetil CoA'nın sitrik asit döngüsüne girmesine engel olur. Bu sırada karaciğerden kana çok büyük miktarda asetoasetik asit ve öteki keton cisimleri boşaldığından kandaki asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asit konsantrasyonu bazen normalin 20 katına çıkar, böylece Bölüm 30'da açıklandığı şekilde ileri derecede asidoza yol açar.

Ketozda oluşan aseton uçucu bir maddedir. Soluk verirken akciğerlerden küçük miktarlarda atıldığında bu soluğa aseton kokusu verir. Bu koku, çoğu kez ketoz tanısı için bir ölçüt olarak kullanılır.

Yağ Oranı Yüksek Diyete Uyum. Karbonhidrat diyetinden hemen hemen tamamen yağlı bir diyete yavaşça geçerken, kişinin vücudu, her zamankinden çok daha fazla aseto-asetik asit kullanımına adapte olur ve normal olarak ketoz gelişmez. Örneğin bazen tamamen yağ diyeti ile beslenen Eskimolarda ketoz hiç görülmez. Bazı faktörlerin hücrelerdeki asetoasetik asit metabolizmasını hızlandırdığı kabul edilmektedir, ancak bunlardan hiçbiri net değildir. Normal olarak bütün enerjilerini glikozdan sağlayan beyin hücreleri bile birkaç hafta sonra enerjilerinin %50-75'ini yağdan sağlayabilirler.

Karbonhidratlardan Trigliseritlerin Sentezi

Vücuda büyük miktarda karbonhidrat girdiği zaman ya enerji için kullanılır ya da glikojen halinde depo edilebilir, fazlası da hızla trigliseritlere çevrilerek yağ dokusunda depolanır.

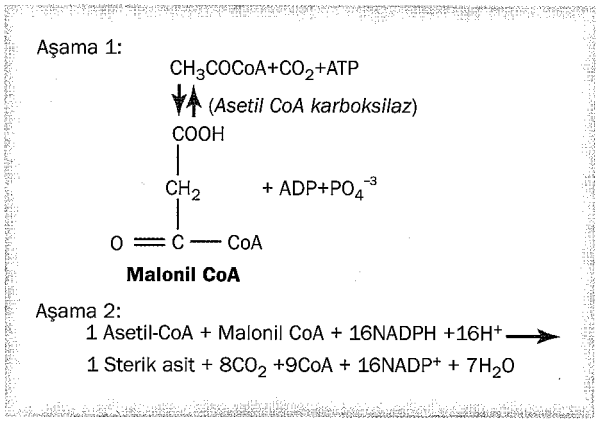
İnsanda trigliserit sentezi büyük ölçüde karaciğerde, küçük oranda da yağ dokusunda gerçekleşir. Karaciğerde oluşan trigliseritler yağ dokusuna büyük oranda çok düşük dansiteli lipoproteinlerle taşınırlar, orada depolanırlar.

Asetil-CoA'nın Yağ Asitlerine Dönüşümü. Trigliseritlerin sentezinde ilk aşama, karbonhidratların asetil CoA'ya dönü-

şümüdür. Bölüm 67'den hatırlanacağı gibi, bu glikozun glikolitik sistem ile normal yıkılmasıyla olur. Yağ asitleri gerçekte asetik asidin büyük polimerleri olduğundan asetil-CoA'nın nasıl yağ asitlerine dönüştüğünü anlamak kolaydır. Bununla birlikte, yağ asitlerinin asetil-CoA'dan sentezi basitçe daha önce tanımlanan oksidatif yıkılmanın tersine dönüşü ile sağlanamaz. Şekil 68-2'de gösterildiği gibi, iki aşamalı olarak, başlıca *malonil-CoA* ve NADPH'dan geçen bir polimerizasyonla gerçekleşir.

Yağ Asitlerinin α-Gliserofosfatla Birleşerek Trigliseritleri Oluşturması. Sentezlenen yağ asitleri zincirleri 14-18 karbon atomu içerecek kadar büyüdüklerinde trigliseritleri oluşturmak üzere gliserolle birleşirler. Bu çevrilmeyi sağlayan enzimler, yağ asitlerinin 14 karbonlu ya da daha fazla karbonlu oluşuna göre özgünlük gösterirler. Bu faktör vücutta depo edilen trigliseritlerin fiziksel kalitesini kontrol eder.

Şekil 68-3'te gösterildiği gibi, trigliseridin gliserol bölümünü, glikoz yıkılmasının glikolitik bölümünde oluşan bir diğer ürün olan α-gliserofosfat sağlar. Bu mekanizma Bölüm 67'de tartışılmıştır.



ŞEKİL 68-2

Yağ asitlerinin sentezi.

Karbonhidratların Yağa Çevrilmesinde Verim. Trigliserit sentezinde glikozun enerjisinin yalnız yaklaşık yüzde 15'i ısı şeklinde kaybolur, geri kalan yüzde 85 depo trigliseritlere aktarılır.

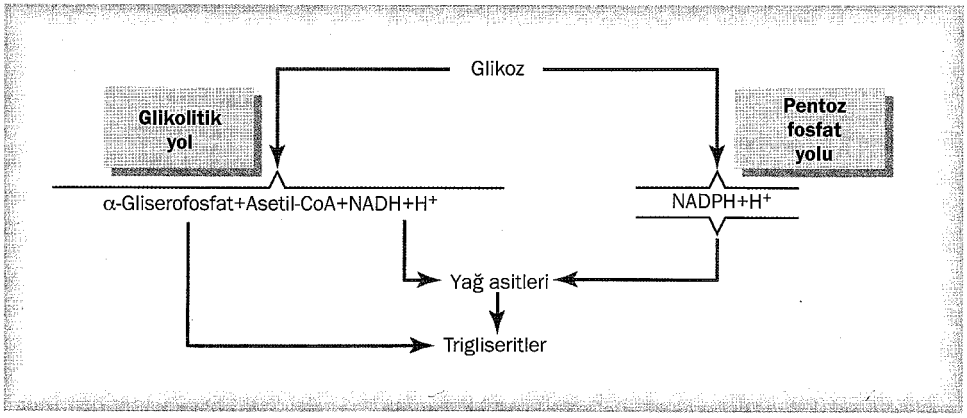
Yağ Sentezi ve Depolanmasının Önemi. Karbonhidratlardan yağ sentezi özellikle iki bakımdan önemlidir:

1. Vücudun çeşitli hücrelerinin karbonhidratları glikojen şeklinde depolama yetenekleri genellikle zayıftır. Karaciğer, iskelet kasları ve öteki bütün dokular birlikte olsalar bile birkaç yüz gramdan fazla glikojen depolayamazlar. Halbuki vücutta kilolarca yağ depo edilebilir. Böylece yağ sentezi, enerjinin karbonhidratlarla (ve proteinler) alınan enerjinin fazlasının, daha sonra kullanılmak üzere depo edilmesini sağlar. Gerçekten de orta yapıda bir kişi karbonhidratlara göre 150 kat daha fazla enerjiyi yağ şeklinde depo edebilir.
2. Bir gram yağdaki enerji, bir gram glikojenin enerjisinin yaklaşık 2,5 katıdır. Böylece belirli bir ağırlık artmasıyla bir kişi yağ şeklinde, karbonhidrat şekline göre çok daha fazla enerji depo edebilir. Bu olay, yaşamları yüksek hareket yeteneğine bağlı hayvanlar için son derece önemlidir.

İnsülin Yokluğunda Karbonhidratlardan Yağ Sentezi Yetersizliği. Diyabetes mellitusta olduğu gibi insülin bulunmadığı zaman yağ sentezi yapılsa bile şu etkilerden dolayı çok azdır: İlk olarak insülin bulunmadığı zaman glikoz yağ ve karaciğer hücrelerine yeteri kadar giremeyeceğinden, yağ sentezi için glikozdan sağlanacak asetil-CoA ve NADPH da azalır. İkinci olarak yağ hücrelerindeki glikozun eksikliği α-gliserofosfatı da azaltarak dokularda trigliserit yapımını zorlaştırır.

Proteinlerden Trigliseritlerin Sentezi

Bölüm 69'da tartışıldığı gibi, birçok amino asit asetil-CoA'ya çevrilebilir. Sonra asetil-CoA trigliserit sentezine girebilir. Böylece diyette dokuların kullanabileceğinden fazla protein varsa bu, yağ halinde depolanır.



ŞEKİL 68-3

Glikozdan trigliseritlerin sentezini gösteren genel şema.

Trigliseritlerden Enerji Serbestlenmesinin Düzenlenmesi

Karbonhidrat Fazlalığında Enerji İçin Karbonhidratların Yağların Yerine Öncelikli Kullanımı. Vücutta fazla miktarda karbonhidrat bulunduğu zaman enerji için trigliseritler yerine karbonhidratlar kullanılır. Karbonhidratların bu "yağ koruyucu" etkisinin birçok nedenleri vardır. En önemlilerinden biri şudur: yağ dokusu hücrelerindeki yağlar trigliseritler ve az miktarda da serbest yağ asitleri olmak üzere başlıca iki şekilde bulunur. Bunlar birbiriyle dengededirler. α-*gliserofosfat* fazla miktarda olduğunda (fazla miktarda karbonhidrat bulunduğunda) serbest yağ asitleriyle trigliseritleri oluşturmak üzere bağlanır. Sonuç olarak, serbest yağ asitleriyle trigliseritler arasındaki denge depo trigliseritlere doğru kayar. Bunun sonucunda, enerji için yağ asitlerinin yalnız çok az miktarı kullanılır. α-gliserofosfat glikoz metabolizmasının önemli bir ürünü olduğundan, fazla miktarda glikozun bulunması yağ asitlerinin enerji için kullanılmasını otomatik olarak baskılar.

İkinci olarak, karbonhidrat fazla miktarda bulunduğunda, yağ asitlerinin sentezi yıkımlarından daha hızlı olur. Bu etki kısmen, karbonhidratlardan fazla miktarda asetil-CoA oluşumuna ve yağ dokusundaki serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarının düşüklüğüne bağlıdır. Böylece asetil-CoA'nın yağ asitlerine dönüşümü için uygun koşullar yaratılmış olur.

Karbonhidratların yağa dönüşümünü hızlandıran daha da önemli bir faktör vardır: Yağ asitlerinin sentezinde ilk ve aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak, asetil-CoA'nın karboksilasyonu ile malonil-CoA oluşumudur. Bu reaksiyonun hızı primer olarak *asetil-CoA karboksilaz* enzimi ile kontrol edilir ve bu enzimin aktivitesi sitrik asit döngüsünün ara maddeleri ile hızlanır. Fazla miktarda karbonhidrat kullanıldığında, bu ara maddeler artar ve yağ asitlerinin sentezi de artar.

Böylece diyette karbonhidratların fazla miktarda bulunması sadece yağ koruyucu etki göstermez, aynı zamanda yağ depolarını da çoğaltır. Gerçekten de, enerji için kullanılmayan veya vücudun küçük glikojen depolarında depolanan karbonhidratların fazlası yağa çevrilerek depolanır.

Karbonhidratların Yokluğunda Enerji İçin Yağ Kullanımının Hızlanması. Karbonhidratların azlığı veya yokluğu halinde, karbonhidratların bütün yağ koruyucu etkileri kaybolur ve olaylar tersine döner. Denge ters yöne kayar ve yağ hücrelerinden yağlar mobilize olur ve karbonhidratların yerine enerji için kullanılırlar.

Yağ dokusundan hızlı yağ asidi mobilizasyonunu sağlamada birçok hormonal değişiklikler de önem taşır. Bunların en önemlisi, karbonhidrat yokluğunda insülin salgısındaki belirgin azalmadır. Bu yalnız dokularda glikoz kullanım hızını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda yağ depolanmasını da azaltarak dengeyi karbonhidratların kullanımı yerine yağların kullanımı yönüne kaydırır.

Yağ Kullanımının Hormonal Düzenlenmesi. Endokrin bezlerden salgılanan en az yedi hormon yağ kullanımını belirgin şekilde etkiler. Önceki paragrafta açıklanan *insülin eksikliğine* ek olarak, yağ metabolizması üzerinde bazı önemli hormonal etkiler burada belirtilmiştir.

Yağ kullanımında oluşan belki de en dramatik artış ağır egzersiz sırasında gözlenir. Bu durum, egzersiz sırasında hemen hemen tamamen sempatik uyarılma sonucu böbreküstü medullasından *epinefrin* ve *norepinefrin* salgılanmasıyla gerçekleşir. Bu iki hormon, *hormona duyarlı trigliserit lipazı* aktive eder ve bu trigliseritlerin çok hızlı parçalanmasına ve yağ asitlerinin mobilizasyonuna neden olur. Bazen egzersiz yapan bir kişinin kanda serbest yağ asidi konsantrasyonu sekiz kat kadar artar ve bu yağ asitlerinin kaslarda enerji için kullanımı da aynı oranda artar. Sempatik sinir sistemini aktive eden başka tipteki stresler de yağ asidi mobilizasyonunu ve kullanımını aynı yoldan artırır.

Stres aynı zamanda ön hipofiz bezinden büyük miktarda *kortikotropin* serbestlenmesine yol açar. Bu da, böbreküstü korteksinin büyük miktarda *glikokortikoid* salgılamasına neden olur. Hem kortikotropin hem de glikokortikoidler ya epinefrin ve norenpinefrinle aktive olan hormona duyarlı trigliserit lipazı ya da benzeri bir lipazı aktive ederler. Kortikotropin ve glikokortikoidler bir endokrin hastalık olan Cushing'de olduğu gibi uzun süre fazla miktarda salgılanırsa, yağlar çoğu kez ketoz yaratacak kadar fazla mobilize olurlar. Bu nedenle kortikotropin ve glikokortikoidlerin *ketojenik etkiye* sahip oldukları söylenir. *Büyüme hormonu* da, hormona duyarlı lipazın aktivasyonunda kortikotropin ve glikokortikoidlere benzer etkiye sahipse de, bu etki daha zayıftır. Bu nedenle büyüme hormonunun hafif bir ketojenik etkisi vardır.

Son olarak, *tiroid hormonunun* bütün hücrelerde enerji metabolizmasını hızlandırma yoluyla yağın hızlı mobilizasyonunu sağladığına inanılmaktadır. Asetil-CoA ile öteki karbonhidrat ve yağ metabolizma ürünlerinin hücrelerde azalması da yağların mobilizasyonuna yol açabilir.

Çeşitli hormonların metabolizma üzerine etkileri ilgili bölümlerde her hormon için ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Şişmanlık

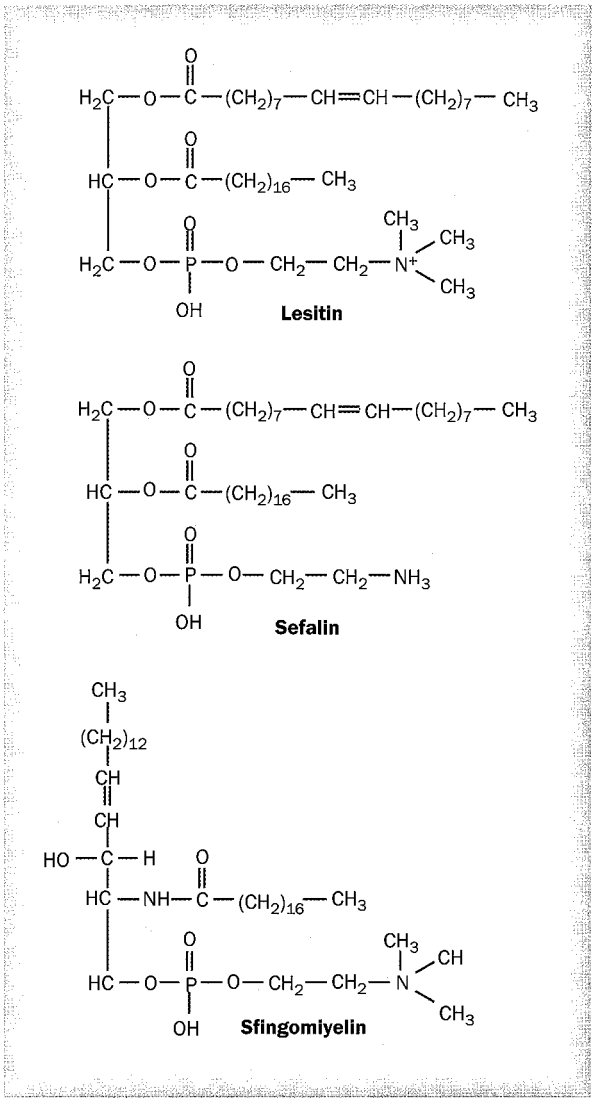
Şişmanlık vücutta fazla yağ birikimi anlamına gelir. Bu konu dengeli beslenme ile ilgili olarak Bölüm 71'de ayrıtılı şekilde tartışılacaktır. Şişmanlık, kısaca vücutta enerji için kullanılabilecek olandan daha fazla besin alındığı zaman görülür. Yağlar, karbonhidratlar ya da proteinlerden oluşan fazla besin daha sonra enerji olarak kullanılmak üzere yağ dokusunda hemen hemen tamamen yağ olarak depo edilir.

Kalıtsal şişmanlık gösteren sıçan türleri bulunmuştur. Bunlardan en az birinde yağların sentez ve depolanması normal olduğu halde, doku lipazı yoluyla yağ dokusundan yağ mobilizasyonunun etkin olmadığı gözlenmiştir. Böyle tek yönlü süreç, yağ dokularını ilerleyici olarak artırır, ciddi bir şişmanlığa yol açar.

Fosfolipitler ve Kolesterol

Fosfolipitler

Vücut fosfolipitlerinin başlıca tipleri kimyasal formülleri Şekil 68-4'te görülen *lesitin, sefalin* ve *sfingomiye-*



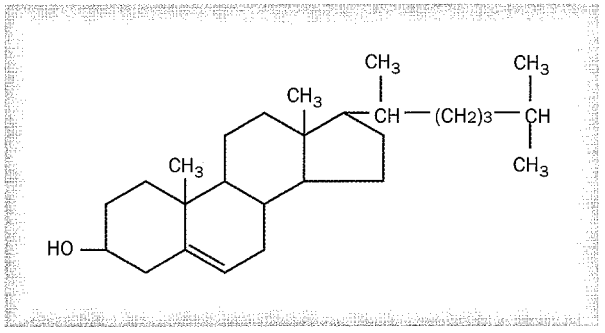
ŞEKİL 68-4

Tipik fosfolipitler.

lindir. Fosfolipitler daima bir ya da daha çok yağ asidi molekülü, bir fosforik asit kökü ile genellikle bir azotlu baz içerirler. Fosfolipitlerin kimyasal yapıları değişmekle birlikte, fiziksel özellikleri birbirine benzer. Çünkü hepsi de lipitlerde erir ve lipoproteinlerle taşınarak hücre zarları ve hücreiçi zarlarda olduğu gibi çeşitli yapısal amaçlar için kullanılırlar.

Fosfolipitlerin Oluşumu. Bazı hücreler çok miktarda fosfolipit yapımı için özel bir yeteneğe sahip olmalarına rağmen fosfolipitler bütün vücut hücrelerinde yapılırlar. Büyük olasılıkla, fosfolipitlerin yüzde 90'ı karaciğer hücrelerinde yapılır. Ayrıca, lipit emilimi sırasında barsak epitel hücrelerinde de önemli miktarda yapılırlar.

Fosfolipit oluşum hızı bir ölçüde yağ metabolizmasını kontrol eden faktörlerce denetlenir. Karaciğerde trigliseritler biriktiği zaman fosfolipit oluşum hızı da



ŞEKİL 68-5

Kolesterol.

artar. Ayrıca, bazı fosfolipitlerin oluşumu için özgün kimyasal maddelere gerek vardır. Örneğin, lesitin oluşumu için vücutta sentez edilen ya da besinlerle alınan *kolin* gerekir. Çünkü lesitin molekülündeki azotlu baz kolindir. Bazı sefalinlerin oluşumu için de *inozitol* gereklidir.

Fosfolipitlerin Özgül Kullanımı. Fosfolipitlerin bazı fonksiyonları şunlardır: (1) Fosfolipitler, kandaki lipoprote-inlerin önemli bileşenleridir ve çoğunun oluşumu ve işlevi için gereklidirler. Yokluklarında kolesterol ve diğer lipitlerin taşınmasında ciddi bozukluklar ortaya çıkabilir. (2) Pıhtılaşma olayını başlatan tromboplastin önemli ölçüde sefalinlerden oluşmuştur. (3) Sinir sisteminde büyük miktarlarda sfingomiyelin bulunur. Sinir liflerinin etrafındaki miyelin kılıfında yalıtkanlık görevi yapar. (4) Fosfolipitler, dokulardaki farklı kimyasal reaksiyonlarda gerektiğinde fosfat köklerini verirler. (5) Fosfolipitlerin belki de en önemli fonksiyonlarında biri, vücuttaki bütün hücrelerde yapı elemanlarının -başlıca hücre zarlarının- oluşumuna katkıda bulunmalarıdır. Bu işlev, kolesterolün benzer fonksiyonu ile ilişki olarak bu bölümde ileride tartışılacaktır.

Kolesterol

Yapısı Şekil 68-5'te gösterilen kolesterol besinlerde vardır ve gastrointestinal kanaldan, barsak lenfine yavaş bir şekilde emilir. Yağda yüksek erirlik gösterdiği halde suda az erir. Yağ asitleriyle ester oluşturma yeteneğine sahiptir. Gerçekten de plazma lipoproteinlerinde bulunan kolesterolün yaklaşık yüzde 70'i kolesterol esterleri şeklindedir.

Kolesterol Oluşumu. Hergün sindirim sisteminde alınan *ekzojen kolesterolden* başka, vücut hücrelerinde de daha büyük miktarda *endojen kolesterol* oluşur. Aslında dolaşımdaki plazma lipoproteinleri içinde bulunan endojen kolesterolün hemen tümü karaciğerde yapılırsa da vücuttaki bütün öteki hücreler de en azından bir miktar kolesterol yaparlar. Çünkü bütün hücrelerdeki zarlı yapıların çoğu kısmen bu maddeden oluşmaktadır.

Kolesterolün ana yapısı bir sterol çekirdeğidir. Bu, çok sayıda asetil-CoA moleküllerinden sentez edilir. Sterol çekirdeği çeşitli yan zincirler yardımıyla (1) kolesterol, (2) karaciğerde yapılan safra asitlerinin yapısındaki kolik asit ve (3) adrenal korteks, ovaryumlar ve testislerden salgılanan birçok önemli steroid hormonlar (bu hormonlar daha sonraki bölümlerde tartışılacaktır) gibi birçok bileşikler oluşturabilir.

Plazma Kolesterol Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler-Vücut Kolesterolünün Geribildirim Kontrolü. Plazma kolesterol konsantrasyonunu etkileyen önemli etkenler arasında şunlar sayılabilir:

1. *Hergün besinlerle alınan kolesterol miktarındaki* artış plazma konsantrasyonunu hafifçe yükseltir. Ancak, kolesterol yiyeceklerle alındığında yükselen kolesterol konsantrasyonu, kolesterolün endojen sentezi için en temel enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA redüktazı baskılayarak plazma kolesterol konsantrasyonunun aşırı artışını önlemek için intrensek geribildirim kontrol sistemi oluşturur. Bunun sonucu, kişilerin cevaplarının belirgin şekilde farklı olmasına rağmen, diyetteki kolesterol miktarının değişimiyle plazma kolesterol konsantrasyonu genellikle yüzde ±15'ten fazla değişmez.
2. *Yüksek derecede doymuş yağlardan* oluşan bir diyet kandaki kolesterol konsantrasyonunu yüzde 15-25 kadar yükseltir. Bu karaciğerdeki yağ deposunun artması ve karaciğer hücrelerine kolesterol yapımı için bol miktarda asetil-CoA sağlanmasına bağlıdır. Bu nedenle, kandaki kolesterol konsantrasyonunu azaltmak için diyetteki kolesterol konsantrasyonu kadar doymuş yağ konsantrasyonunu da azaltmak önemlidir.
3. *Yüksek düzeyde doymamış yağ asitlerini* içeren yağ alınması genellikle kan kolesterol düzeyini hafif ya da orta derecede düşürür. Günümüzde bu gözlem diyet uygulamalarının temelini oluşturduğu halde, bu etkinin mekanizması bilinmemektedir.
4. *İnsülin ya da tiroid hormunu eksikliği* kanda kolesterol düzeyini yükseltirken, tiroid hormonu artışı konsantrasyonu düşürür. Bu etkiler olasılıkla lipitlerin metabolizmasından sorumlu özgül enzimlerin aktivasyon derecesindeki değişimlere bağlıdır.

Kolesterolün Özgül Kullanımı. Vücutta kolesterol en çok karaciğerde kolik asit sentezi için kullanılır. Kolesterolün yüzde 80'i kolik aside çevrilmektedir. Bölüm 70'te açıklandığı gibi, bu da öteki maddelerle birleşerek yağların sindirimini ve absorpsiyonunu hızlandıran safra tuzlarını oluşturur.

Küçük miktarda kolesterol (1) böbreküstü bezinde *adrenokortikal hormonların* yapımında, (2) ovaryumlarda *progesteron* ve *östrojen* yapımında ve (3) testislerde *testosteron* yapımında kullanılır. Bu bezler endokrinoloji ile ilgili bölümlerde görüleceği gibi, kendi sterollerinin sentezini de yaparak hormonlarını oluşturmaktadırlar.

Büyük miktarda kolesterol derinin korneum tabakasında çöker. Böylece öteki lipitlerle birlikte suda eriyen maddelerin emilimine ve birçok kimyasal maddelerin etkisine karşı derinin direncini artırır. Çünkü kolesterol ve diğer lipitler vücuda kolaylıkla girebilen asit ve çeşitli çözücü maddelere karşı yüksek derecede dayanıklılık gösterirler. Bu lipitler aynı zamanda deriden suyun buharlaşmasını da önlerler. Normalde günde 300-400 ml olan buharlaşma, bu korunma olmazsa (deri kaybı olan yanıklı hastalardaki gibi) 5-10 litreye yükselebilir.

Fosfolipitler ve Kolesterolün Hücrelerde Özellikle Zarlardaki Yapısal İşlevleri

Fosfolipitlerin ve kolesterolün yukarıda sayılan kullanılma şekilleri, bütün vücut hücrelerinde özgün yapıların, özellikle zarların oluşumundaki önemi yanında küçük kalır. Bölüm 2'de hücre zarı ve bütün hücre için organellerin zarlarında büyük miktarda fosfolipit ve kolesterolün bulunduğuna işaret edilmişti. Hücre zarlarının akışkanlığını belirleme yönünden zardaki kolesterolün fosfolipitlere oranının özel bir önem taşıdığı da bilinmektedir.

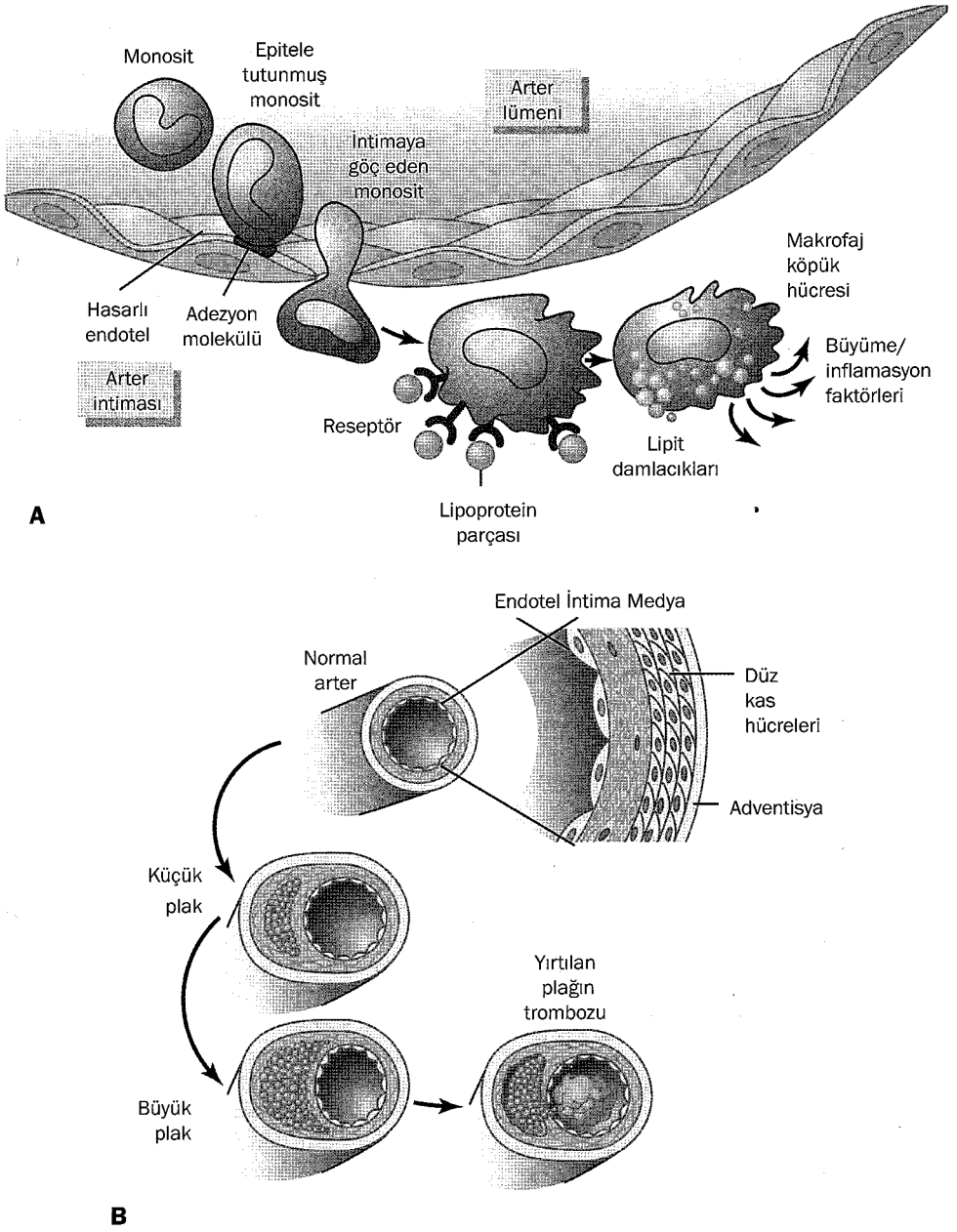
Zarların oluşabilmesi için suda çözünmeyen maddelerin kullanılması gerekir. Genelde, vücuttaki suda erimeyen maddeler (kemiğin inorganik maddeleri dışında) yalnızca lipitler ve bazı proteinlerdir. Böylece, bütün vücutta hücrelerin fiziksel bütünlüğü başlıca fosfolipitler, kolesterol ve bazı erimeyen proteinlerle sağlanır. Fosfolipitlerdeki polar yükler, membranlar ile çevrelerindeki sıvılar arasındaki yüzeyler arası gerimi de azaltır.

Hücrelerin yapısal elemanlarının oluşumunda fosfolipitler ve kolesterolün önemini gösteren bir başka gerçek, karaciğer dışındaki hücrelerde bu maddelerin dönüşüm hızlarının yavaş olmasıdır (dönüşüm hızı aylar veya yıllar boyu sürer). Örneğin beyin hücrelerinde bellek süreçleriyle ilişkili işlevleri, daha çok haraplanamaz fiziksel niteliklerine bağlıdır.

Ateroskleroz

Ateroskleroz büyük ve orta boy arterlerin duvarlarının iç yüzeyinde gelişen *ateromatöz plaklar* adı verilen yağlı lezyonlar oluşturan bir hastalıktır. Tersine, *arterioskl*eroz ise her çaptaki kan damarlarında kalınlaşma ve sertleşmeyi ifade eden genel bir terimdir.

Kan damarlarında çok erken belirlenebilen bir anormallik; daha sonra ateroskleroza dönüşen *damar endoteli hasarı*dır. Bu hasar, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin sayısını artırır ve makromoleküllerin, trombositlerin ve monositlerin damar endoteline adezyonunu önlemeye yardım eden nitrik oksidi ve başka molekülleri salgılama yeteneğini azaltır. Damar endotelinde hasar olduktan sonra dolaşımdaki monositler ve lipitler (çoğu düşük dansiteli lipoproteinler) hasarlı yerde (Şekil 68-6*A*) toplanmaya başlar. Monositler endoteli geçerek *damar int*imasına girer ve sonra biriken lipopro-



ŞEKİL 68-6

Aterosklerotik plak gelişimi. A, bir arterin hasarlı endotel hücresindeki adezyon molekülüne bir monositin tutunması. Sonra monosit endoteli geçerek arter duvarı intimasına göç eder ve makrofaja dönüşür. Daha sonra makrofaj lipoproteinleri sindirip oksitleyerek bir makrofaj köpük hücresine dönüşür. Köpük hücreleri intima tabakası inflamasyonu ve gelişimine neden olan maddeler salgılar. B, makrofajların daha da birikimi ve intima gelişimi plakların daha da büyümesine ve lipitlerin birikmesine neden olur. Sonuç olarak plak damarı tıkayarak ya da parçalayarak arterdeki kanın koagulasyonuna ve trombus oluşmasına yol açar. (Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:2002'den değiştirilerek alınmıştır.)

teinleri sindirecek ve oksitleyecek köpük görünümlü *makrofajları* oluşturmak üzere farklılaşırlar. *Sonra, bu makrofaj köpük hücreleri* kan damarlarına çökelir ve görülebilen bir yağ tabakası oluşturur.

Zamanla yağ tabakaları büyüyüp kaynaşırlar. Bunu çevreleyen fibroz doku ve düz kas dokuları giderek büyük plaklar oluşturmak üzere çoğalırlar (Şekil 68-6B). *Makrofajlar* inflamasyona neden olan ve arter duvarı *iç yüzünde düz kas* ve fibroz doku çoğalmasına neden olan maddeler de salgılar. Hücresel çoğalma ile birlikte lipit toplanması o kadar büyük olur ki plak arter lümeni içine doğru uzar ve kan akımını büyük oranda azaltır hatta bazen damar tamamen kapanabilir. Tıkanma olmadığı halde plaktaki fibroblastlar çok büyük oranda sıkı bir bağ dokusu haline gelir ve *skleroz* (fibrozis) gelişir. Bu skleroz bazen çok artarak arterleri sertleştirir. Daha sonra, kolesterol ve öteki lipitlerin üzerine kalsiyum tuzları çöker ve arterleri sert tüpler haline getiren

kireçlenmeler oluşur. Hastalığın bu son iki evresine basitçe "arterlerin sertleşmesi" adı verilir.

Aterosklerotik arterler genişleyebilme yeteneklerini büyük ölçüde kaybederler ve duvarlarındaki dejeneratif alanlar nedeniyle de kolayca yırtılabilirler. Ateromatöz plaklar çok defa kan akımına doğru çıkıntılar yaparlar. Yüzeyleri pürtüklü olduğundan kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırarak trombus ya da emboli oluşumuna yol açarlar (Bölüm 36'ya bakınız), böylece arterde tüm kan akımı aniden engellenir.

Birleşik Amerika ve Avrupa'da ölümlerin hemen hemen yaklaşık yarısı damar hastalığına bağlıdır. Bu ölümlerin hemen hemen üçte ikisi bir ya da daha çok koroner arterin trombozu ile ortaya çıkar. Geri kalan üçte birinin nedeni ise, vücuttaki öteki organlarda, özellikle beyinde inmeye neden olan, ama ayrıca böbrekler, karaciğer, gastrointestinal kanal, ekstremitelerin damarlarında oluşan tromboz veya kanamalardır.

Aterosklerozun Temel Nedenleri-Kolesterol ve Lipoproteinlerin Rolleri

Artmış Düşük Dansiteli Lipoproteinler. Ateroskleroz oluşumunda en önemli etken kolesterolün düşük dansiteli lipoproteinler şeklinde kanda yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Yüksek kolesterollü düşük dansiteli bu lipoproteinlerin plazma konsantrasyonu günlük diyette alınan çok doymuş yağ miktarı; obezite ve fiziksel hareketsizlik gibi bazı etkenlerle artar. Daha az olarak da, fazla kolesterolü gıda ile almak da düşük dansiteli lipoproteinlerin plazma düzeylerini yükseltebilir.

Bunun ilginç bir örneği, normal olarak bitkisel besinlerle beslenmelerinden dolayı plazma kolesterol konsantrasyonları düşük olan tavşanlarda görülür. Bu hayvanlar yüksek miktarda kolesterol içeren besinlerle beslendiklerinde arteryel sistemlerinde ciddi aterosklerotik plaklar gelişir.

Ailevi Hiperkolesterolemi. Ailevi hiperkolesterolemide kişide, hücre zarı yüzeylerinde düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin yapımı ile ilgili genlerde bozukluk mevcuttur. Bu reseptörlerin eksikliğinde, karaciğer hem orta hem de düşük dansiteli lipoproteinleri geri ememez. Karaciğer hücrelerine kolesterolün normal şekilde dönememesi sonucu, karaciğer hücrelerinde yeni kolesterol yapım gücü artar ve aşırı plazma kolesterolünün geribildirimle baskılanması cevapsız kalır. Sonuç olarak, karaciğerden plazmaya serbestlenen çok düşük dansiteli lipoproteinlerin miktarı büyük ölçüde artar.

Ailevi hiperkolesterolemili hastada kan kolesterol konsantrasyonu normal düzeyin dört ile altı katı olan 600-1000 mg/dl olur. Bu hastaların çoğu vücutlarındaki damarlarda yaygın ateroskleroz veya miyokard enfarktüsü nedeniyle 20 yaşından önce ölür.

Aterosklerozu Önlemede Yüksek Dansiteli Lipoproteinlerin Rolü. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin işlevi hakkında bilinenler düşük dansiteli lipoproteinlerin fonksiyonu ile karşılaştırıldığında çok daha azdır. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin arter duvarlarında toplanmaya başlayan kolesterol kristallerini absorbe edebildikleri düşünülmektedir. Bu mekanizma doğru ya da yanlış olabilir, ancak yüksek dansiteli lipoproteinler gerçekten ateroskleroz gelişimine karşı korunmaya yardım etmektedirler. Bu nedenle, düşük dansiteli lipoproteinlere oranla yüksek dansiteli lipoproteinleri fazla olan kişilerde ateroskleroz gelişimi olasılığı önemli derecede azalır.

Ateroskleroza Neden Olan Diğer Temel Risk Etkenleri

Kolesterol ve lipoproteinleri tamamen normal düzeyde olan insanlarda da bazen ateroskleroz gelişebilir. Aterosklerozu kolaylaştırdığı bilinen bazı faktörler (1) *fiziksel hareketsizlik* ve *şişmanlık*, (2) *diyabetes mellitus,* (3) *hipertansiyon,* (4) *hiperlipidemi* ve (5) *sigara içmektir.*

Örneğin hipertansiyon, aterosklerotik koroner arter hastalığı riskini en az iki kat artırır. Ve yine diyabetes mellituslu bir kişide gelişen koroner arter hastalığı artış riski ortalama iki kattan daha fazladır. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus birlikte olduğunda, koroner arter hastalığı riski sekiz kattan daha fazla artar. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipemi birlikte olduğunda aterosklerotik koroner arter hastalığı riski hemen hemen 20 kat artar. Bu da, söz konusu etkenlerin sinerjik şekilde etkileşerek ateroskleroz geliştirme riskini artırdığını gösterir. Birçok aşırı kilolu ve obez hastalarda bu üç risk faktörü birlikte ortaya çıkarak arteroskleroz riskini önemli ölçüde artırır. Bu da kalp krizine, inmeye ve böbrek hastalığına yol açabilir.

Genç ve orta yaşlı erkeklerde ateroskleroz gelişimi aynı yaştaki kadınlarla karşılaştırıldığında daha yaygın olduğu görülür, buna dayanarak erkek seks hormonlarının aterosklerojenik ya da tersine dişi seks hormonlarının koruyucu olduğu ileri sürülür.

Bu etkenlerin bazıları plazmadaki düşük dansiteli lipoproteinlerin konsantrasyonunu artırarak ateroskleroza yol açar. Hipertansiyon gibi diğerleri de, damar endotelinde hasara ve damar dokusunda kolesterol birikmesini kolaylaştıran diğer değişimlere yol açarak ateroskleroza neden olur.

Aterosklerozun karmaşıklığına ek olarak deneysel çalışmalar *demirin kan düzeyinin fazlalığının* damar duvarlarına zarar veren serbest radikallerin oluşumuyla ateroskleroza neden olduğunu öne sürmektedir. İnsanların yaklaşık dörtte birinde apoprotein (a) adı verilen özel bir düşük dansiteli lipoprotein (a) bulunur. Bu lipoprotein, ateroskleroz sıklığını iki kat artırmaktadır. Bu aterojenik etkilerin mekanizması hala araştırılmaktadır.

Aterosklerozun Önlenmesi

Aterosklerozun gelişmesine ve ciddi vasküler hastalığa dönüşmesine karşı korunmanın en önemli önlemleri şunlardır: (1) sağlıklı bir vücut ağırlığına sahip olmak, fiziksel aktivitede bulunmak ve az kolesterollü doymamış yağ içeren besin yemek; (2) Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite yaparak hipertansiyonu önlemek ya da hipertansiyon gelişmişse antihipertansif ilaçlarla kan basıncını etkin şekilde kontrol etmek; (3) Diyabet gelişmişse insülin tedavisi ya da diğer ilaçlarla kan glikozunu etkin şekilde kontrol etmek; ve (4) Sigara kullanımından kaçınmak.

Plazma lipitlerini ve kolesterolü düşüren bazı ilaç tedavilerinin aterosklerozu önlemede değerli olduğu orta-

ya konulmuştur. Örneğin, karaciğerde yapılan kolesterolün çoğu safra asidine dönüşür ve bu şekilde duodenuma salgılanır. Daha sonra bu safra asidinin yüzde 90'ın fazlası ince barsağın terminal ilemunda emilir ve tekrar tekrar safrada kullanılır. Böylece, gastrointestinal kanalda safra asidi ile birleşen ve böylece safra asidinin dolaşıma dönmesini önleyen herhangi bir ilaç dolaşım kanındaki toplam safra asidi havuzunu azaltabilir. Bu karaciğer kolesterolünün daha fazlasının yeni safra asitlerine dönüşümüne yol açar. Böylece, safra asitlerini bağlayan ve tahıldan yapılan kahvaltılıkların çoğunda bulunan *yulaf kepeği* yemek, düşük dansitedeki yeni lipoproteinlerin ve aterosklerotik plakların oluşumu yerine, safra asitlerini oluşturan karaciğer kolesterol miktarını artırır. *Reçineler* de barsaktaki safra asitlerini bağlamak ve dışkıyla atımı artırmak için kullanılabilir. Böylece karaciğer tarafından sentezlenen kolesterol azalır.

Statinler olarak adlandırılan bir başka grup ilaç kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan *hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazı* yarışmalı olarak baskılar. Bu baskılama kolesterol sentezini azaltır ve karaciğerdeki düşük dansiteli lipoproteinlerin reseptörlerini artırır. Bu da genellikle düşük dansiteli lipoproteinlerin plazma düzeylerinde yüzde 25-50 arasında azalmaya yol açar. Statinler vasküler inflamasyonu azaltmak gibi aterosklerozu önlemeye yardımcı olan diğer yararlı etkilere de sahip olabilir. Bu ilaçlar plazma kolesterol düzeyleri yüksek olan hastaları tedavi etmek için şimdi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Genelde, çalışmalar plazmadaki düşük dansiteli lipoproteinlerde her 1 mg/dl'lik azalmanın, aterosklerotik kalp hastalığından ölenlerin sayısında %2'lik bir azalmaya yol açtığını göstermektedir. Bunun için, uygun önlemler kalp krizini azaltmada değerli olacaktır.

Kaynaklar

Assmann G, Nofer JR: Atheroprotective effects of high density lipoproteins. Annu Rev Med 54: 321, 2003.

Brown MS, Goldstein JL: A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. Proc Natl Acad Sci U S A 96: 11041, 1999.

Casserly I, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. Lancet 363: 1139, 2004.

Fielding BA, Frayn KN: Lipid metabolism. Curr Opin Lipidol 14: 389, 2003.

Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, et al: The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. Diabetes Metab 30: 121, 2004.

Gotto AM Jr, Brinton EA: Assessing low levels of high- density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. J Am Coll Cardiol 43: 717, 2004.

Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 109: 433, 2004.

Haemmerle G, Zimmermann R, Zechner R: Letting lipids go: hormone-sensitive lipase. Curr Opin Lipidol 14: 289, 2003.

Havel RJ, Hamilton RL: Hepatiç catabolism of remnant lipoproteins: where the action is. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24: 213, 2004.

Hilgemann DW: Getting reatly for the decade of the lipids. Annu Rev Physiol 65: 697, 2003.

Horton JD, Goldstein JL, Brown MS: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. J Clin Invest 109: 1125, 2002.

LaRosa JC, Gotto AM Jr: Past, present,and future standards for management of dyslipidemia. Am J Med 116 (Suppl 6A) : 3S, 2004.

Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420: 868, 2002.

Osterud B, Bjorklid E: Role of monocytes in atherogenesis. Physiol Rev 83: 1069, 2003.

Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ: Fatty acid oxidation disorders.Annu Rev Physiol 64:477,2002.

Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. News Physiol Sci 19: 92, 2004.

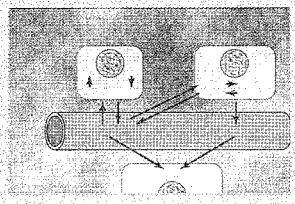
Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW: Malonyl CoA, AMP activated protein kinase, and adiposity. Endocrinology 144: 5166, 2003.

Schonbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? Circulation 109 (21 Suppl 1): II18, 2004.

Spriet LL, Watt MJ: Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. Acta Physiol Scand 178: 443, 2003.

Unger RH: The physiology of cellular liporegulation. Annu Rev Physiol 65: 333, 2003.

Protein Metabolizması



Vücudun katı maddelerinin yaklaşık dörtte üçü proteinlerdir. Bunlar arasında, yapısal proteinler, enzimler, nükleoproteinler, oksijen taşıyan proteinler, kasılmayı sağlayan kas proteinleri, ve vücut genelinde hücreiçi ve dışında özgün işlevler gören diğer birçok protein bulunur.

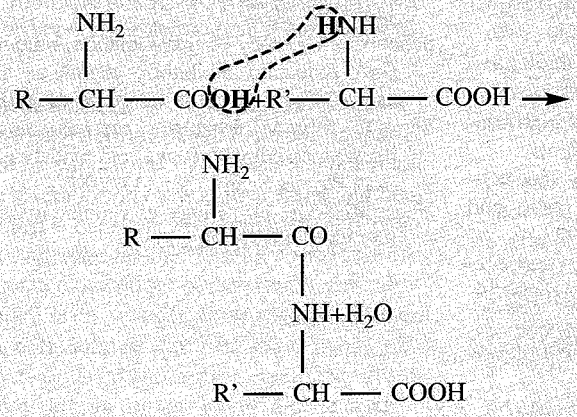
Proteinlerin farklı işlevlerini açıklayan temel kimyasal özellikleri o kadar geniştir ki bunlar, biyokimya dalının büyük bir kısmını oluştururlar. Bu nedenle buradaki tartışma, protein metabolizmasının, metindeki diğer bölümlere temel oluşturacak kadar önemli birkaç özgün yönüyle sınırlandırılmıştır.

Temel Özellikler

Amino Asitler

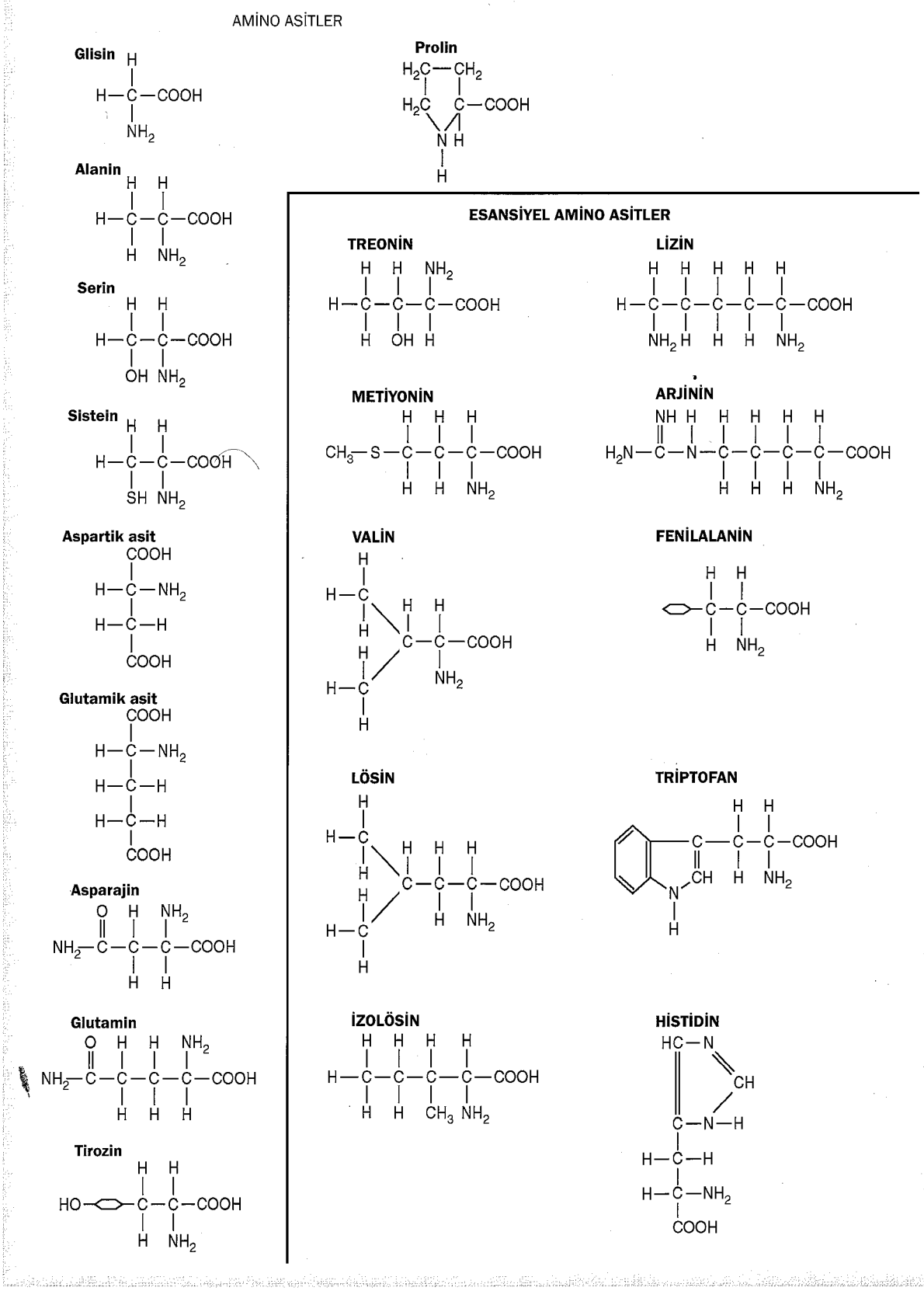
Proteinlerin ana bileşeni amino asitlerdir. Bunlardan 20 tanesi vücut proteinlerinde önemli miktarlarda bulunur. Şekil 69-1, bu 20 amino asitin kimyasal formüllerini göstermektedir. Tümünün iki ortak özelliği vardır: Her bir amino asit, bir asit grubu (-COOH) ve moleküle genellikle amino grubu ($-NH_2$) şeklinde bağlanan bir azot atomu taşır.

Peptit Bağları ve Peptit Zincirleri. Proteinlerdeki amino asitler, *peptit bağları* ile bağlanarak uzun zincirler oluştururlar. Bu bağlanmanın kimyasal doğası aşağıdaki reaksiyonla gösterilir:



Bu reaksiyonda, bir amino asitin amino kökündeki azotun, diğer bir amino asitin karboksil kökündeki karbon ile bağlandığına dikkat ediniz.Amino kökünden ayrılan hidrojen iyonu ile karboksil kökünden ayrılan hidroksil iyonu birleşerek bir molekül su oluşturur. Peptit bağı oluştuktan sonra, yeni, daha uzun molekülde de amino kökü ile karboksil kökü zıt uçlarda bulunur. Bu köklerin her biri ilave amino asitlerle *peptit zinciri* oluşturmak üzere birleşebilir. Bazı karmaşık protein moleküllerinde, peptit bağları ile bağlı binlerce amino asit vardır. En küçük protein molekülünde bile genellikle, peptit bağları ile bağlı 20'den fazla amino asit bulunur. Ortalama, 400 amino asit civarındadır.

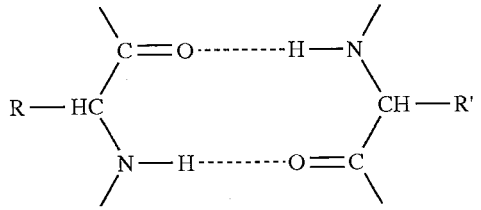
Protein Moleküllerindeki Diğer Bağlar. Bazı protein molekülleri tek bir zincirden değil, birkaç peptit zincirinden oluşur ve bunlar birbirlerine diğer bağlarla, sıklıkla da CO



ŞEKİL 69-1

Amino asitler. Vücutta sentezi hiç yapılmayan ya da yetersiz miktarda yapılan 10 esansiyel amino asit gösterilmiştir. Bu esansiyel amino-asitlerin besinlerle alınması gerekir.

ve NH kökleri arasında kurulan hidrojen bağlarıyla aşağıdaki şekilde bağlanırlar:



Çoğu peptit zincirleri kıvrılır ya da katlanır; ardışık kıvrımlar veya katlar da yine hidrojen bağları ve diğer kuvvetlerle sıkı spiral ya da başka şekiller halinde birarada tutulur.

Amino Asitlerin Taşınması ve Depolanması

Kandaki Amino Asitler

Kandaki amino asitlerin normal konsantrasyonu 35-65 mg/dl arasındadır. Bazı amino asitlerin diğerlerinden çok daha büyük miktarlarda bulunmasına rağmen bu ortalama, 20 amino asitten her birinin 2 mg/dl'sine denk gelir. Amino asitler nispeten güçlü asitler olduklarından kanda temel olarak iyonize halde bulunurlar. İyonizasyon, NH_2 kökünden bir hidrojen atomunun ayrılmasıyla sağlanır. Kandaki negatif iyonların 2-3 miliekivalanını oluştururlar. Farklı amino asitlerin kandaki mutlak dağılımı beslenmeyle alınan proteinlerin tipine bağlıdır, fakat en azından bazı amino asitlerin konsantrasyonları çeşitli hücrelerdeki seçici sentezleriyle düzenlenir.

Gastrointestinal Kanaldan Emilen Amino Asitlerin Akıbeti. Gastrointestinal kanalda sindirilen ve emilen protein ürünlerinin hemen tamamı amino asitlerdir; nadiren polipeptitler ve parçalanmamış protein molekülleri sindirim kanalından kana geçer. Yemekten hemen sonra, kandaki amino asit konsantrasyonu yükselir, fakat bu artış, iki nedenden dolayı, desilitrede birkaç miligramı genellikle geçmez: Birincisi, protein sindirimi ve emiliminin genellikle 2-3 saate uzaması nedeniyle belli bir anda amino asitlerin sadece küçük bir miktarının emilmesidir. İkincisi, kana girdikten sonra fazla amino asitlerin 5-10 dakika içinde tüm hücreler ve özellikle karaciğer tarafından alınmasıdır. Bundan dolayı, hemen hemen hiçbir zaman kanda ve doku sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda amino asit birikmez. Bunun yanında, amino asitlerin dönüşüm hızı o kadar yüksektir ki her saat vücudun bir bölümünden diğerine birçok gram protein, amino asit şeklinde taşınabilir.

Amino Asitlerin Hücrelere Aktif Taşınması. Tüm amino asit molekülleri hücre zarlarındaki porlardan geçemeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle, önemli miktarlarda amino asitler hücre zarlarından içeri ya da dışarı sadece taşıyıcı mekanizmaları kullanarak, kolaylaştırılmış difüzyon ya da aktif transportla taşınabilir. Taşıyıcı mekanizmalarının doğası çok az anlaşılabilmişse de bazı yönleri Bölüm 4'te tartışılmıştır.

Amino Asitlerin Böbrek Eşiği. Böbreklerde, glomerüler zarlardan renal tübüllere filtre olmuş amino asitler varsa, bunlar proksimal tübül epitelinden *aktif olarak geriemilir* ve glomerüler filtrattan uzaklaştırılarak kana döndürülmüş olur. Ancak, renal tübüldeki diğer aktif taşıma mekanizmalarında olduğu gibi, her bir amino asitin taşınabilme hızı bakımından bir üst sınırı vardır. Bu nedenle, belli bir amino asitin konsantrasyonu plazma ve glomerüler filtratta çok yükselirse aktif olarak emilemeyen kısım idrarla kaybedilir.

Amino Asitlerin Hücrelerde Protein Olarak Depolanması

Amino asitler hücrelere girdikten hemen sonra, hücre proteinlerini oluşturmak üzere hücrenin haberci RNA'sı ve ribozomal sistemi yönetiminde peptit bağları ile bağlanırlar. Böylece, hücre içindeki amino asit konsantrasyonu genellikle düşük kalır. Hücrelerde serbest amino asitlerin büyük miktarlarda depolanması görülmez; bunun yerine, esas olarak protein şeklinde depolanırlar. Ancak, hücre içi proteinlerinin çoğu lizozomal sindirim enzimlerinin etkisiyle tekrar amino asitlere parçalanabilir ve hücreden kan dolaşımına taşınabilirler. Çekirdeğin kromozomlarındaki proteinler, kollajen gibi yapısal proteinler ve kastaki kasılabilen proteinler bu dönüşüm olayının dışında kalan özel istisnalardır. Bu proteinler, bu ters yönde sindirim ve hücre dışına taşınmada belirgin olarak yer almazlar.

Vücudun bazı dokuları amino asit depolanmasına diğerlerinden daha fazla katkıda bulunur. Örneğin, amino asitleri işleyecek özel sistemlere sahip büyük bir organ olan karaciğer, hızla dönüştürülebilen proteinleri büyük miktarda depolayabilir. Bu durum, böbrekler ve barsak mukozası için de kısmen geçerlidir.

Plazma Amino Asit Konsantrasyonunun Düzenlenmesinin Bir Yolu Olarak Hücrelerden Amino Asit Serbestlenmesi. Plazma amino asit konsantrasyonları normal düzeylerin altına indiğinde gerekli amino asitler, plazma desteğini yenilemek üzere hücre dışına taşınırlar. Bu sayede, her tip amino asitin plazma konsantrasyonu oldukça sabit bir değerde tutulur. İleride vurgulanacağı gibi, endokrin bezlerden salgılanan bazı hormonlar doku proteinleri ve dolaşımdaki amino asitler arasındaki dengeyi değiştirebilir. Örneğin, büyüme hormonu ve insülin doku proteinlerinin oluşumunu arttırırken, adrenokortikal glukokortikoid hormonlar plazma amino asitlerinin konsantrasyonunu arttırır.

Vücudun Farklı Bölümlerindeki Proteinler Arasında Dönüşümlü Denge. Karaciğerdeki hücresel proteinlerin (ve daha az miktarlarda diğer dokulardakilerin) plazma amino asitlerinden hızla sentezlenebilmesi ve bu proteinlerin çoğunun aynı hızda parçalanarak plazmaya geri dönebilmesi sayesinde vücudun esasen tüm hücrelerindeki değişebilir proteinler ve plazma amino asitleri arasında sabit bir değişim ve denge bulunmaktadır. Örneğin, herhangi bir doku protein gereksinimi duyduğunda, kanda

bulunan amino asitlerden yeni proteinler sentezleyebilir; kan amino asitleri de vücudun diğer hücrelerindeki ve özellikle karaciğer hücrelerindeki proteinlerin yıkımı ile yenilenir. Bu etkiler özellikle kanser hücrelerindeki protein sentezinde belirgindir. Kanser hücreleri sıklıkla amino asitlerin verimli kullanıcılarıdır; bundan dolayı, diğer hücrelerin proteinleri belirgin olarak azalabilir.

Proteinlerin Depolanmasında Üst Sınır. Her bir tip hücrenin depolayabileceği protein miktarı bakımından bir üst sınırı vardır. Bütün hücreler sınıra ulaştıktan sonra, hala dolaşımda bulunan amino asitlerin fazlası, aşağıda tartışılacağı gibi, diğer ürünlere parçalanır ve enerji için kullanılırlar; veya yağ ya da glikojene dönüştürülerek bu şekilde depolanırlar.

Plazma Proteinlerinin İşlevsel Rolleri

Plazmada bulunan başlıca protein tipleri *albümin, globülin* ve *fibrinojendir.*

Albüminin başlıca görevi, Bölüm 16'da anlatıldığı gibi, plazmada *kolloid ozmotik basıncını* sağlayarak plazmanın kapillerlerden kaybını önlemektir.

Globülinler plazmada belli *enzimatik işlevleri* sağlarlar; aynı derecede önemli diğer bir işlevi, Bölüm 34'te tartışıldığı gibi, istilacı organizmalara karşı vücudun doğal ve kazanılmış bağışıklığından sorumlu olmalarıdır.

Fibrinojen, kanın pıhtılaşması sırasında uzun fibrin lifleri şeklinde polimerize olur. Böylece oluşan *kan pıhtısı*, Bölüm 36'da tartışıldığı gibi, dolaşım sistemindeki kaçakların onarılmasına yardımcı olur.

Plazma Proteinlerinin Oluşumu. Plazma proteinlerinden albümin ve fibrinojenin hemen tamamı, globülinlerin de yüzde 50-80'i karaciğerde yapılır. Globülinlerin geri kalanı tamamen lenfoid dokularda yapılır. Bunlar temel olarak immün sistemde antikorları oluşturan gama globülinlerdir.

Karaciğerde plazma proteinlerinin yapım hızı 30 g/gün kadar aşırı yüksek olabilir. Belli hastalıklar plazma proteinlerinin hızlı kaybına neden olabilir; deride geniş alanların soyulmasına neden olan yanıklar çıplak bölgelerden günde birkaç litre plazma kaybına neden olabilir. Bu tür durumlarda plazma proteinlerinin karaciğer tarafından hızlı üretimi ölümün önlenmesinde oldukça değerlidir. Daha nadiren, ağır böbrek hastalığı olan bir kişi idrarla günde 20 gram plazma proteinini aylarca kaybedebilir. Bu kayıp, karaciğerde gerekli proteinlerin üretimi ile sürekli yerine konur.

Karaciğer sirozunda, karaciğer parankim hücreleri arasında büyük miktarlarda fibröz doku gelişerek hücrelerin plazma proteinlerini sentezleme yeteneklerini azaltabilir. Bu durum, Bölüm 25'te tartışıldığı gibi, plazma kolloid ozmotik basıncında azalmaya ve genel ödeme neden olur.

Dokulara Amino Asit Kaynağı Olarak Plazma Proteinleri. Dokularda proteinler azaldığı zaman plazma proteinleri, hızlı yerine koymanın kaynağı gibi davranabilir. Gerçekten, tüm plazma proteinleri doku makrofajları tarafından pinositozla alınabilir; bu hücrelerde amino asitlere ayrılarak tekrar kana verilir ve vücudun gerekli yerlerinde hücresel proteinlerin yapımında kullanılırlar. Bu yolla, plazma proteinleri sabit olmayan bir protein deposu oluşturarak belirli dokuların gereksinimi olduğunda kullanılacak hazır bir amino asit kaynağı oluşturur.

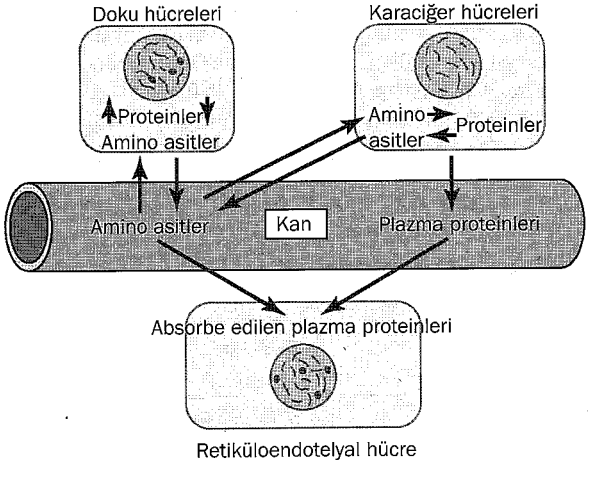
Plazma Proteinleri ve Doku Proteinleri Arasındaki Dönüşümlü Denge. Şekil 69-2'de gösterildiği gibi, plazma proteinleri, plazma amino asitleri ve doku proteinleri arasında sabit bir denge durumu vardır. Radyoaktif işaretleme çalışmalarından hesaplandığı kadarıyla, amino asit akışının bir bölümü olarak, her gün 400 gram protein sentezlenmekte ve yıkılmaktadır. Bu da vücudun farklı proteinleri arasındaki amino asit değişimi kuralını kanıtlamaktadır. Açlık ya da ağır hastalık durumunda bile toplam doku proteinlerinin toplam plazma proteinlerine oranı 33:1 civarında nispeten sabit kalır.

Plazma proteinleri ve vücudun diğer proteinleri arasındaki bu dönüşümlü denge nedeniyle, ağır, akut tümvücut protein yetersizliğinde en etkili tedavilerden biri intravenöz plazma proteini transfüzyonudur. Birkaç gün içinde, ya da bazen birkaç saatte, verilen protein amino asitleri tüm vücut hücrelerine dağılarak gerekli yerlerde yeni protein yapımında kullanılırlar.

Esansiyel ve Esansiyel Olmayan Amino Asitler

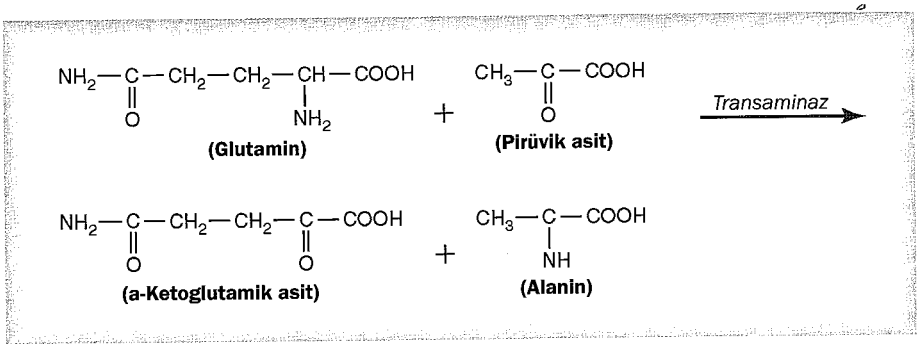
Hayvansal proteinlerde bulunan amino asitlerin 10 tanesi hücrelerde sentezlenebilir; diğer 10 tanesi ise ya hiç sentezlenemez ya da vücut ihtiyaçlarını karşılayamayacak kadar az miktarda sentezlenir. Bu ikinci grup sentezlenemeyen amino asitlere *esansiyel amino asitler* denir. Esansiyel kelimesinin kullanılması diğer 10 *"esansiyel olmayan" amino asitin* protein yapımında gerekli olmadığı anlamına gelmez; fakat, vücutta sentezlenebildikleri için bunların diyette bulunmaları şart değildir.

Esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi, ilgili amino asitin öncüsü olan uygun α-keto asitlerin oluşu-



ŞEKİL 69-2

Doku proteinleri plazma proteinleri ve plazma amino asitleri arasındaki geri dönüşlü denge.



ŞEKİL 69-3

Alaninin pirüvik asitten transaminasyonla sentezi.

muna bağlıdır. Örneğin, glikozun glikolitik yıkımı süresince büyük miktarlarda yapılan *pirüvik asit, alanin* amino asitinin öncüsü olan keto asittir. *Transaminasyon* ile, bir amino kökü α-keto asite taşınır ve keto oksijeni de amino kökü vericisine geçer. Bu reaksiyon Şekil 69-3'te gösterilmiştir. Şekilde, pirüvik asite aktarılan amino kökünün amino asitlere yakın diğer bir kimyasal olan *glutaminden* geldiğine dikkat ediniz. Glutamin, dokularda büyük miktarlarda bulunur ve esas görevi amino kökü deposu oluşturmaktır. Ek olarak, *asparajin, glutamik asit* ve *aspartik asitten* de amino kökü alınabilir.

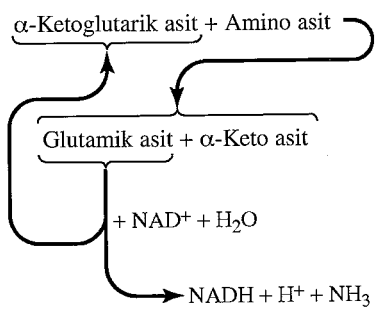
Transaminasyonu sağlayan enzimler arasında piridoksinden türeyen *aminotransferazlar* da bulunur. Piridoksin (B_6), B vitaminlerinden biridir ve bu vitaminin eksikliğinde amino asit sentezi azalır; protein yapımı da normal olarak sürdürülemez.

Proteinlerin Enerji İçin Kullanımı

Hücreler, depolanan protein ile depolama sınırlarına kadar dolduğunda, vücut sıvılarındaki amino asitlerin fazlası ya parçalanarak enerji için kullanılır ya da temel olarak yağ, ikinci olarak da glikojen şeklinde depolanır. Bu parçalanmanın hemen tamamı karaciğerde gerçekleşir ve aşağıdaki bölümde açıklanan *deaminasyonla* başlar.

Deaminasyon. Deaminasyon, amino asitlerden amino gruplarının ayrılması anlamına gelir. Bu temel olarak amino grubunun bazı alıcı maddelere taşınması anlamına gelen transaminasyon yoluyla olur. Buradaki transaminasyon, daha önce amino asitlerin sentezinde açıklanan transaminasyonun tersidir.

En büyük miktarda deaminasyon aşağıdaki transaminasyon şemasına göre gerçekleşir:

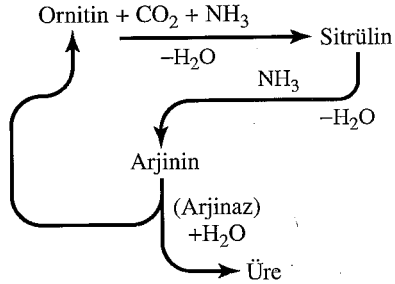


Bu şemada amino asitten gelen amino grubunun α-ketoglutarik asite aktarıldığına, onun da glutamik asite dönüştüğüne dikkat ediniz. Glutamik asit de amino grubunu başka maddelere aktarabilir ya da amonyak (NH_3) halinde serbest bırakabilir. Glutamik asit amino grubunu kaybederken birkez daha α-ketoglutarik asit haline gelir ve böylece siklus tekrar tekrar yinelenir. Bu işlemi başlatmak için hücrelerdeki, özellikle karaciğerdeki, amino asit fazlası, deaminasyonun çoğununun başlamasından sorumlu enzimler olan *aminotransferazların* aktivasyonunu indükler.

Karaciğerde Üre Yapımı. Amino asitlerin deaminasyonu süresince salınan amonyak hemen tamamen üreye dönüştürülerek kandan uzaklaştırılır. Aşağıda gösterildiği gibi bu reaksiyonda iki molekül amonyak ve bir molekül karbon dioksit birleşir:

$$2NH_3 + CO_2 \longrightarrow H_2N-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH_2 + H_2O$$

İnsan vücudunda yapılan ürenin hemen tamamı karaciğerde sentezlenir. Karaciğer yokluğunda ya da ağır karaciğer hastalığında amonyak kanda birikir. Bu durum özellikle beyin için son derece toksiktir; sıklıkla *hepatik koma* denilen bir duruma yol açar.



Üre yapımındaki evreler temelde aşağıdaki şekildedir:

Üre yapıldıktan sonra karaciğer hücrelerinden vücut sıvılarına difüze olur ve böbreklerle atılır.

Deamine Amino Asitlerin Oksidasyonu. Amino asitlerin deaminasyonundan sonra oluşan keto asitler, çoğunlukla olduğu gibi, metabolik amaçlar için gerekli enerjiyi serbestlemek üzere okside edilebilir. Bu olay birbirini izleyen iki aşamada gerçekleşir: (1) keto asit, sitrik asit

döngüsüne girebilen uygun bir kimyasal maddeye dönüştürülür, ve (2) bu madde döngü tarafından, Bölüm 67 ve 68'de açıklanan karbonhidrat ve lipit metabolizmasından gelen asetil koenzim A (asetil-CoA) kullanımına benzer şekilde, enerji için kullanılır. Genelde, okside proteinin gramı başına oluşan adenozin trifosfat (ATP) miktarı, glikozun gramı başına oluşandan biraz daha azdır.

Glukoneojenez ve Ketojenez. Deamine amino asitlerin bazıları hücrelerde, özellikle de karaciğer hücrelerinde, glikoz ya da yağ asidi sentezinde kullanılan öncü maddelere benzerler. Örneğin, deamine alanin, pirüvik asittir. Glikoza veya glikojene çevrilebilir. Alternatif olarak, asetil CoA'ya dönüştürülerek yağ asitlerine polimerize edilebilir. Ayrıca, iki molekül asetil CoA birleşerek Bölüm 68'de açıklanan keton cisimciklerinden biri olan asetoasetik asiti oluşturabilir.

Amino asitlerin glikoz ya da glikojene dönüştürülmeleri *glukoneojenez*, keto asitlere ya da yağ asitlerine dönüştürülmeleri *ketojenez* adını alır. 20 deamine amino asitin 18'i glikoza, 19'u yağ asitlerine dönüştürülmelerine uygun kimyasal yapıya sahiptirler.

Zorunlu Protein Yıkımı

Bir kişi protein yemediğinde, vücut proteinlerinin belli bir bölümü amino asitlere yıkılır ve sonra deamine ve okside olur. Günde 20-30 gramı bulan bu yıkıma proteinlerin *zorunlu kaybı* denir. Bundan dolayı, vücuttan net protein kaybını önlemek için kişi günde en az 20-30 gram protein almalıdır; güvenli olması bakımından genellikle günde en az 60-75 gram önerilir.

Diyetteki proteinin tamamının dokularda yeni protein yapımında kullanılabilmesi için diyetteki farklı amino asit oranlarının vücut dokularındaki oranlarla aynı olması gerekir. Eğer belli bir esansiyel amino asit konsantrasyonu düşük olursa, diğerleri kullanılamaz hale gelir, çünkü Bölüm 3'te protein sentezinde açıklandığı gibi, hücreler ya tüm proteinleri sentezler ya da hiçbirini sentezleyemezler. Kullanılamayan amino asitler deamine ve okside olur. Vücut protein ortalamasından farklı bir amino asit oranına sahip olan proteine *kısmi protein* ya da *eksik protein* adı verilir. Bu tip bir proteinin besin değeri *tam proteine* göre daha azdır.

Açlığın Protein Yıkımına Etkisi. Günlük 20-30 gramlık zorunlu protein yıkımı dışında vücut enerji için mümkün olduğu sürece hemen tamamen karbonhidrat ve yağları kullanır. Ancak, birkaç haftalık açlıktan sonra, karbonhidrat ve yağ depoları tükenmeye başladığında kandaki amino asitler enerji için hızla deamine ve okside olur. Bu noktadan itibaren, doku proteinleri –günde 125 gramı bulacak kadar- hızla yıkılır ve sonuçta, hücresel işlevler giderek bozulur. Enerji için normalde karbonhidratların ve yağların kullanımı proteinlere tercih edildiği için, karbonhidrat ve yağlar *protein koruyucuları* adını alır.

Protein Metabolizmasının Hormonal Düzenlenmesi

Büyüme Hormonu Hücre Proteinlerinin Sentezini Arttırır. Büyüme hormonu doku proteinlerinin artmasına neden olur. Kesin mekanizması bilinmemekle beraber, temelde amino asitlerin hücre zarlarından taşınmasının artmasına ya da protein sentezi için DNA ve RNA transkripsiyonu ve translasyon süreçlerinin hızlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Protein Sentezi İçin İnsülin Gereklidir. İnsülinin tam yokluğunda protein sentezi neredeyse sıfıra iner. Bunun mekanizması da bilinmemektedir. Fakat, insülinin bazı amino asitlerin hücrelere taşınmasını hızlandırması protein sentezi için gerekli uyarı olabilir. Ayrıca, insülin hücrelerde glikoz kullanılabilirliğini arttırır, böylece enerji için amino asit kullanım ihtiyacı o nispette azalır.

Glukokortikoidler Doku Proteinlerinin Çoğunun Yıkımını Arttırır. Adrenal korteksten salgılanan glukokortikoidler çoğu dokuda protein miktarını azaltırken plazmada amino asit konsantrasyonunu arttırır. Karaciğer ve plazma proteinlerini de arttırır. Glukokortikoidlerin ekstrahepatik proteinlerin yıkım hızını arttırarak vücut sıvılarında kullanıma hazır amino asit miktarını arttırdığına inanılmaktadır. Bunun karaciğerde hepatik hücre proteinleri ve plazma proteinlerinin sentez miktarını arttırması beklenir.

Testosteron Dokularda Protein Birikimini Arttırır. Erkek cinsiyet hormonu testosteron, tüm vücut dokularında protein birikimini ve özellikle kaslarda kasılabilir protein birikimini (yüzde 30 ila 50 artış) arttırır. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir, fakat büyüme hormonunun etkisinden farklı bir yolla olduğu kesindir: Büyüme hormonu dokuların sınırsız büyümesine neden olurken testosteron kasların, ve daha az miktarda da diğer doku proteinlerinin sadece birkaç ay büyümesini sağlar. Kaslar ve diğer doku proteinleri üst sınıra ulaştıklarında testosteron uygulamasına devam edilse bile daha fazla protein birikimi olmaz.

Östrojen. Temel dişi cinsiyet hormonu östrojen de bir miktar protein birikimine yol açar; ancak, etkisi testosterona oranla nispeten daha önemsizdir.

Tiroksin. Tiroksin tüm hücrelerde metabolizma hızını arttırır ve sonuçta protein metabolizmasını dolaylı yoldan etkiler. Enerji için yeteri kadar karbonhidrat ve yağ yoksa tiroksin, proteinlerin hızlı yıkımına ve enerji için kullanımına neden olur. Aksine, uygun miktarlarda karbonhidrat ve yağ bulunuyorsa ve hücre dışı sıvılarda fazla amino asit varsa tiroksin, protein sentez hızını arttırabilir. Büyüyen hayvanlarda ve insanlarda, tiroksin eksikliği protein sentezi olmaması nedeniyle büyümenin büyük ölçüde durmasına neden olur. En önemlisi, tiroksinin protein metabolizması üzerine özgül etkisinin az olduğuna ve normal anabolik ve normal katabolik protein reaksiyon hızlarını arttırıcı genel etkisinin önemli olduğuna inanılır.

Kaynaklar

Altenberg GA: The engine of ABC proteins. News Physiol Sci 18:191, 2003.

Caldwell J: Pharmacogenetics and individual variation in the range of amino acid adequacy: the biological aspects. J Nutr 134 (6 Suppl):1600S, 2004.

Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. Annu Rev Physiol 66:361, 2004.

Deves R, Boyd CA: Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. Physiol Rev 78:487, 1998.

Fukagawa NK, Galbraith RA: Advancing age and other factors influencing the balance between amino acid requirements and toxicity. J Nutr 134 (6 Suppl):1569S, 2004.

Jans DA, Hubner S: Regulation of protein transport to the nucleus: central role of phosphorylation. Physiol Rev 76:651, 1996.

Kadowaki M, Kanazawa T: Amino acids as regulators of proteolysis. J Nutr 133(6 Suppl 1):2052S, 2003.

Kimball SR, Jefferson LS: Regulation of global and specific mRNA translation by oral administration of branchedchain amino acids. Biochem Biophys Res Commun 313:423, 2004.

Kuhn CM: Anabolic steroids. Recent Prog Horm Res 57:411, 2002.

Layman DK, Baum JI: Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. J Nutr 134:968S, 2004.

Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. Physiol Rev 83:183, 2003.

Meijer AJ: Amino acids as regulators and components of nonproteinogenic pathways. J Nutr 133(6 Suppl 1): 2057S, 2003.

Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al: Branched-chain amino acids as a protein-and energy-source in liver cirrhosis. Biochem Biophys Res Commun 313:405, 2004.

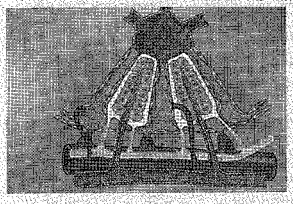
Pencharz PB, Ball RO:Amino acid needs for early growth and development. J Nutr 134 (6 Suppl):1566S, 2004.

Prod'homme M, Rieu I, Balage M, et al: Insulin and amino acids both strongly participate to the regulation of protein metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 7:71, 2004.

Tessari P: Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6:79, 2003.

van de Poll MC, Soeters PB, Deutz NE, et al: Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. Am J Clin Nutr 79:185, 2004.

Bir Organ Olarak Karaciğer



Karaciğer tek bir organ olmasına karşın birçok farklı işlev gerçekleştirir, üstelik bu işlevlerin birbiriyle bağlantısını da sağlar. Bu, özellikle karaciğer anormalliklerinde belirginleşir, çünkü işlevlerinin çoğu eşzamanlı olarak bozulur. Bu bölümün amacı, karaciğerin çeşitli görevlerini özetlemektir. Bunlar: (1) kanın filtrasyonu ve depolanması, (2) karbonhidratların, proteinlerin, yağların, hormonların ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi, (3) safranın oluşumu, (4) vitaminlerin ve demirin depolanması ve (5) pıhtılaşma faktörlerinin yapımıdır.

Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Karaciğer vücudun en büyük organıdır. Erişkinde yaklaşık olarak 1,5 kg kadardır ve bu da toplam vücut ağırlığının yüzde ikisini oluşturur. Karaciğerin işlevsel birimi birkaç milimetre uzunluğunda 0,8-2 mm çapında ve silindirik yapıda olan *karaciğer lobülüdür*. İnsan karaciğerinde 50.000-100.000 adet lobül bulunur.

Şekil 70-1'de kesiti görülen, karaciğer lobülleri, hepatik venlere, oradan da vena kavaya boşalan bir *santral ven* etrafındaki yapılardan oluşur. Lobül bir tekerleğin çubuklarına benzer şekilde santral venden etrafa doğru uzanan *hepatik hücresel plaklardan* yapılıdır (Şekil 70-1'de bunlardan ikisi görülmektedir). Her bir hepatik plak genellikle iki hücre kalınlığındadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük *safra kanalcıkları*, komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmeler içindeki *safra kanallarına* dökülür.

Bölmeler içindeki küçük *portal venüller*, portal venler yolu ile gastrointestinal kanaldan ayrılan venlerden kanlanırlar. Kan, bu venüllerden hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı *hepatik sinüsoidlere*, oradan da santral vene dökülür. Böylece, karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kana maruz kalırlar.

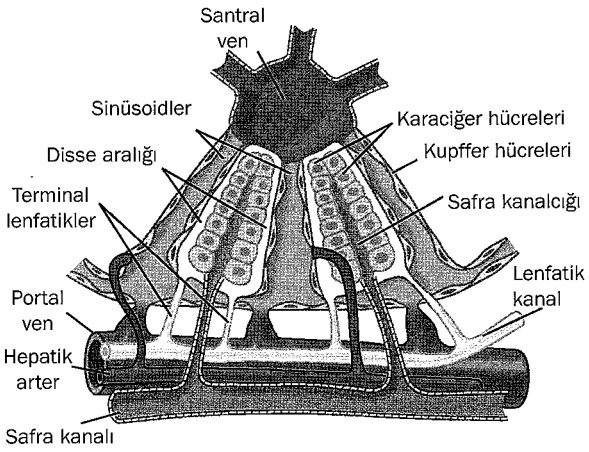
İnterlobüler septalarda *hepatik arteriyoller* de yer almaktadır. Bu arteriyoller komşu lobüller arasındaki septal dokuların arteryel kanını sağlarlar ve Şekil 70-1'de görüldüğü gibi, çoğu kez interlobüler septadan lobülün uzunluğunun üçte biri kadar bir uzaklıkta doğrudan hepatik sinüsoidlere boşaltırlar.

Hepatik hücrelere ek olarak, venöz sinüsoidler diğer iki tip hücre ile döşelidir: (1) tipik *endotel hücreleri* ve (2) büyük *Kupffer hücreleri* (retiküloendotelyal hücre de denir). Bir makrofaj tipi olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve öteki yabancı maddeleri fagosite ederler. Sinüsoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde hemen hemen 1 mikron çapında çok geniş porlar bulunur.

Bu tabakanın altında, *endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri* arasında çok dar bir doku aralığı vardır ve bu aralığa aynı zamanda *perisinüsoidal aralık* olarak da bilinen *Disse aralığı* adı verilir. İnterlobuler septalarda, milyonlarca Disse aralığı lenfatik damarlara bağlanır. Bu sayede, bu aralardaki sıvının fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır. Endotelin büyük porları nedeniyle plazmadaki maddeler serbestçe *Disse aralığına* geçebilir. Hatta plazma proteinlerinin büyük bölümleri de bu aralığa serbestçe difüze olabilir.

Karaciğerin Damar ve Lenf Sistemleri

Karaciğer damar sisteminin işlevi, portal venlerle ilgili olarak Bölüm 15'de tartışılmıştır ve şöyle özetlenebilir.



ŞEKİL 70-1

Bir karaciğer lobülünün temel yapısı. Hepatik hücresel plaklar, kan damarları, safra - toplayıcı sistem, Disse aralıkları ve interlobüler lenfatiklerden oluşan lenf sistemi görülmektedir. (Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ tarafından değiştirilerek): Circulatory Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975).

Karaciğere Kan Portal Ven ve Hepatik Arter Yoluyla Ulaşır

Karaciğerde Kan Akımı Yüksek, Vasküler Direnç Düşüktür. Karaciğere yaklaşık olarak dakikada 1050 ml kan portal ven yoluyla gelir ve sinusoidlere dökülür. Buna ek olarak dakikada 300 ml kan hepatik arter yoluyla gelir ve böylece toplam kan hacmi 1350 ml/dak'ya ulaşır. Bu miktar kalp debisinin yüzde 27'sini oluşturur.

Karaciğere giren portal vendeki basınç ortalama 9 mmHg iken, karaciğerden çıkarak vena kavaya giren hepatik vendeki basınç ortalama 0 mmHg'dır. Bu 9 mmHg'lık küçük basınç farkı, sinusoidlerdeki kan akımına direncin çok düşük olduğunu gösterir. Bu durum özellikle bu yoldaki kan akımının dakikada 1350 ml olduğu düşünüldüğünde çok önem kazanmaktadır.

Karaciğer Sirozu Kan Akımına Direnci Büyük Ölçüde Artırır. Karaciğerin parankim hücreleri tahrip olduğunda, bunların yerini fibrotik doku alır. Fibroz doku kan damarlarını daraltır ve portal vende kan akımını azaltır. Bu hastalık durumu *karaciğer sirozu* olarak bilinir. Sıklıkla alkolizme bağlıdır. Ancak, karbon tetraklorüre bağlı zehirlenmeler, enfeksiyöz hepatit gibi viral hastalıklar, safra kanallarının tıkanması ve safra kanallarının enfeksiyonları da siroza neden olabilir.

Portal sistem sıklıkla portal vende veya ana dallarında gelişen büyük pıhtılar ile tıkanabilir. *Portal sistem* aniden tıkandığında, barsak ve dalaktan portal sistem yoluyla sistemik dolaşıma dönen kan büyük ölçüde engellenir ve buna bağlı olarak barsak duvarındaki kapiller basınç normalin 15-20 mm Hg üzerine çıkar. Genellikle kapillerden ince barsak lümenine veya duvarına aşırı sıvı kaybı nedeniyle bu hastalar birkaç saat içinde kaybedilir.

Karaciğerin Kan Depo İşlevi

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için, kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilir. Hepatik venlerdeki ve hepatik sinuslardaki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volümü 450 mililitre yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadardır. Sağ atriyumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 0,5 ile 1 litre daha fazla kan çok az olarak hepatik venler ve sinüslerde depo edilir. Bu özellikle Bölüm 22'de tartışıldığı gibi, periferik konjesyonlu kalp yetmezliğinde meydana gelir. Böylece, aslında, karaciğer, kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise önemli bir kan deposu olarak görev yapabilen büyük, genişleyebilen bir venöz organdır.

Karaciğerin Lenf Akımı Çok Yüksektir

Hepatik sinüsoidlerin porları çok geçirgen olduğundan hem sıvı, hem de proteinler Disse aralıklarına kolayca geçebilirler, karaciğerden gelen lenf yaklaşık 6 gr/dl protein içerir ve bu da plazmadaki protein konsantrasyonundan biraz düşüktür. Ayrıca, karaciğer sinüsoid epitelinin aşırı permeabilitesi çok fazla miktarda lenf oluşumuna yol açar. Böylece dinlenme koşullarında, vücutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır.

Yüksek Hepatik Damar Basıncı Karaciğer ve Portal Kapillerlerden Karın Boşluğuna Sıvı Geçişine Yol Açabilir-Assit. Hepatik venlerdeki basınç sadece normalin 3-7 mm Hg üzerine çıktığı zaman, lenfe aşırı miktarda sıvı sızmaya başlar ve karaciğer kapsülünün dış yüzünden karın boşluğuna da sızma olur. Bu sıvı, yüzde 80-90 oranında plazma proteini içeren hemen hemen saf plazma sıvısıdır. Vena kavanın basıncı 10-15 mm Hg olduğunda, hepatik lenf akımı normalin 20 katı kadar artar ve karaciğerin yüzeyinden sızan sıvı o derece artar ki bu durum karın boşluğunda büyük miktarda serbest sıvı oluşmasına neden olur. Bu durum *assit* olarak adlandırılır. Portal akımın karaciğerde engellenmesi gastrointestinal kanalın portal vasküler sistemindeki kapiller basıncı yükselterek barsak çeperinde ödem yaratır ve barsağın seroza tabakasından abdominal boşluğa sıvı transüdasyonu olur. Bu da assite neden olabilir.

Karaciğer Kütlesinin Düzenlenmesi-Yenilenmesi

Hasarlı olan bölge viral enfeksiyon ya da inflamasyon ile karşılaşmadığı sürece, kısmi hepatektomi veya akut karaciğer hasarından sonra anlamlı hepatik doku kaybı olduğunda, karaciğer kendi kendini olağanüstü bir şekilde yenileme yeteneğine sahiptir. Karaciğerin yüzde yetmişinin çıkarıldığı kısmi hepatektomi, kalan lobların büyüyerek karaciğerin orijinal boyutuna gelmesine neden olur. Bu yeniden oluşum olağanüstü bir şekilde hızlıdır ve sıçanlarda 5-7 gün arasında gerçekleşir. Karaciğerin yeniden oluşumu sırasında, hepatositlerin bir veya iki kez bölündüğü tahmin edilmektedir ve karaciğer

özgün boyutuna ulaştığında hepatositler eski sakin durumlarına dönerler.

Karaciğerin bu hızlı yeniden oluşumunun kontrolü henüz tam anlaşılmamıştır, fakat *hepatosit büyüme faktörü (HBF)* karaciğer hücresinin bölünmesine ve büyümesine yol açan önemli bir faktör olarak görülmektedir. HBF hepatositler tarafından değil, karaciğer ve diğer dokulardaki mezenkimal hücreler tarafından üretilir. Kısmi hepatektomiden sonra HBF'nin kan seviyeleri 20 kattan daha fazla yükselir, fakat mitojenik cevaplar bu operasyonlardan sonra genellikle sadece karaciğerde vardır, HBF'nin sadece etkilenmiş organda aktif hale gelebileceği ileri sürülmektedir. Diğer büyüme faktörleri, özelikle epidermal büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör ve *interlökin*-6 gibi sitokinler, karaciğer hücrelerinin yenilenmesini uyarmada yer alabilir.

Karaciğer normal boyutuna döndükten sonra hepatik hücre bölünmesi sona erer. Karaciğer hücre çoğalmasında hepatik hücreler tarafından salgılanan bir sitokin olan *transforme edici büyüme faktörünün* güçlü bir baskılayıcı olmasına rağmen, henüz karaciğer yenilenmesindeki faktörler tam olarak anlaşılmamaktadır.

Fizyolojik deneyler, karaciğer büyümesinin vücut büyüklüğü ile ilgili bilinmeyen bazı sinyallerle hassas şekilde düzenlendiğini, bu şekilde en uygun metabolik işlev için uygun olan karaciğer-vücut ağırlık oranının korunduğunu göstermektedir. Fibrozis, inflamasyon ya da viral enfeksiyonlarla ilişkili karaciğer hastalıklarında ise karaciğerin yeniden oluşum süreci ciddi bir şekilde hasar görür ve karaciğer işlevi bozulur.

Karaciğerin Makrofaj Sistemi-Karaciğerin Kan Temizleme İşlevi

Barsak kapillerlerinden akan kan barsaklardan birçok bakteriyi de beraberinde götürür. Gerçekten de, karaciğere girmeden önce portal venlerdeki kan örneğinden kültür yapıldığı zaman hemen hemen daima kolon basili ürer. Oysa sistemik dolaşımdaki kanda kolon basili üremesi son derece nadirdir.

Hepatik venöz sinüslerde yer alan, büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücrelerinin hızlandırılmış özgül video filmleri, bu hücrelerin sinüsler içinden geçen kanı son derece etkili bir şekilde temizleyebildiklerini göstermiştir. Bu bakteri Kupffer hücresine temas ettiği zaman, bakteriler 0,01 saniyeden daha az sürede Kupffer hücrelerinin duvarından içeriye girerek sindirilinceye kadar orada tutulur. Barsaklardan portal kana girerek karaciğer içinden geçip sistemik dolaşıma ulaşmayı başaran bakterilerin sayısı muhtemelen yüzde birden fazla değildir.

Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğer hücreleri çok yüksek bir metabolizma hızına sahip kimyasal aktif bir havuz oluştururlar. Burada çeşitli metabolik sistemler, substrat ve enerjilerini paylaşırlar. Vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok madde sentez edilir, işlenir ve diğer birçok metabolik işlev yürütülür. Bütün bu nedenlerle, karaciğerdeki metabolik reaksiyonlara biyokimya bilim dalının büyük bölümü ayrılmıştır. Ancak, burada vücutta fizyolojik faaliyetleri anlama yönünden özel önemi olan metabolik işlevler özetlenecektir.

Karbonhidrat Metabolizması

Bölüm 67'de özetlendiği gibi, karbonhidrat metabolizmasında karaciğer şu işlevleri yürütür:

1. Büyük miktarlarda glikojen depolama
2. Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme
3. Glikoneojenez
4. Karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması.

Karaciğer özellikle kanda normal glikoz konsantrasyonunun devamı bakımından önemlidir. Örneğin, glikojenin depo edilmesiyle karaciğer glikozun fazlasını kandan alıp depo eder ve glikoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir. Buna karaciğerin *glikoz tamponlama işlevi* adı verilir. Büyük miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten hemen sonra, karaciğeri çalışmayan kişide kan şekeri konsantrasyonu normal olana göre üç kat artış gösterebilir.

Glikoneojenez de, kanda glikozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Glikoz konsantrasyonu normalin altına düşmeye başladığı zaman önemli miktarda glikoneojenez gerçekleşir. Bu durumda büyük miktarda amino asidin glikoza çevrilmesi de kandaki glikoz konsantrasyonunun normale döndürülmesine katkıda bulunur.

Yağ Metabolizması

Yağ metabozilması vücuttaki bütün hücrelerde yürütülmesine rağmen, bu metabolizmanın bazı işlemleri başlıca karaciğerde yapılmaktadır. Bölüm 68'de anlatılan karaciğerin yağ metabolizmasındaki özgül işlevleri şöyle özetlenebilir:

1. Diğer vücut işlevleri için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu
2. Büyük miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi
3. Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi

Enerji elde etmek üzere nötral yağlar ilk olarak gliserol ve yağ asitlerine ayrılır. Daha sonra yağ asitleri *beta oksidasyonla* iki karbonlu asetil köklerine ayrılır. Bunlar da *asetilkoenzim A* (asetil CoA)'yı oluştururlar. Asetil koenzim A, sitrik asit döngüsüne girerek okside olur ve büyük miktarda enerji sağlar. Beta oksidasyon vücuttaki bütün hücrelerde yapılırsa da karaciğer hücrelerinde bu olay özellikle hızlıdır. Karaciğer oluşan asetil-CoA'nın hepsini kullanamaz; bunun yerine, iki molekül asetil CoA'nın birleşmesiyle oluşan *asetoasetik asit* çok kolay erir bir asittir ve karaciğer hücrelerinden hücredışı sıvılara geçip, bütün vücuda taşınarak dokular tarafından absorbe edilir. Dokular da asetoasetik asidi tekrar asetil-CoA'ya çevirerek normal yoldan okside ederler. Bu nedenlerle, karaciğer yağ metabolizmasından büyük ölçüde sorumludur.

Karaciğerde sentezi yapılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Geri kalanı lipoprotenler içinde kanla vücudun tüm doku hücrelerine taşınırlar. Fosfolipitler de karaciğerde aynı şekilde sentez edilerek başlıca lipoproteinler içinde taşınırlar. Kolesterol ve fosfolipitler hücrelerde zarların, hücreiçi yapıların oluşumunda ve hücre işlevleri için önemli olan kimyasal maddelerin yapımında kullanılırlar.

Vücutta karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerde sen-

tezi yapıldıktan sonra yağ, lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınarak depo edilir.

Protein Metabolizması

Vücut, karaciğerin protein metabolizmasına katkısı olmaksızın, ancak birkaç gün ölmeden dayanabilir. Bölüm 69'da özetlendiği gibi, karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir.

1. Amino asitlerin deaminasyonu
2. Üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması
3. Plazma proteinlerinin oluşumu
4. Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri.

Amino asitlerin, enerji için kullanılmadan ya da karbonhidrat veya yağlara çevrilmeden önce deaminasyonu gerekir. Vücutta öteki dokularda, özellikle böbreklerde az miktarda deaminasyon olursa da, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerdekine kıyasla çok önemsizdir.

Karaciğer, üre oluşumuyla vücut sıvılarından amonyağı uzaklaştırır. Deaminasyon işlemlerinin ürünü olan büyük miktardaki amonyağa, barsaklarda bakterilerle sürekli olarak yapılıp kana absorbe edilen amonyak da katılır. Bu nedenle karaciğerin üre yapımı ile ilgili işlevi kaybolduğunda, plazma amonyak konsantrasyonu hızla yükselir ve *hepatik koma* ile ölüm görülür. Gerçekten de, karaciğer kan akımı çok azaldığı zaman bile -seyrek olarak, portal venle vana kava arasındaki şantlarda görülür- çok miktarda amonyak kanda birikerek toksik bir durum yaratır.

Gama globülinlerin bir bölümü dışında hemen bütün plazma proteinleri, karaciğer hücrelerinde yapılırlar. Bu, plazma proteinlerinin yüzde 90'ıdır. Geri kalan gama globülinler antikorlardır ve başlıca lenfatik dokulardaki plazma hücrelerinde yapılırlar. Karaciğerde plazma proteinlerinin yapım hızı günde en çok 15-50 gram'dır. Bu nedenle, vücutta plazma proteinlerin yarısı kaybolsa bile, bu 1 ya da 2 hafta içinde yerine konulabilir.

Plazma proteinlerinin azalması karaciğer hücrelerinde mitozu hızlandırarak karaciğerin büyümesine yol açar. Bu sırada kanda plazma proteinlerinin konsantrasyonu normale ulaşıncaya kadar proteinler hızla karaciğerden kana verilir. Kronik karaciğer hastalığında (örneğin siroz), albümin gibi plazma proteinleri daha düşük seviyelere düşebilir, Bölüm 29'da açıklandığı gibi genel ödem ve su toplanmasına yol açar.

Karaciğerin en önemli işlevlerinden biri de, bazı amino asitlerin sentezini yapması ve amino asitlerinden önemli kimyasal bileşikleri oluşturmasıdır. Örneğin, esansiyel olmayan amino asitlerin hepsi karaciğerde sentez edilebilir. Bu amaçla ilk olarak, yapılacak amino asitle aynı bileşimde keto asit (keto oksijen dışında) sentez edilir. Daha sonra amino kökü, uygun amino asitlerden birçok *transaminasyon* aşamalarından sonra transfer edilerek keto oksijen grubunun yerine yerleştirilir.

Karaciğerin Diğer Metabolik İşlevleri

Vitaminlerin Depo Edilmesi. Karaciğerin vitaminleri depo etme özelliği vardır. Hastaları tedavi etmede karaciğerin iyi bir vitamin kaynağı olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Karaciğerde en fazla depo edilen A vitaminidir. Ancak, normal olarak büyük miktarlarda D vitamini ve B_{12} vitamini de depo edilir. A vitamini eksikliğini on ay gibi uzun bir süre önlemeye yetecek kadar A vitamini depo edilebilir. D vitamini eksikliğini üç-dört ay önleyecek kadar, B_{12} vitamini ise en az bir yıl ya da daha uzun süre eksikliği önleyecek kadar depo edilebilir.

Karaciğerin Demiri Ferritin Şeklinde Depolaması. Vücutta, kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin en büyük bölümü normalde karaciğerde *ferritin* şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demirle az ya da çok miktarlarda birleşebilen bir protein olan *apoferritin* bol miktarlarda bulunur. Böylece, vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere hepatik hücrelerde saklanır. Dolaşımdaki vücut sıvılarında demir düşük bir düzeye indiğinde ferritin demiri serbestletir. Böylece, karaciğerdeki apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yaptığı gibi, *kan demirinin tamponu* işlevini de yürütür. Karaciğerin demir metabolizması ve eritrosit oluşumu ile ilgili işlevleri Bölüm 32'de ele alınmıştır.

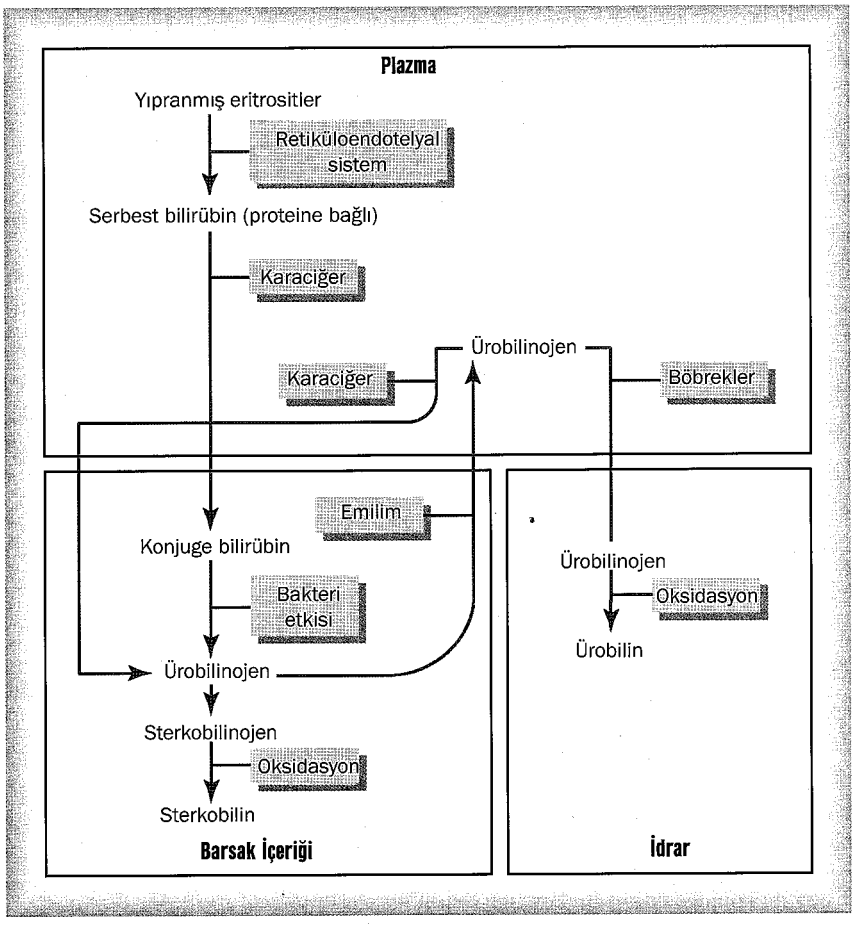
Kan Pıhtılaşması ile Karaciğerin İlişkisi. Karaciğerde yapılan ve pıhtılaşma işleminde kullanılan maddeler *fibrinojen, protrombin, akselerator globülin, Faktör VII* ve birçok diğer önemli koagülasyon faktörleridir. Karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X'un oluşumundaki metabolik olaylar K vitaminini gerektirir. K vitamini yokluğunda bu maddelerin konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma hemen hemen tamamen ortadan kalkar.

İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğer Tarafından Uzaklaştırılması. Karaciğerdeki aktif kimyasal ortamın sulfonamid, penisilin, ampisilin ve eritromisin gibi çeşitli ilaçları zehirsizleştirerek safra ile vücuttan uzaklaştırdığı iyi bilinmektedir. Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir ya da atılır. Böylece karaciğer harabiyetinde, çok defa bu hormonlardan birinin ya da birçoğunun vücut sıvılarında birikmesi, hormonal sistemin aşırı faaliyetine yol açar.

Son olarak, vücuttan atılan kalsiyum da önce karaciğerden safraya salgılanır, daha sonra barsağa geçerek dışkıyla uzaklaştırılır.

Safra Bilirübin Düzeyi Ölçümünün Klinik Tanı Aracı Olarak Kullanımı

Karaciğerde safra oluşumu ve safra tuzlarının barsak kanalındaki sindirim ve emilim işlemlerindeki işlevi Bölüm 64 ve 65'de tartışılmıştır. Ayrıca başka birçok madde de safraya salgılanarak dışkıyla atılır. Bu maddelerden biri de sarı yeşil renkli bir pigment olan bilirübindir. Bölüm 32'de işaret edildiği gibi, bilirübin hemoglobin yıkımındaki son ürünlerin başında gelir, ancak bundan daha önemlisi klinikçiler için *hem hemolitik kan hastalıklarının hem de çeşitli karaciğer hastalıkları yönün-*



ŞEKİL 70-2

Bilirübinin oluşumu ve atılması.

den son derece değerli bir tanı ölçütüdür. Bunu Şekil 70-2'ye göre şöyle açıklayabiliriz.

Kısaca, eritrositlerin frajilitesi yaşamları sonunda (ortalama 120 gün) dolaşım sisteminde kalmalarını engelleyecek derecede arttığında, eritrositlerin hücre zarları yırtılır ve serbestlenen hemoglobin bütün vücutta bulunan doku makrofajları (retiküloendotelyal sistem de denir) tarafından fagosite edilir. Hemoglobin ilk önce *globin* ve *heme* ayrılır. Daha sonra hem halkası açılır ve (1) transferrin ile kanda taşınan serbest demir ve (2) bilirübin oluşumuna yol açan dört pirol çekirdeğinden yapılı düz bir zincir ortaya çıkar. Oluşan ilk madde *biliverdindir*, ancak bu hızla *serbest bilirübine* indirgenerek yavaş yavaş makrofajlardan plazmaya salıverilir. Serbest bilirübin, derhal plazma albuminine kuvvetle bağlanır ve bu şekilde kanda ve interstisyel sıvılarda taşınır. Plazma proteinine bağlı olmasına rağmen daha sonra tartışılacak olan bu bilirübine "konjuge bilirübin"den ayırmak amacıyla "serbest bilirübin" denir.

Birkaç saat içinde serbest bilirübin karaciğer hücre zarı yoluyla emilir. Hepatik hücrelerin içinden geçerken, plazma albumininden serbestlenir ve hemen konjuge olduktan sonra yaklaşık yüzde 80'i glükuronik asitle birleşerek *bilirübin glükuronat*, yaklaşık yüzde 10'u sülfatla birleşerek *bilirübin sülfat* oluşturur. Geri kalan yüzde 10'u çeşitli maddelerle birleşir. Bilirübin bu şekilde hepatositlerden aktif transportla safra kanalcıklarına ve sonra da barsaklara salgılanır.

Ürobilinojenin Oluşumu ve Akibeti. Barsaklara geçen "konjuge" bilirübinin yarısı bakteriler tarafından suda kolay eriyen *ürobilinojene* çevrilir. Ürobilinojenin bir kısmı barsak mukozasından kana emilir. Bunun büyük bir kısmı karaciğerden tekrar barsağa atılır; ancak yaklaşık yüzde 5'i böbreklerden idrara geçer. Hava ile temas eden idrarda, ürobilinojen *ürobiline* oksitlenir. Dışkıda da oksitlenerek *sterkobiline* çevrilir. Bilirübin ve öteki bilirübin ürünleri arasındaki ilişkiler Şekil 70-2'de görülmektedir.

İkter (Sarılık)- Hücredışı Sıvıda Bilirübin Fazlalığı

"İkter" vücut dokularının, derinin olduğu kadar derin dokuların da sararması anlamına gelir. Genellikle ikterin nedeni hücredışı sıvılarda fazla miktarda serbest ya da konjuge bilirübin bulunmasıdır. Hemen tamamen serbest şekilde olan bilirübinin normal plazma konsantrasyonu ortalama 0,5 mg/dl'dir. Bazı anormal koşullarda 40 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Konsantrasyon nor-

malin üç katına yani 1,5 mg/dl'ye çıktığı zaman deri sararmaya başlar.

Sarılığın en sık rastlanan nedenleri (1) eritrosit yıkımının artmasıyla birilübinin hızla kana geçmesi ve (2) safra kanallarının tıkanması veya karaciğer hücrelerinin haraplanmasıyla normal miktardaki bilirübinin bile gastrointestinal sisteme atılamamasıdır. Bu iki tipe sırasıyla *hemolitik ikter* ve *tıkanma (obstrüktif) ikteri* denir. İkisini aşağıdaki nitelikleriyle ayırmak mümkündür.

Hemolitik İkter Eritrositlerin Hemolizine Bağlıdır. Hemolitik ikterde, karaciğerin itrah işlevi bozulmamıştır, ancak eritrositler o kadar hızlı haraplanır ki karaciğer hücreleri bilirübini aynı hızla atamazlar. Böylece plazmada serbest bilirübin düzeyi normalin çok üstüne çıkar. Aynı şekilde barsaklarda *ürobilinojen* oluşumu da çok hızlanır ve bunun çoğu da kana absorbe edilerek idrarla çıkarılır.

Tıkanma İkteri Safra Kanallarının Tıkanması veya Karaciğer Hastalığına Bağlıdır. Safra kanallarının tıkanması (sıklıkla safra taşı veya kanserin ortak safra kanalını tıkaması ile oluşur) ya da karaciğer hücrelerinin harabiyeti ile oluşabilen (*hepatitlerde* oluşur) tıkanma sarılığında bilirübin oluşumu normaldir. Ancak oluşan bilirübin kandan barsaklara geçemez. Serbest bilirübin genellikle karaciğer hücrelerine geçerek normalde olduğu gibi konjuge edilir. Bu konjuge bilirübin, ya konjesyonlu safra kanalcıklarının yırtılmasıyla kana geçerek ya da doğrudan lenfe geçen safra ile karaciğerden ayrılır. Böylece *plazmada bulunan bilirübinin çoğu serbest tipten ziyade konjuge tiptedir.*

Hemolitik İkterle Tıkanma İkteri Arasında Ayırıcı Tanı. Plazmada serbest ve konjuge bilirübin arasındaki farkı belirlemek için kimyasal labaratuvar testleri kullanılır. Hemolitik ikterde, hemen hemen tüm bilirübin "serbest" şekildedir. Tıkanma ikterinde ise, bilirübin başlıca "konjuge" biçimdedir. Bu iki bilirübin arasındaki farkı tespit etmek için *Van den Bergh reaksiyonu* adı verilen bir test kullanılabilir.

Safra akımının tam tıkanmasında safra barsaklara hiç akmadığından, bakteriler tarafından ürobilinojene çevrilmez. Böylece ürobilinojen kana geriemilmediği gibi böbreklerle idrara da atılamaz. Sonuçta, *tam* tıkanma sarılığında idrarda ürobilinojen testleri tamamen negatiftir. Dışkı, sterkobilin ve öteki safra pigmentleri içermediğinden kireç gibi beyazdır.

Serbest ve konjuge bilirübin arasında başka büyük bir fark da, böbreklerin yüksek erirlik gösteren konjuge bilirübini az miktarda atması, fakat albumine bağlı "serbest" bilirübini atamamasıdır. Bu nedenle, ciddi tıkanma ikterinde idrarda önemli miktarda konjuge bilirübin görülebilir. Bu da, basitçe idrar çalkalandığı zaman koyu sarı renkli bir köpükle kendini belli eder. Böylece, karaciğer tarafından bilirübin atılmasının fizyolojisini anlayarak ve birkaç basit test uygulayarak sıklıkla hemolitik ve karaciğer hastalıklarının çeşitli tiplerini ayırt edebilmek mümkün olduğu gibi bu hastalıkların şiddeti de belirlenebilir.

Kaynaklar

Alison MR;Vig P, Russo F, et al: Hepatic stem cells; from inside and outside the liver? Cell Prolif 37:1,2004.

Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 346: 1221,2002.

Ankoma- Sey V: Hepatic regeneration- revisiting the myth of prometheus, News Physiol Sci 14:149,1999.

Barthel A,Schmoll D: novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab 285: E685,2003.

Bauer M: Heme oxygenase in liver transplantation: heme catabolism and metabolites in the search of function, Hepatology 38: 286, 2003.

Black D, Lyman S, Heider TR, Behrns KE: Molecular and cellular features of hepatic regeneration. J Surg Res 117: 306,2004.

Bonder CS, Kubes P: The future of GL and liver research: editorial perspectives. II. Modulating leukocyte recruitment to splanchnic organs to reduce inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284; G729, 2003.

Crispe IN: Hepatic T cells and liver tolerance, Nat Rev Immunol 3: 51,2003.

Diehl AM: Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. IV. Nonalcholic fatty liver disease abnormaities in macrophage function and cytokines,Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 282: G1, 2002.

Gines P, Cardenas A , Arroyo V, Rodes J: Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 350 ;1646,2004.

Gines P, Guevara M, arroyo V, Rodes J: Hepatorenal syndrome, Lancet 362: 1819,2003.

Iredale JP: Cirrhosis: New research provides abasis for rational and targeted treatments. BMJ 327: 143,2003.

Koniaris LG,mcKillop IH,schwartz SI,Zimmers TA : Liver regeneration, J Am Coll Surg 197:634,2003.

Li MK, Crawford JM: The pathology of cholestasis.Semin Liver Dis 24:21,2004.

Portincasa P, Moschetta A, Mazzone A, et al: Water handling and aquaporins in bile formation: recent advances and research trends. J Hepatol 39:864,2003.

Ramadori G, Saile B : Mesenchymal cells in the liver-one cell type or two? Liver 22:283,2002.

Reichen J: The role of the sinusoidal endothelium in liver function. News Physiol Sci 14:117,1999.

Sands JM: Mammalian urea transporters. Annu Rev Physiol 65.543,2003.

Schoemaker MH, Moshage H: Defying death: the hepatocyte's survival kit. Clin Sci (Lond) 107:13,2004.

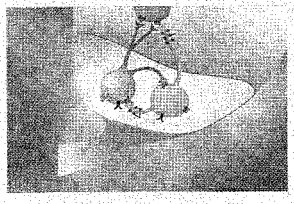
Schrier RW,Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA: Pathogenesis and management of sodium and water retention in cadrdiac failure and cirrhosis. Semin Nephrol 21:157,2001.

Su GL: Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283: G256,2002.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83: 633, 2003.

Wolkoff AW, Cohen DE: Bile acid regulation of hepatic physiology. I. hepatocyte transport of bile acids. Am J Physiol Gastrointest liver Physiol 284: G175,2003.

Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller



Sabit Koşullarda Enerji Alımı ve Tüketimi Dengelidir

Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin alımı, vücudun çeşitli işlevlerini yerine getirmek için kullanılan veya daha sonra kullanılmak üzere depolanan enerjiyi sağlar. Vücut ağırlığı ve içeriğinin uzun süre sabit kalabilmesi için, kişinin enerji alımı ile tüketimi dengeli olmalıdır. Kişi aşırı beslenir ve enerji alımı sürekli olarak enerji tüketiminden fazla olursa, enerjinin fazlası yağ olarak depolanır ve vücut ağırlığı artar. Buna karşılık, enerji alımı kişinin metabolik gereksinimlerini karşılayacak düzeyden az ise, vücut kütlesi azalır ve açlık gelişir. Değişik besinler farklı oranlarda protein, karbonhidrat, yağ, mineral ve vitaminler içerdikleri için vücudun metabolik sistemlerinin tüm bölümlerine gerekli maddeleri sağlamak üzere besinler arasında uygun bir denge gözetilmelidir. Bu bölüm, vücudun metabolik gereksinimlerine göre beslenmeyi düzenleyen mekanizmaları ve besin çeşitleri arasındaki denge sorunlarını tartışmaktadır.

Diyet Dengeleri

Besinlerdeki Enerji

Bir gram karbonhidrat, karbon dioksit ve suya okside edilirken açığa çıkan enerji 4,1 Kalori (1 Kalori=l kilokalori), bir gram yağdan açığa çıkan 9,3 Kaloridir. Orta düzeyde protein içeren bir diyetin metabolizması sırasında, bir gram protein karbon dioksit, su ve üreye okside edilirken, açığa çıkan enerji 4,35 Kaloridir. Bununla birlikte, bu maddelerin gastrointestinal kanaldan emilim oranları değişmektedir. Karbonhidratların yaklaşık yüzde 98'i, yağın yüzde 95'i, proteinin yüzde 92'si emilir. Bu nedenle, üç besin maddesinin her bir gramında *fizyolojik olarak kullanılabilen enerji* şöyledir:

	Kalori
Karbonhidrat	4
Yağ	9
Protein	4

Amerikalılar enerjilerinin ortalama olarak yaklaşık yüzde 15'ini proteinlerden, yüzde 40'ını yağlardan, yüzde 45'ini karbonhidratlardan alırlar. Dünyanın batı dışında birçok bölgesinde karbonhidratlardan alınan enerji, protein ve yağlardan alınandan daha fazladır. Gerçekten de etin az olduğu dünyanın bazı bölgelerinde, yağ ve proteinlerden alınan enerjinin yüzde 15-20'yi geçmediği bildirilmiştir.

Tablo 71-1'de yağ ve protein oranı yüksek olan et ürünleri ve karbonhidrat içeriği fazla olan sebze ve tahıl gibi bazı besinlerin bileşimi görülmektedir. Diyetteki yağ genellikle yüzde 100 olarak bulunduğu için aldatıcıdır; halbuki proteinler ve karbonhidratlar sulu ortamda kalmış olduklarından bunların herbiri normal olarak besinlerdeki ağırlıklarının yüzde 25'inden daha az bir oranda bulunurlar. Bu nedenle, tereyağı ile pişmiş bir porsiyon patatesin verdiği enerji, bazen tek başına patatesin sağlayacağı enerjiye eşdeğerdir.

TABLO 71-1

Çeşitli Besinlerin Protein, Yağ ve Karbonhidrat İçerikleri

Besin	% Protein	% Yağ	% Karbonhidrat	100 gr için yanma değeri (Kalori)
Elma	0,3	0,4	14,9	64
Kuşkonmaz	2,2	0,2	3,9	26
Domuz pastırma	6,2	76,0	0,7	712
Izgara	25,0	55,0	1,0	599
Sığır eti (orta yağlı)	17,5	22,0	1,0	268
Pancar (taze)	1,6	0,1	9,6	46
Ekmek (beyaz)	9,0	3,6	49,8	268
Tereyağı	0,6	81,0	0,4	733
Lahana	1,4	0,2	5,3	29
Havuç	1,2	0,3	9,3	45
Yerfıstığı	19,6	47,2	26,4	609
Peynir, çedar	23,9	32,3	1,7	393
Tavuk	21,6	2,7	1,0	111
Çikolata	5,5	52,9	18,0	570
Mısır	10,0	4,3	73,4	372
Mezgit Balığı	17,2	0,3	0,5	72
Kuzu budu (orta yağlı)	18,0	17,5	1,0	230
Süt (taze, tam yağlı)	3,5	3,9	4,9	69
Pekmez	0,0	0,0	60,0	240
Kuru yulaf (pişmemiş)	14,2	7,4	68,2	396
Portakal	0,9	0,2	11,2	50
Fıstık	26,9	44,2	23,6	600
Bezelye (taze)	6,7	0,4	17,7	101
Domuz jambonu	15,2	31,0	1,0	340
Patates	2,0	0,1	19,1	85
Ispanak	2,3	0,3	3,2	25
Çilek	0,8	0,6	8,1	41
Domates	1,0	0,3	4,0	23
Ton balığı (konserve)	24,2	10,8	0,5	194
Ceviz	15,0	64,4	15,6	702

Ortalama Günlük Protein Gereksinimi 30-50 Gramdır. Günde 20-30 gram vücut proteini yıkılır ve vücudun diğer kimyasal maddelerinin yapımı için kullanılır. Böylece bütün hücreler, parçalanmış olanların yerini alacak yeni proteinleri oluşturmalı ve bunun için gerekli olan protein diyetle sağlanmalıdır. *Günde ortalama olarak 30-55 gramın* üstünde protein alan orta yapılı bir insan, normal protein depolarını koruyabilir.

Bazı proteinler bazı esansiyel amino asitleri yeterli miktarda içermezler ve bu nedenle yıkılan proteinlerin yerine konulması için kullanılamazlar. Böyle proteinlere *kısmi proteinler* denir ve diyette fazla miktarda bulundukları zaman günlük protein gereksinimi normalden daha fazla olur. Genellikle hayvansal proteinler, bitki ve tahıl kaynaklı proteinlere göre tam olmaya çok daha yakındır. Örneğin mısır proteininde esansiyel amino asitlerden triptofan hemen hemen hiç bulunmaz. Bu nedenle, başlıca protein kaynağı olarak mısırla beslenen fakir ülke insanlarında büyümenin durması, letarji, zihinsel aktivitede zayıflama ve plazma protein yoğunluğunun düşüklüğüne bağlı ödeme yol açan *kwashiorkor* adı verilen bir protein eksikliği sendromu ortaya çıkar.

"Protein Koruyucuları" Olarak Karbonhidrat ve Yağlar. Diyet bol miktarda karbonhidrat ve yağları içerdiğinde vücudun hemen hemen tüm enerjisi bu iki maddeden ve çok az bir kısmı proteinlerden sağlanır. Bu nedenle, karbonhidrat ve yağlara *protein koruyucuları* denir. Diğer taraftan açlıkta, karbonhidrat ve yağlar tüketildikten sonra, enerji için hızla vücudun protein depoları tüketilir. Bazen tüketim hızı 30-50 gramlık normal tüketim hızını aşarak yüzlerce grama ulaşır.

Protein, Karbonhidrat ve Yağların Metabolik Kullanımlarını Belirlemede Kullanılan Yöntemler

Protein Metabolizmasını Değerlendirmek İçin Azot Atımı Kullanılabilir. Protein yaklaşık olarak yüzde 16 azot içerir. Protein metabolizması sırasında bu azotun yaklaşık yüzde 90'ı idrarla üre, ürik asit, kreatinin ve daha az önemli diğer azot ürünleri şeklinde çıkarılır. Geri kalan yüzde 10 kadarı dışkıyla atılır. Bu nedenle, vücuttaki protein yıkım hızını tahmin etmek için idrarla çıkarılan azot miktarına dışkıyla atılan azot miktarı olan yüzde 10 eklendikten sonra bulunan değer 6,25 ile çarparak günlük protein metabolizmasının toplam miktarını gram cinsinden belirlemek mümkündür. Buna göre, günde idrarla 8 gram azot atılması, yaklaşık olarak 55 gram protein yıkımı demektir. Günlük protein alımı, günlük protein yıkımından daha az olursa kişinin *negatif azot dengesine* sahip olduğu söylenir ki, bu o kişinin vücut protein depolarının her gün azalacağını gösterir.

"Solunum Bölümü" CO_2 yapımının O_2 Tüketimine Oranıdır Yağ ve Karbonhidratların Tüketimini Belirlemek İçin Kullanılabilir. Karbonhidratlar oksijenle metabolize edildiği zaman tüketilen her oksijen molekulüne karşılık bir karbon dioksit molekülü oluşur. Oluşan karbon dioksidin kullanılan oksijene oranına *solunum bölümü* denilir. Buna göre, karbonhidratlar için solunum bölümü 1,0'dir.

Vücut hücrelerinde yağlar okside olduğu zaman, tüketilen her 100 oksijen molekülüne karşılık ortalama 70 karbon dioksit molekülü oluşur. Yağ metabolizması için solunum bölümü ortalama 0,70'dir. Aynı şekilde hücreler proteinleri okside ettikleri zaman, ortalama solunum bölümü 0,80'dir. Protein ve yağlar için solunum bölümünün karbonhidratlara göre daha düşük olmasının nedeni, metabolize edilen oksijenin büyük bir kısmının bu besinlerin moleküllerinde bulunan fazla hidrojen atomları ile birleşmesi ve kullanılan oksijene göre daha az karbon dioksit oluşmasıdır.

Şimdi, vücutta çesitli besinlerin göreceli kullanımlarını saptamada solunum bölümünün nasıl kullanıldığını görelim. İlk olarak Bölüm 39'dan anımsanacağı gibi, akciğerlerde oluşan karbon dioksidin alınan oksijene oranına *solunum değişim oranı* denir. Bir saat veya daha uzun sürede ölçülen solunum değişim oranı, vücuttaki metabolik reaksiyonların ortalama solunum bölümüne eşittir. Eğer bir kişinin solunum bölümü 1,0 ise, o kişi hemen hemen tümüyle karbonhidratları metabolize ediyor demektir. Çünkü, yağ ve protein metabolizması için solunum bölümleri 1,0'den oldukça azdır. Aynı şekilde solunum bolümü yaklaşık 0,70 olduğu zaman vücut karbonhidrat ve proteinleri hemen hemen tümüyle metabolizma dışında bırakarak, yağı metabolize etmektedir. Sonuç olarak, normalde küçük miktardaki protein metabolizmasını görmezlikten gelirsek 0,7 ile 1,0 arasindaki solunum bölümü yağ ve karbonhidrat metabolizmasının tahmini oranlarını gösterir. Daha kesin olması için, önce çıkarılan azot miktarı ölçülerek protein kullanımı belirlenebilir ve daha sonra uygun bir matematiksel işlemle üç besin maddesinin kullanımı tam olarak hesaplanabilir.

Solunum bölümünün incelenmesiyle elde edilmiş önemli bazı bulgular şunlardır:

1. Yemekten hemen sonra, metabolize edilen besinin yaklaşık olarak tümü karbonhidratlardan ibarettir ve bu sırada solunum bölümü 1,0'e yaklaşır.
2. Yemekten yaklaşık 8-10 saat sonra, vücut karbonhidrat depolarının büyük bölümünü kullanmış olduğundan, solunum bölümü yağ metabolizmasının değeri, 0,70'e, yaklaşır.
3. Karbonhidrat kullanımında insülin gerekli olduğu için tedavi edilmemiş diyabetes mellitusta, vücut hücreleri bütün koşullarda çok az karbonhidrat tüketir. Bu nedenle, ciddi diyabet vakalarında, solunum bölümü her zaman yağın metabolizmasındaki 0,70 değerine yakın kalır.

Beslenme ve Enerji Depolamanın Düzenlenmesi

Vücudun toplam kütlesinin ve içeriğinin uzun süre dengeli bir sekilde korunabilmesi için, enerji alımının enerji tüketimine uygun olması gerekir. Bölüm 72'de tartışıldığı gibi, alınan enerjinin yalnızca yüzde 27'si hücrelerin işlevsel sistemlerine ulaşır; büyük kısmı protein metabolizması, kas aktivitesi ve çeşitli organ ve dokuların aktiviteleri sonucu açığa çıkan ısıya dönüşür. Alınan enerjinin fazlası başlıca yağ şeklinde depolanır, halbuki enerji eksikliği, enerji tüketimi enerji alımına eşitlenınceye veya ölüm meydana gelinceye kadar vücudun toplam kütlesinde azalmaya neden olur.

Farklı kişilerde enerji deposunun (yağ kütlesi) miktarında önemli değişiklikler olsa da uygun bir enerji sağlamayı sürdürmek yaşam için gereklidir. Bu nedenle vücut, uygun enerji alımını sürdürmeye yardım eden güçlü fizyolojik kontrol sistemlerine sahiptir. Örneğin; enerji depolarındaki eksiklik, açlığa yolaçan ve kişiyi besin aramaya yönelten çeşitli mekanizmaları hızla aktifleştirir. Atletlerde ve işçilerde, yüksek düzeyde kas aktivitesi sırasındaki enerji tüketimi günde 6000-7000 Kaloriye ulaşabilir. Buna karşılık, sedanter kişilerde bu değer yalnızca 2000 Kaloridir. Fiziksel aktiviteye bağlı bu büyük enerji tüketimi aynı oranda kalori alımını da büyük ölçüde artırır ve böylece vücut kütlesi hemen hemen sabit kalır.

Enerji dengesindeki değişiklikleri sezen ve besin arayışını etkileyen fizyolojik mekanizmalar nelerdir? Vücutta uygun enerji sağlamanın sürdürülmesi öyle kritiktir ki hem beslenmeyi hem de enerji tüketimini düzenleyen uzun ve kısa süreli çeşitli kontrol sistemleri bulunmaktadır. Daha sonraki birkaç bölümde bu kontrol sistemleri ve onların şişmanlık ve açlık gibi fizyolojik koşullarda işlevlerini tartışacağız.

Beslenmeyi Düzenleyen Sinirsel Merkezler

Acıkma hissi, midedeki ritmik kasılmalar gibi birçok objektif duygu ile ilişkilidir ve kişiyi besin kaynağı aramaya yöneltir. *İştah* belirli tipte bir besine karşı isteği belirtir ve besinin niteliğini seçme konusunda kişiye yardım eder. Besin isteğinin karşılanmasından sonra, *doyma* duygusu doğar. Bu duyguların hepsi çevresel ve kültürel faktörler tarafından etkilenirler. Bunlar aynı zamanda beyindeki, özellikle hipotalamustaki özgül merkezler tarafından kontrol edilir.

Hipotalamus Açlık ve Doyma Merkezlerini İçerir. Hipotalamusun çeşitli sinirsel merkezleri beslenmenin kontrolüne katılır. *Hipotalamusun lateral çekirdekleri açlık merkezi olarak görev yaparlar.* Bu alanın uyarılması hayvanın oburca yemesine neden olur (*hiperfaji*). Öte yandan lateral hipotalamusun harabiyeti, besine karşı isteği ortadan kaldırır ve belirgin kilo kaybı, kas zayıflığı ve metabolizmanın azalması beliren ilerleyici *zayıflamaya* yol açar. Lateral hipotalamik beslenme merkezi, hayvanın özellikle motor besin arama dürtüsünü uyararak çalışır.

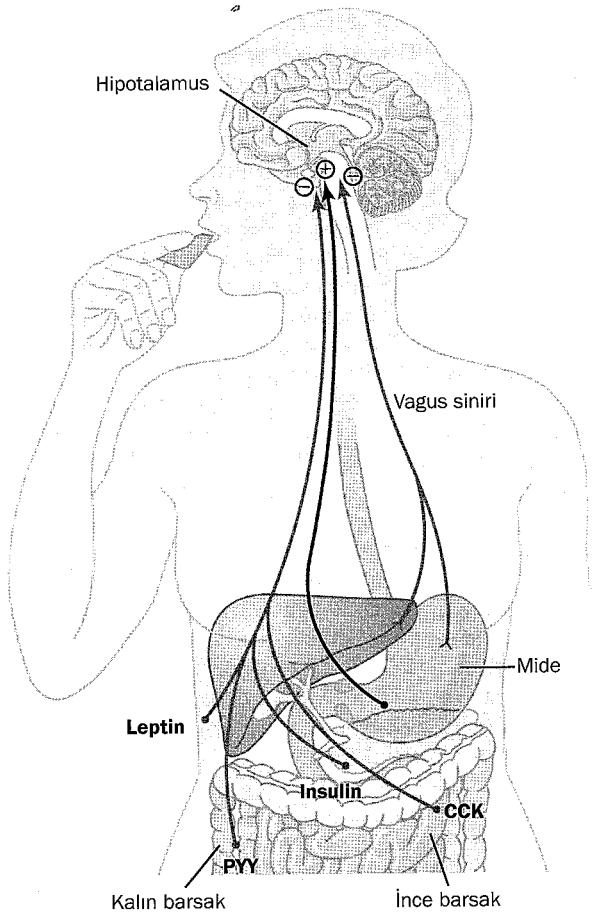
Hipotalamusun ventromedyal çekirdekleri tokluk merkezi olarak görev yaparlar. Bu merkezin, hayvana beslenme ile ilgili tatmin duygusu verdiği ve beslenme merkezini baskıladığına inanılmaktadır.Bu alanın elektriksel olarak uyarılması tam tokluk yaratır. Bu durumda, çok iştah açıcı yemekler bulunsa bile, hayvan yemeği reddeder *(afaji)*. Bu alanın haraplanması ise, oburluğa, hayvanın şişmanlayarak bazen normal büyüklüğünün dört katına ulaşmasına yol açar.

Hipotalamusun *paraventriküler, dorsomedyal ve arkuat çekirdeklerinin* de besin alımını düzenlediklerine inanılmaktadır. Örneğin paraventriküler çekirdeklerin lezyonları sıklıkla aşırı yemeye neden olurken, dorsomedyal çekirdeklerindeki lezyonlar genellikle yeme davranışını baskılar. Daha sonra tartışılacağı gibi, arkuat çekirdekler, sindirim sisteminden ve yağ dokusundan salınan çok sayıda hormonun besin alımını ve enerji harcanmasını düzenlemek üzere etkilerinin birleştiği bir hipotalamus bölgesidir.

Hipotalamus nöronları arasında yoğun bir kimyasal etkileşim vardır ve bu alanlar hep birlikte yeme davranışını kontrol eden ve tokluk hissini veren olayları düzenlerler. Bu çekirdekler ayrıca tiroid bezi, adrenal bezler ve pankreasın adacık hücrelerinden salgılanan hormonlar dahil enerji dengesi ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli olan birçok hormonun salgılanmasını da etkilerler.

Hipotalamus ayrıca gastrointestinal kanaldan gelen duysal bilgileri (midenin dolu olması gibi), kanda tokluk hissi veren besin maddeleri ile ilgili (glikoz, amino asitler ve yağ asitleri) kimyasal sinyalleri, gastrointestinal hormonlardan gelen sinyalleri ve beslenme davranışını etkileyen serebral korteks kaynaklı sinyalleri (görme, koku ve tat) de alır (Şekil 71-1).

Hipotalamusun açlık ve tokluk merkezlerinde beslenmeyi etkileyen nörotransmiter ve hormonlar için yüksek yoğunlukta reseptör bulunur. Deneysel çalışmalarda beslenme davranışı ve iştahı değiştirdiği gösterilmiş birçok maddenin birkaç tanesi Tablo 71-2 de liste halinde verilmiş ve beslenmeyi uyaran, (1) *iştah açıcı (oreksijenik)* maddeler, veya (2) beslenmeyi baskılayan, *iştah kapayıcı (anoreksijenik)* maddeler şeklinde sınıflandırılmıştır.



ŞEKİL 71-1

Beslenmenin kontrolü ile ilgili geribildirim mekanizmaları. Midedeki gerim reseptörleri vagus sinirinde duysal aferent yolları aktifleştirir ve beslenmeyi baskılar. Besinin sindirilmesiyle salgılanan gastrointestinal hormonlar; peptid YY (PYY), kolesistokinin (CCK) ve insülin aşırı yemeyi baskılar. Ghrelin özellikle açlık sırasında mideden salgılanır ve beslenme isteğini uyarır. Leptin, yağ hücrelerinden salgılanan bir hormondur, yapımı yağ kütlesindeki artışla birlikte artar; beslenmeyi baskılar.

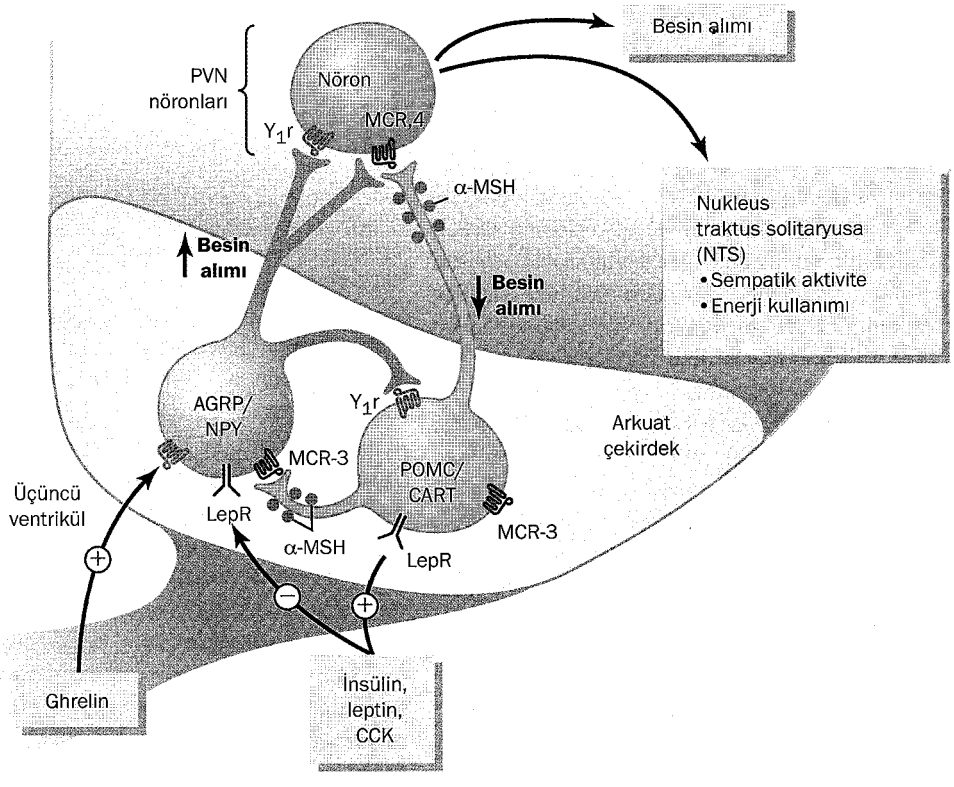
Hipotalamusta Beslenmeyi Uyaran veya Baskılayan Sinir Hücreleri ve Nörotransmiterler. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde iştah ve enerji tüketimini kontrol eden iki tip sinir hücresi bulunmaktadır (Şekil 71-2): (1) α-melanosit-uyarıcı hormon (α-MSH) ile birlikte kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) üreten *proopiyomelanokortin (POMC) nöronları* ve (2) *iştah açıcı maddeler olan nöropeptit Y (NPY)* ve *aguti-ilişkili protein (AGRP) üreten nöronlar*. POMC nöronlarının aktif hale getirilmesi yiyecek alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır, halbuki NPY-AGRP nöronlarının aktif hale getirilmesi yiyecek alımını artırır ve enerji tüketimini azaltır. Daha sonra tartışılacağı gibi bu nöronlar *leptin, insülin, kolesistokinin (CCK)* ve *ghrelin* gibi iştah düzenleyen çeşitli hormonların etkileri için başlıca hedeflerdir. Gerçekten, arkuat çekirdeğin nöronları enerji depolarını düzenleyen birçok sinirsel ve periferik sinyallerin toplandığı bir yerdir.

POMC nöronlarının salgıladığı α-MSH özellikle *paraventriküler çekirdeğin* nöronlarında bulunan *melanokortin reseptörlerini* etkiler. En az 5 tip melanokortin reseptörü (MCR) bulunsa da *MCR-3* ve *MCR-4* özellikle besin alımı ve enerji dengesini düzenlemede önemlidir. Bu reseptörlerin aktifleştirilmesi enerji tüketimini arttırırken yiyecek alımını azaltır. Aksine MCR-3 ve MCR-4'ün baskılanması besin alımını önemli ölçüde artırır ve enerji tüketimini azaltır. Enerji tüketimini ar-

TABLO 71-2

Hipotalamusta Beslenme ve Tokluk Merkezlerini Etkileyen Nörotranmiter ve Hormonlar

Beslenmeyi Azaltanlar (Anoreksijenik)	Beslenmeyi Arttıranlar (Oreksijenik)
α- Melanosit Uyarıcı Hormon (α- MSH)	Nöropeptit Y (NPY)
Leptin	Aguti-ilişkili protein (AGRP)
Serotonin	Melanin-yoğunlaştırıcı hormon (MCH)
Norepinefrin	Oreksin A ve B
Kortikotropin salıverici hormon	Endorfinler
İnsülin	Galanin
Kolesistokinin	Aminoasitler (Glutamat ve GABA)
Glukagon-benzeri peptit	Kortizol
Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART)	Ghrelin
Peptit YY (PYY)	



ŞEKİL 71-2

Enerji dengesinin arkuat çekirdeklerdeki iki nöron tipiyle denetlenmesi: 1-) α melanosit uyarıcı hormon ve kokain-amfetaminle düzenlenen transkript (CART) salgılayan nöronlar, besin alımını azaltır, enerji harcanmasını artırır. 2-) aguti-ilişkili protein (AGRP) ve nöropeptit Y üreten nöronlar besin alımını artırır, enerji harcanmasını azaltır. POMC nöronlarından salınan α–MSH, nukleus traktus solitaryusa ulaşan nöral yolları aktive eden paraventiküler çekirdeklerdeki melanokortin reseptörlerini uyarır, bu yolla sempatik aktiviteyi ve enerji harcanmasını artırır. AGRP, MCR-4 antagonisti olarak davranır. İnsülin, leptin ve kolesistokinin (CCK), AGRP-NPY nöronlarını baskılayan ve komşu POMC-CART nöronlarını uyaran, böylece besin alımını azaltan hormonlardır. Ghrelin mideden salgılanan, AGRP-NPY nöronlarını uyaran, besin alımını artıran bir hormondur. LepR: leptin reseptörü; Y_1R nöropeptit Y_1 reseptörü. (Barsh GS, Schwarta MIN: Nature Rev - Genetic 3: 589, 2002' den alınarak yeniden çizilmiştir.

tırmak üzere, MCR'nin aktifleşmesinde kısmen paraventriküler çekirdeklerden *traktus solitaryus çekirdeğine* giden nöron yollarının aktifleşmesi aracalık eder ve sempatik sinir sistemi aktivitesini uyarır.

Hipotalamik melanokortin sistemi vücudun enerji depolarını düzenlemede güçlü bir rol oynar ve melanokortin yolunun kusurlu sinyal oluşturması aşırı şişmanlıkla ilişkilidir. Gerçekten, çoğunlukla tek-genli olarak ifade edilen MCR-4 mutasyonları insanlarda şişmanlığa yol açar ve bazı çalışmalar MCR-4 mutasyonlarının çocuklarda erken yaşlarda başlayan aşırı şişmanlığın %5-6'sını oluşturduğunu göstermektedir. Aksine, melano-

kortin sisteminin aşırı aktifleşmesi iştahı azaltır. Bazı çalışmalar bu aktifleşmenin şiddetli enfeksiyonlar veya kanser tümörleri ile ilişkili iştahsızlığa yol açmasında rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hipotalamusun iştah açıcı nöronlarından serbestlenen AGRP, MCR-3 ve MCR-4'ün doğal bir antagonistidir ve olasılıkla melanokortin reseptörlerini uyaran α-MSH'ın etkilerini baskılayarak beslenmeyi artırır (Bkz. Şekil 71-2). Besin alımının normal fizyolojik kontrolünde AGRP'nin rolü bilinmemektedir ama insan ve farelerde gen mutasyonlarına bağlı olarak aşırı AGRP oluşumu, aşırı beslenme ve şişmanlıkla bağlantılıdır.

Arkuat çekirdeklerin iştah açıcı nöronlarından da NPY serbestlenmektedir. Vücudun enerji depoları azaldığında iştah uyaran NPY'yi serbestletmek için iştah açıcı nöronlar aktifleşir. Aynı zamanda POMC nöronlarının ateşlenmesindeki azalmaya bağlı olarak, melanokortin yolunun aktivitesi azalır ve iştah daha fazla uyarılır.

Beslenmenin Mekanik İşlemlerini Etkileyen Sinirsel Merkezler. Beslenmenin diğer bir yönü, beslenme sürecinin mekanik bir iş olmasıdır. Eğer beyin hipotalamusun altından, mezensefalonun üzerinden kesilirse hayvan beslenme ile ilgili temel mekanik davranışlarına devam edebilir. Tükürük salgılayabilir, dudaklarını yalayabilir, besini çiğneyebilir ve yutabilir. Yani, *beslenmenin temel mekaniği, beyin sapındaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir.* Diğer merkezlerin işlevi, alınan besinlerin miktarını kontrol etmek ve daha sonra beslenmenin mekaniği ile ilgili merkezleri uyarmaktır.

Hipotalamustan daha yukarıdaki merkezler de beslenmenin özellikle iştahın kontrolünde önemli rol oynarlar. Bu merkezler, hipotalamus ile yakından ilişkisi olan *amigdala* ve *prefrontal korteksi* içerir. Bölüm 53'teki koku duyusu ile ilgili tartışmadan amigdalanın bölümlerinin olfaktör sinir sisteminin başlıca bölümlerinden biri olduğu hatırlanacaktır. Amigdalanın lezyonları, bazı amigdala alanlarının beslenmeyi arttırdığını, bazılarının ise baskıladığını göstermiştir. Ayrca, amigdalanın bazı alanlarının uyanlması, beslenmenin mekanik eylemini kolaylaştırır. Amigdalanın iki taraflı harabiyetine bağlı en önemli etki, besinlerin seçimi ile ilgili "psişik körlük"tür. Diğer bir deyişle, hayvan (ve muhtemelen insanlar) yediği besinin tipi ve kalitesini kontrol eden iştahı ya da en azından iştahın bir bölümünü kaybeder.

Beslenme Miktarını Düzenleyen Etkenler

Beslenme miktarının düzenlenmesi ikiye ayrılabilir. Bunlardan *kısa süreli düzenleme*, başlıca öğünlerde aşırı yemeyi önlemekle ilgilidir. *Uzun süreli düzenleme*, başlıca vücut enerji depolarının normal miktarını uzun süre korumakla ilgilidir.

Beslenmenin Kısa Süreli Düzenlenmesi

Aşırı miktarda ve hızlı bir şekilde yemek yiyen aç bir insanda, yeterli miktarda yedikten sonra yemeyi durduran olay nedir? Vücudun enerji depolarında değişme olması için yeterli süre yoktur ve bu besinlerin kana emilebilmeleri için saatler gerekmektedir. Buna rağmen, kişi aşırı miktarda yemez; kendisi için yeterli olduğu ölçüde beslenir. Aşağıda bu amaçla işlev yapan hızlı geribildirim sinyal çeşitleri sıralanmıştır.

Gastrointestinal Dolgunluk Beslenmeyi Baskılar. Gastrointestinal sistem, özellikle mide ve duodenum gerildiği zaman, baskılayıcı gerim sinyalleri beslenme merkezini geçici olarak baskılamak için vagus yoluyla taşınır ve böylece yeme isteği azalır.

Beslenmeyi Baskılayan Gastrointestinal Hormonal Faktörler. *Kolesistokinin,* başlıca duodenuma giren yağa yanıt olarak salgılanır ve doğrudan bir sonraki gıda alımını azaltıcı etkiye sahiptir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, CCK'nın hipotalamusta başlıca *melanokortin yolunu aktifleştirerek* beslenmeyi azaltabileceğini göstermektedir.

Peptit YY (PYY) gastrointestinal kanalın her tarafından özellikle ileum ve kolondan salgılanır. Besin alımı PYY'nin salgılanmasını uyarır. Yemeğin sindirilmesinden 1 ile 2 saat sonra kandaki yoğunluğu doruk düzeye ulaşır. PYY'nin bu doruk düzeyleri sindirilen kalorinin miktarından ve yiyeceğin bileşiminden etkilenir, Yağ içeriği yüksek yemeklerden sonra daha yüksek PYY düzeyleri görülür. Farelere PYY enjeksiyonlarının 12 saat veya daha fazla süreyle besin alımını azaltmasına rağmen, insanlarda iştahın düzenlenmesinde bu gastrointestinal hormonun önemi henüz bilinmemektedir.

Tam olarak anlaşılmasa da ince barsaklarda besinin bulunması glukagon benzeri peptidin salgılanmasını uyarır ve bunu pankreastan insülinin yapımının ve salgılanmasının artışı izler. *Glukagon benzeri peptit* ve *insülinin* her ikisi de iştahı baskılamaya eğilimlidir. Böylece yemek yemek çeşitli gastrointestinal hormonların salı verilmesini uyararak doyma duyusunu ve daha fazla besin alımının sürdürülmesini azaltır (Bkz. Şekil 71-1).

Ghrelin-Gastrointestinal Bir Hormon-Beslenmeyi Arttırır. *Ghrelin* başlıca midenin oksintik hücreleri tarafında salgılanan bir hormondur, ancak daha az miktarda ince barsaklardan da salgılanır. Kan ghrelin düzeyleri açlık sırasında yükselir, yemekten hemen önce doruğa çıkması ve sonra hızla düşmesi, beslenmeyi uyarmada olası bir rolü olduğunu gösterir. Ayrıca deney hayvanlarında ghrelin verilmesi besin alınımını artırır ki, bu da ghrelinin bir iştah açıcı hormon olabilme olasılığını daha fazla destekler. Bununla birlikte, insanlardaki rolü hala tam bilinmemektedir.

Ağızdaki Reseptörler Beslenmeyi Ölçer. Özofagus fistülü olan bir hayvana büyük miktarda besin verildiğinde, besin derhal vücuttan uzaklaştığı halde, ağızdan önemli miktarda besin geçtikten sonra açlık derecesi azalır. Bu etki, gastrointestinal kanal hiç dolmadığı halde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle çiğneme, tükürük salgısı, yutma ve tat gibi beslenme ile ilgili çeşitli oral etkenlerin besin ağızdan geçerken miktarını "ölçtüğü" ve belirli bir miktar besin geçtikten sonra hipotalamustaki beslenme merkezinin baskılandığı ileri sürülmektedir. Ancak bu ölçme mekanizmasının etkinliği gastrointestinal dolgunluğa göre oldukça az, süresi de genellikle 20-40 dakika kadardır.

Beslenmenin Orta ve Uzun Süreli Düzenlenmesi

Uzun süre aç bırakılmış bir hayvana sınırsız besin sunulduğunda, hayvan her zaman yediğinden daha fazla miktarda tüketir. Buna karşılık, haftalarca zorla fazladan beslenmiş bir hayvan da kendi isteğine göre beslenmeye bırakıldığında çok az yer. Yani, vücudun beslenmeyi kontrol eden mekanizması, beslenme durumuna göre işlev yapmaktadır.

Glikoz, Amino Asit ve Lipitlerin Kan Derişimlerinin Açlık ve Beslenmeye Etkisi. Kan glikoz derişimindeki azalmanın acıkmaya neden olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Buna, *açlık ve beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili glikostatik teori* adı verilmiştir. Kan amino asit yoğunluğu, keto asitler gibi lipitlerin yıkım ürünleri ve bazı yağ asitleri derişiminin de aynı şekilde etki ettiğinin son zamanlardaki benzer çalışmalar ile gösterilmesi, *aminostatik* ve *lipostatik* teorilerin gelişmesine neden olmuştur. Üç ana besinden herhangi biri azaldığında, hayvan otomatik olarak o besini fazla yer ve sonunda kan metabolit yoğunlukları normale döner.

Beynin belirli özgül alanlarının işlevi ile ilgili nörofizyolojik çalışmalar ve aşağıdaki gözlemler; glikostatik, aminostatik ve lipostatik teorileri kanıtlamıştır: (1) Kan *glikoz düzeyinde artma, hipotalamusun ventrometyal ve paraventriküler çekirdeklerindeki tokluk merkezinde bulunan glikoreseptör nöronların ateşleme hızını attırır,* (2) kan glikoz düzeyindeki artma aynı zamanda *lateral hipotalamusun* açlık merkezinde *glikoza-duyarlı nöronlar olarak bilinen nöronların ateşlemesini azaltır*. Ayrıca, bazı amino asitler ve lipit maddeler aynı nöronların ateşleme hızını etkiler.

Vücut Sıcaklığı ve Beslenme. Bir hayvan soğuğa maruz kaldığı zaman aşırı yemek yeme, sıcağa maruz kaldığı zaman da daha az yeme eğilimi gösterir. Bu durum, hipotalamustaki sıcaklık düzenleyici sistemle (Bölüm 73'e bakınız) besin alımını düzenleyen sistem arasındaki etkileşmeden kaynaklanır. Soğukta besin alımının artışı (1) metabolizma hızını yükseltmesi, (2) yalıtkanlık için yağ artışı sağlaması nedeniyle soğuk koşullarını iyileştirme yönünden önemlidir.

Yağ Dokusundan Kaynaklanan Geribildirim Sinyalleri Beslenmeyi Düzenler. Vücutta depolanan enerjinin büyük kısmı yağ şeklinde bulunur. Yağ dokusunun miktarı insanlar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Bu enerji deposunu düzenleyen nedir ve neden insanlar arasında farklılıklar vardır?

Son zamanlardaki çalışmalara göre, hipotalamus, yağ hücrelerinden salgılanan bir peptit hormon olan leptinin işlevleri aracılığıyla enerji deposunu algılar. Yağ dokusunun miktarı arttığında (aşırı enerji depolama sinyali), yağ hücreleri leptin yapımını artırır, kana verilen leptin beyne gider, kan-beyin bariyerini kolaylaştırılmış difüzyonla geçer ve hipotalamusta çeşitli bölgelerde özellikle arkuat ve paraventriküler çekirdeklerin POMC nöronlarında leptin reseptörlerine bağlanır.

Bu hipotalamik çekirdeklerde leptin reseptörlerinin uyarılması yağ depolamasını azaltan çeşitli etkileri başlatır: (1) hipotalamusta *NPY* ve *AGRP,* gibi iştah uyarıcılarının yapımının azalması; (2) α-MSH nın salıverilmesi ve melanokortin reseptörlerinin aktifleşmesine yol açan *POMC nöronlarının aktive edilmesi*; (3) hipotalamusta *kortikotropin-serbestleştirici hormon* gibi maddelerin yapımının artması; (4) metabolizma hızını ve enerji tüketimini artıran *sempatik sinir aktivitesinin artması* (hipotalamustan vazomotor merkeze uzanan sinir yolları aracılığıyla); (5) pankreasın hücrelerinden *insülin salgılanmasının azalması* sonucu enerji depolanmasının azalması. Böylece, leptin, yağ dokusunda yeterli düzeyde enerji depolandığını ve daha fazla besin almaya gerek olmadığını beyne bildiren önemli bir sinyal olabilir.

Mutasyon yoluyla yağ hücrelerinde leptin yapımı önlenen veya hipotalamustaki leptin reseptörlerinde hasar meydana gelmiş farelerde ya da insanlarda hiperfaji ve morbid şişmanlık gelişmiştir. Ancak, şişman insanların büyük bir bölümünde leptin yapımında bir bozukluk saptanmamıştır. Çünkü plazma leptin düzeyleri yağ dokusunun artışı ile orantılı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, bazı fizyologlar; şişmanlığın *leptine dirençle* ilişkili olduğuna, şişman kişilerde *leptin reseptörlerinde* veya normalde leptin ile aktifleşen reseptör sonrası sinyal yollarında bozukluk olduğuna inanmaktadır. Bu kişiler yüksek leptin varlığına rağmen, yemeye devam etmektedirler.

Şişman kişilerde yağ dokusu artışını önlemede leptinin başarısızlığı ile ilgili bir diğer açıklama, yüksek leptin düzeylerine rağmen aşırı beslenmenin sürdürülmesine yol açabilen sosyokültürel faktörlerin olmasının yanısıra, beslenmeyi kontrol eden birçok düzenleyici sistemin bulunmasıdır.

Uzun Süreli Düzenlemenin Özeti. Uzun süreli düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli geribildirim yolları hakkında bilgimiz kesin olmamakla birlikte, aşağıdaki ifadeyi

öne sürebiliriz: Vücudun enerji depoları normalin altına düştüğü zaman, hipotalamus ve beynin diğer alanlarındaki beslenme merkezlerinin aktivitesi yükselir ve kişi yiyecek arama gibi artmış açlık belirtileri sergiler. Öte yandan, enerji depoları (başlıca yağ depoları) arttığında, kişi açlık duygusunu kaybeder ve tokluk durumu oluşur.

Beslenmeyle İlgili Hem Uzun Hem de Kısa Süreli Düzenleyici Sistemlere Sahip Olmanın Önemi

Beslenmeyle ilgili olarak, tüm enerji geribildirim mekanizmalarını içine alan uzun süreli düzenleyici sistem, dokularda besin depolarının sabit tutulmasına ve depoların aşırı azalması veya artmasını önlemeye yardım eder. Kısa süreli düzenleyici uyarılar diğer iki önemli amaca hizmet eder. Birincisi, insan veya hayvanın her öğünde az miktarda yemesini sağlarlar. Böylece besinler gastrointestinal kanaldan sabit şekilde geçerler ve sindirim, emilim ve depolanma mekanizmalarının hepsi, belli dönemlerde aşırı artmak yerine en uygun hızda çalışabilir. İkincisi, kişinin öğünlerde aşırı miktarda yemesini önlemeye yardım ederler ve bu yolla metabolik depolama sistemlerini aşacak miktarlarda besinin emilmesi engellenmiş olur.

Şişmanlık

Şişmanlık, vücut yağının fazlalığı şeklinde tanımlanabilir. Vücut yağ içeriğini temsil eden bir ölçüt olan, vücut kütle indeksi (VKİ), aşağıdaki formülden hesaplanabilir:

$$\text{VKİ} = \text{Kg cinsinden ağırlık/Boyun m}^2\text{'si}$$

Klinik anlamda, VKİ'si 25 ila 29,9 kg/m^2 arasında olan fazla kilolu, 30 kg/m^2'den büyük olan şişman olarak isimlendirilir. VKİ vücut yağ kitlesi hakkında doğrudan bilgi vermez ve fazla kas kütlesinden dolayı bazı kişilerin VKİ'si yüksek bulunur. Şişmanlığı tanımlamanın daha iyi bir yolu toplam vücut yağının yüzdesini gerçek olarak ölçmektir. Şişmanlık çoğu kez erkeklerde toplam vücut yağının yüzde 25 veya daha üzeri, kadınlarda yüzde 35 veya daha üzeri alması şeklinde tanımlanır. Vücut yağ yüzdesi; deri kalınlığı, biyoelektriksel direnç veya sudaki ağırlık gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilse de bu yöntemler şişmanlığı belirlemek için nadiren kullanılır; klinik uygulamada çoğu kez VKİ kullanılır.

Amereka Birleşik Devletleri'nde ve birçok sanayileşmiş ülkede çocuk ve erişkinde şişmanlığın görülme sıklığı hızla artmaktadır ve son on yılda yüzde 30'dan daha yükseğe ulaşmıştır. Birleşik Devletlerde erişkinlerin yaklaşık yüzde 64'ü fazla kilolu ve yüzde 33'ü şişmandır.

Şişmanlık Enerji Alımının Enerji Tüketimine Göre Fazla Olmasından Kaynaklanır. Vücuda tüketilenden fazla enerji (besin şeklinde) girdiğinde vücut ağırlığı artar ve aşırı enerji yağ şeklinde depo edilir. Bu nedenle enerji çıkışından fazla enerji girişi aşırı yağlanmaya (şişmanlık) yol açar. Vücuda fazladan giren her 9,3 Kalori için 1 gram yağ depo edilir.

Şişman kişilerde karaciğer ve vücudun diğer dokuları önemli ölçüde lipit biriktirse de yağ başlıca deri altı ve periton boşluğundaki yağ hücrelerinde depolanır. Yağ depolanması ile ilgili metabolik süreçler Bölüm 68'de tartışıldı.

Önceleri yağ hücresi sayısının sadece bebeklik ve çocukluk çağında arttığına ve çocuklarda aşırı enerji alımının yağ hücresi sayısı ve yağ hücresi büyüklüğünde hafif artışlarla ilişkili *hiperplastik şişmanlığa* yol açtığına inanılırdı. Aksine erişkinlerde ortaya çıkan şişmanlığın sadece yağ hücresi büyüklüğünde artışa bağlı, *hipertrofik şişmanlık,* olduğu sanılırdı. Ancak, son çalışmalar yeni yağ hücrelerinin yaşamın herhangi bir döneminde fibroblast benzeri pre-adipositlerden farklılaşabildiğini ve erişkinlerde şişmanlık gelişiminde yağ hücresi büyüklüğünde artışla birlikte sayılarında da artış olduğunu göstermiştir. Aşırı şişman bir kişi, dört katı kadar yağ hücresine sahiptir ve narin yapılı birine göre herbir yağ hücresi iki kat lipit içermektedir.

Bir kişi şişmanlayınca ve vücut ağırlığında bir dengeye ulaşıldığında, enerji tüketimine karşı enerji alımı eşit duruma gelir. Bir kişinin ağırlık kaybetmesi için enerji alımı enerji tüketiminden az olmalıdır.

Şişmanlığın Nedenleri Olarak Azalmış Fiziksel Aktivite ve Anormal Beslenme Düzenlenmesi

Şişmanlığın nedenleri karmaşıktır. Beslenme ve enerji metabolizmasının yönlendirilmesinde genlerin önemli rol oynamasına rağmen, yaşam tarzı ve çevresel faktörler birçok şişman kişide baskın rol oynayabilir. Son 20 ila 30 yılda şişmanlığın görülme sıklığında hızlı artış, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin bu konuda önemli rol oynadıklarını göstermektedir. Çünkü, genetik değişiklikler bu kadar hızlı gelişmez.

Hareketsiz Yaşam Şişmanlığın Başlıca Nedenidir. Düzenli fiziksel aktivite ve fiziksel antrenmanın kas kütlesini arttırdığı ve vücut yağ kütlesini azalttığı bilinmektedir. Halbuki uygun olmayan fiziksel aktivite genellikle kas kütlesinde azalma ve yağ dokusunda artışla sonuçlanır. Örneğin televizyon seyretmeyi uzun süre sürdürmek gibi sedanter davranışlar ile şişmanlık arasında sıkı bir ilişki olduğunu çalışmalar göstermiştir.

Orta yapılı kişiler hergün kullanılan enerjinin yüzde 25 ile 30'unu kas aktivitesine ayırır ve bir işçi bu amaç için yüzde 60 ile 70 kadarını kullanır. Şişman kişilerde fiziksel aktivite artışı genellikle enerji tüketimini besin alımından daha fazla arttırır ve önemli ağırlık kaybına yol açar. Tek bir yoğun egzersiz bile fiziksel aktivite sona erdikten sonra bazal enerji tüketimini birkaç saat artırabilir. Kas etkinliği bedende enerji harcanmasını sağlayan en önemli yol olduğu için, artan fiziksel etkinlik yağ depolarının azaltılmasını sağlayan etkili bir yöntemdir.

Anormal Beslenme Davranışı Şişmanlığın Önemli Bir Nedenidir. Beslenmeyi düzenleyen güçlü fizyolojik mekanizmalara rağmen anormal beslenme , aşırı enerji alımı ve şişmanlığa yol açabilen önemli çevresel ve psikolojik faktörler bulunmaktadır.

Anormal Beslenmeye Katkıda Bulunan Çevresel, Sosyal ve Psikolojik Faktörler. Daha önce tartışıldığı gibi çevresel faktörlerin önemi, hareketsiz yaşam tarzı

ve yüksek enerjili yiyeceklerin (özellikle yağlı yiyecekler) bol olduğu çoğu sanayileşmiş ülkelerde şişmanlığın görülme sıklığındaki hızlı artıştan anlaşılmaktadır.

Bazı kişilerde psikolojik faktörler şişmanlığa katkıda bulunabilir. Örneğin; bir ebeveyn ölümü, şiddetli bir hastalık veya ruhsal çöküntü gibi yoğun stres durumlarında veya sonrasında insanlar çoğu kez fazla kilo alırlar. Bu durum gösteriyor ki, yemek yeme ruhsal gerginliği kaldırma aracı olabilir.

Şişmanlığın Olası Bir Nedeni Çocuklukta Aşırı Beslenme. Şişmanlığa katkıda bulunan bir faktör, sağlıklı beslenme bir alışkanlığının, herbir öğünü tam doyurucu olan günde üç öğün olması gerektiği şeklindeki yaygın düşüncedir. Birçok genç çocuk bu alışkanlığa aşırı ilgili aileleri tarafından zorlanır ve bu çocuklar yaşamları boyunca bu alışkanlığı uygulamaya devam ederler.

Yeni yağ hücrelerinin oluşumu özellikle yaşamın ilk birkaç yılında hızlıdır ve yağ depolanması arttıkça yağ hücrelerinin sayısı da artar. Şişman çocuklarda yağ hücrelerinin sayısı çoğu kez normal çocuklardakinin yaklaşık üç katı kadardır. Bu nedenle, çocukların özellikle bebeklik, daha az ölçüde de çocukluğun daha ileri çağlarında aşırı beslenmesinin yaşam boyu şişmanlığa yol açabileceği bildirilmektedir.

Şişmanlığa Neden Olan Nörojenik Bozukluklar. Beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili bir önceki tartışmada, hipotalamusun ventromedyal çekirdeklerindeki lezyonların hayvanda aşırı yemek yeme sonucu şişmanlığa yol açtığına işaret edilmişti. Ayrıca, hipotalamusa doğru uzanan hipofiz tümörü olan kişilerin bir çoğunda gelişen ilerleyici şişmanlık, insanlarda hipotalamus harabiyetinin sonucunda şişmanlığın gelişebileceğini göstermektedir.

Ancak şişman kişilerde, hemen hemen hiçbir hipotalamus lezyonu bulunamamıştır. Bununla birlikte, şişmanlarda hipotalamus veya diğer nörolojik beslenme merkezlerinin işlevsel düzenlenmesinin şişman olmayanlardan farklı olması mümkündür. Ayrıca beslenmeyi kontrol eden nöron yollarında nörotransmiterler ya da reseptörlerle ilgili sorunlar da olabilir. Şişman bir kişide vücut ağırlığı diyetin kesin olarak kısıtlanmasıyla normale indirilirse, normal bir kişiye oranla çok daha şiddetli acıkma duyması bu kuramı destekler. Bu durum, şişman insanda, beslenme merkezinin "ayar noktasının" normal insana göre, vücuttaki besin deposunun çok daha üst düzeyine ayarlandığını gösterir.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, şişman hayvanlarda beslenme kısıtlandığında hipotalamusta açlığı arttıran ve ağırlık kaybına karşı koyan belirgin nörotransmiter değişikliklerinin olduğunu göstermektedir. Bu değişikliklerden bazıları, NPY gibi iştah arttırıcı nörotransmiterlerin yapımında artış, leptin ve α-MSH gibi iştah azaltıcı maddelerin yapımında azalmayı içerir.

Şişmanlıkta Genetik Faktörler. Şişmanlık kesinlikle aileler içinde geçebilir. Yine de genetiğin şişmanlığa katkısındaki kesin rolünü belirlemek güçtür, çünkü aile üyeleri genellikle aynı beslenme alışkanlıklarını ve fiziksel etkinlik kalıplarını paylaşır. Güncel kanıtlar, obezitenin yüzde 20-25'inin genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Genler; (1) beslenme merkezleri, (2) yağ depolanması ve enerji tüketimini düzenleyen yollardan bir veya birkaçının bozukluğuna yolaçarak şişmanlığa katkıda bulunabilir. Şişmanlığın üç monojenik (tek-genli) nedeni: (1) *MCR-4 mutasyonları*, şişmanlığın en yaygın monojenik şekli; (2) çok seyrek görülen leptin geni mutasyonlarının neden olduğu *doğuştan leptin eksikliği* ve (3) yine çok seyrek görülen *leptin reseptörünün mutasyonları*. Şişmanlığın bu tüm monojenik formları şişmanlığın sadece çok küçük bir yüzdesini oluşturur. Vücut yağının dağılımı ve miktarını etkileyen çevresel faktörlerle birçok genin etkileşerek değişime uğraması olasıdır.

Şişmanlığın Tedavisi

Şişmanlığın tedavisi, enerji girişini enerji tüketiminin altına indirmeye ve istenilen ağırlık kaybı gerçekleşinceye kadar bir negatif enerji dengesinin sürdürülmesi temeline dayanır. Bir başka deyişle, ya enerji alımının azaltılması yada enerji tüketiminin arttırılması gerekir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, aşırı kilolu ve orta derecede şişman (VKİ'si 25'den büyük, ancak 35 kg/m^2'den küçük) kişilere her hafta yaklaşık 500 g ağırlık kaybetmek için günlük kalori alımında 500 kilokalorilik azaltmayı tavsiye etmektedir. VKİ'si 35 kg/m^2'den büyük kişiler için hergün 500-1000 kilokalorilik daha ağır bir enerji kısıtlaması tavsiye edilir. Böyle bir enerji eksikliği başarılabilir ve sürdürülebilirse her hafta 500 g ile 1 kg veya 6 ay sonra yaklaşık yüzde 10 ağırlık kaybına yol açar. Ağırlık kaybetmeye kalkışan çoğu insan için fiziksel aktivitenin artması, uzun süre başarılı ağırlık kaybetmenin önemli bir öğesidir.

Enerji alımını azaltmak için düzenlenen diyetlerin çoğunda, diyetin büyük kısmı beslenme değeri olmayan selülozlu "dolgu" maddelerinden oluşturulur. Bu dolgu madde mideyi gererek, açlık duygusunu kısmen kaldırır. Aşağı sınıf hayvanların çoğunda, böyle bir işlem besin alımını daha da artırır; ancak insanlarda besin alımı bazen açlık kadar beslenme alışkanlıklarıyla da kontrol edildiğinden, insanlar çoğu kez kendi kendilerini kandırabilirler. Açlıkla ilgili olarak ileride belirtildiği gibi, diyet sırasında vitamin eksiklerini önlemek önemlidir.

Şişmanlığın tedavisinde *acıkmanın derecesini azaltmak için* çeşitli ilaçlar denenmiştir. Bunlar arasında en önemlisi *amfetaminler* (ya da amfetamin türevleri) beyindeki beslenme merkezlerini doğrudan baskılarlar. Daha yeni bir ilaç olan *sibutramin* ise bir sempatomimetik olup besin alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır. Ancak bu ilaçları kullanmak tehlikelidir; çünkü aynı zamanda merkezi sinir sistemini aşırı uyararak, kişiyi sinirli yapar ve kan basıncını yükseltirler. Ayrıca, insanlar bu ilaca hızlı adapte olduklarından, ağırlıktaki azalma yüzde 5-10'dan fazla olmaz.

Diğer bir ilaç grubu da lipit metabolizmasını değiştirerek etki gösterir. Örneğin, *lipaz inhibitörü orlistat, yağların barsaklardaki sindirimini azaltır*. Bu bir kısım yağın dışkıyla kaybına yol açarak emilimini azaltır.

Ancak, dışkı yoluyla yağ kaybı istenmeyen gastrointestinal yan etkilere ve yağda çözünen vitaminlerin kaybı-

na yol açabilir. Birçok şişman kişide fiziksel aktivite artışı ile önemli ağırlık kaybı gerçekleştirilebilir. Kişi ne kadar fazla egzersiz yaparsa, günlük enerji tüketimi o kadar artar ve şişmanlık da o derece hızlı kaybolur. Bu nedenle sıklıkla ağır egzersiz, şişmanlık tedavisinin temel bir parçasıdır. Şişmanlığın tedavisi ile ilgilenen klinisyenler, kalori alımında azalmayla birlikte fiziksel aktivite artışını, yaşam tarzındaki değişikliklerin ilk adımı olarak tavsiye ederler. VKİ'si 40'tan büyük morbid şişman hastalar veya VKİ'si 35'ten büyük hipertansiyon veya tip 2 diyabeti olan ciddi hastalıklara eğilimli hastaların vücut yağ kütlesini veya her öğünde yenilen yiyecek miktarını azaltmak için değişik cerrahi girişimler kullanılabilir.

Birleşik Devletlerde morbid şişmanlığı tedavi etmek için kullanılan en yaygın cerrahi yöntemlerden ikisi; gastrik baypas ve mide bağlama cerrahisidir. *Gastrik baypas cerrahisi*, midenin proksimal kısmında küçük bir cebin oluşturulması ve daha sonra değişik uzunlukta ince barsak parçasıyla jejunuma bağlanması ve cebin tellerle midenin geri kalan kısmından ayrılmasını içerir. *Mide bağlama cerrahisi*, midenin çevresine üst ucuna yakın ayarlanabilir bir bandın yerleştirilmesini içerir; bu ayrıca her bir öğünde yenilen yiyecek miktarını kısıtlayan küçük bir mide cebi oluşturur. Bu cerrahi yöntemler genellikle şişman kişilerde önemli ağırlık kaybı oluştursa da büyük ameliyatlardır ve uzun sürede sağlık ve ölüm oranına etkileri henüz bilinmemektedir.

Zafiyet, Anoreksi ve Kaşeksi

Zafiyet, şişmanlığın karşıtıdır ve aşırı ağırlık kaybı olarak tanımlanır. Yiyeceklerin yetersizliği veya psikojenik ve hipotalamik bozukluklar ile periferik dokulardan serbestlenen faktörleri kapsayan yeme arzusunu azaltan tüm fizyopatolojik koşullar zayıflamaya neden olabilir. Özellikle kanser gibi ciddi hastalığı bulunan birçok kişide azalan beslenme isteği ciddi ağırlık kaybına götüren artmış enerji tüketimiyle birlikte olabilir.

Anoreksi, sözlük karşılığı olan "yememe" yerine iştah azalmasının neden olduğu yiyecek alımında azalma şeklinde tanımlanabilir. Bu tanımlama, ağrı ve bulantı gibi yaygın problemleri olan bir kişinin daha az yiyecek tüketebildiği kanser gibi hastalıklarda kişinin iştahsızlığının fizyopatolojisinde merkezi sinirsel mekanizmaların önemini vurgular. *Anoreksia nervosa*, kişinin besinlere karşı tüm isteğini kaybettiği, hatta yiyeceklerin midesini bulandırdığı ve sonuç olarak, şiddetli zayıflamanın görüldüğü psişik bir durumdur.

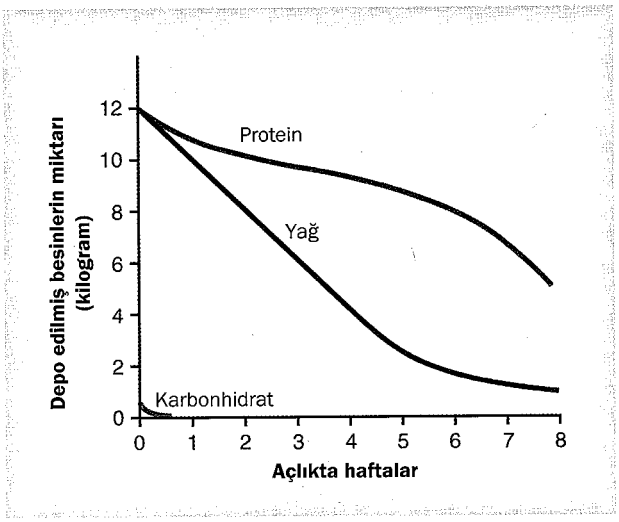
Kaşeksi, tek başına yiyecek alımındaki azalmanın neden olduğundan daha fazla ağırlık kaybına götüren artmış enerji tüketimiyle ilgili metabolik bir bozukluktur. İştahsızlık ve kaşeksi, birçok kanser tipi veya edinsel immün yetmezlik sendrom (AIDS)'lu hastalarda, "tükenme sendromunda" ve kronik inflamatuar hastalıklarda genellikle birlikte görülür. Hemen hemen tüm kanser tipleri, hem iştahsızlık hem de kaşeksiye neden olur ve kanser hastalarının yarısından fazlasında hastalık sırasında iştahsızlık-kaşeksi sendromu gelişir.

Merkezi sinirsel ve çevresel faktörlerin kanserin tetiklediği iştahsızlık ve kaşeksiye katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. *Tümör nekrozis faktör-α interlökin-6, interlökin-1 β ve bir proteoliz-tetikleyici faktörü* içeren çeşitli yangısal sitokinlerin iştahsızlık ve kaşeksiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu inflamatuar sitokinlerin çoğu, hipotalamusta *melanokortin sistemini* aktifleştirerek iştahsızlığa aracılık etmektedir. Beslenmeyi azaltmada sitokinler veya tümör ürünleri ile melanokortin yolu arasında karşılıklı etkileşimin kesin mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Ancak, deney hayvanlarında hipotalamustaki melanokortin reseptörlerinin blokajı onların iştahsızlık ve kaşektik etkilerini neredeyse tümüyle önlemektedir. Bununla birlikte, kanser hastalarında iştahsızlık ve kaşeksinin fizyopatolojik mekanizmalarını daha iyi anlamak ve onların beslenme durumlarını ve sağkalımlarını düzeltmek için araştırmalar yapmak gerekmektedir.

Açlık

Açlıkta Vücut Dokularındaki Besin Depolarının Boşalması. Dokular enerji için karbonhidratların kullanımını, yağ ve proteinlere tercih ederlerse de vücuttaki karbonhidrat depolarının miktarı ancak birkaç yüz gramdan ibarettir (başlıca karaciğer ve kaslardaki glikojen) ve vücut işlevleri için gerekli enerjiyi ancak yarım gün kadar karşılayabilirler. Bu nedenle, açlığın ilk birkaç saati dışında en büyük etki, dokuda yağ ve proteinlerin gittikçe azalmasıdır. Yağlar en önemli enerji kaynağını oluşturduğundan, (normal bir kişide karbonhidrat enerjisinin 100 katı) azalma hızları Şekil 71-3'de gösterildiği gibi vücuttaki bütün yağ depoları boşalıncaya kadar kesintisiz devam eder.

Proteinin azalması üç evrede oluşur: İlk olarak hızlı bir azalma, sonra yavaş azalma ve nihayet ölümden kısa bir süre önce tekrar hızlı bir azalma gerçekleşir. Başlangıçtaki hızlı azalma, kolayca mobilize olabilen proteinin metabolizmaya yöneltilmesi veya glikoza çevrilmesi ve başlıca beyin tarafından glikoz metabolizması için kullanılmasından kaynaklanır. Açlığın erken evresinde mo-



ŞEKİL 71-3

Açlığın vücuttaki besin depolarına etkisi.

bilize olabilen protein depoları tükenince, geri kalan protein kolaylıkla mobilize olmaz. Bu durumda, glikoneojenez hızı üçte bir veya beşte bir oranında azalır ve protein tüketim hızları da büyük ölçüde azalır. Glikozun azalmış olması yağların büyük ölçüde kullanılmalarına yol açar ve yağ yıkım ürünlerinden bir kısmının keton cisimlerine dönüşümlerini sağlayan bir dizi olayı başlatır. Bu durum Bölüm 68'de tartışılan *ketoza* yol açar. Keton cisimleri, glikoz gibi kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyin hücreleri tarafından enerji için kullanılır. Böylece, bu durumda beyinin enerjisinin yaklaşık üçte ikisi keton cisimlerinden, özellikle de beta-hidroksibütirattan sağlanmış olur. Bu olaylar dizisi, bu yolla vücudun protein depolarını kısmen de olsa korumuş olur.

Sonunda yağ depolarının tamamen boşaldığı ve enerji kaynağının yalnızca proteinlerden ibaret olduğu bir durum ortaya çıkar. Bu durumda protein yedekleri yeniden hızla azalmaya başlar. Proteinler, hücresel işlevlerin sürdürülmesi için de gerekli olduğundan, vücut proteinleri normal düzeyin yarısına azaltığında ölüm kaçınılmaz olur.

Açlıkta Vitamin Eksiklikleri. Bazı vitaminlerin, özellikle suda eriyen vitaminlerin (B vitaminleri ve C vitamini) depoları açlıkta uzun süre devam edemez. Açlıkta bir hafta veya daha uzun bir süre sonra genellikle hafif bir vitamin eksikliği baş gösterir ve birkaç hafta sonra da ağır vitamin eksiklikleri ortaya çıkar. Böylece, ölüme götüren düşkünlüklere bu eksiklikler de eklenmiş olur.

Vitaminler

Vitaminlerin Günlük Gereksinimleri. Vitamin, vücudun normal metabolizması için küçük miktarda gerekli olan ve vücudun hücrelerinde yapılamayan organik bir bileşiktir. Vitaminler diyette bulunmadığı zaman, özgül metabolik bozukluklara neden olabilirler. Tablo 71-3, erişkin bir kişinin günlük ihtiyacı olan önemli vitaminlerin miktarlarını göstermektedir. Bu gereksinimler, vücut büyüklüğü, büyüme hızı, egzersiz düzeyi ve hamilelik gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değişir.

Vücutta Vitaminlerin Depolanması. Vitaminler bütün hücrelerde az miktarda depolanır. Bazı vitaminler ise büyük ölçüde karaciğerde depolanır. Örneğin, karaciğerde depolanan A vitamini hiç vitamin almayan bir kişiye 5-10 ay kadar yetebilir ve karaciğerin D vitamini deposu dışarıdan hiç D vitamini almayan bir kişi için genellikle 2-4 ay kadar yeterlidir.

Suda çözünen çoğu vitaminlerin depolanması nispeten azdır. Bu, özellikle B vitaminlerinin bir çoğu için doğrudur. Diyetinde B kompleks vitaminleri eksik olan bir kişide, eksikliğin klinik belirtileri bazen birkaç günde ortaya çıkar (B_{12} vitamini bunun dışındadır, çünkü karaciğerdeki deposu bir yıl veya daha uzun süre yetebilir). Suda çözünen bir başka vitamin olan C vitamininin yokluğu bir kaç haftada belirtilerin ortaya çıkışına yol açabilir ve 20-30 hafta içinde ölüme götürebilir.

TABLO 71-3

Günlük Vitamin Gereksinimleri

Vitamin	Miktarı
A	5000 İÜ
Tiyamin	1,5 mg
Riboflavin	1,8 mg
Niyasin	20 mg
Askorbik asit	45 mg
D	400 İÜ
E	15 İÜ
K	70 µg
Folik asit	0,4 mg
B_{12}	3 µg
Piridoksin	2 mg
Pantotenik asit	Bilinmiyor

A Vitamini

A vitamini hayvansal dokularda, retinol şeklinde bulunur. Bu vitamin bitkisel besinlerde bulunmaz. Ancak, A vitaminine dönüştürülen *provitaminler* birçok bitkisel gıdalarda bol miktarda bulunur. Bunlar sarı ve kırmızı *karotenoid pigmentlerdir*. Kimyasal yapıları A vitaminine benzediği için karaciğerde A vitaminine dönüştürülebilirler.

A Vitamini Eksikliği "Gece Körlüğü"ne ve Epitel Hücre Büyümesinde Bozukluklara Neden Olur. A vitamininin vücut metabolizmasındaki temel işlevi, Bölüm 50'de tartışıldığı gibi, gözün retinasındaki pigmentlerinin oluşturulmasında kullanılmasıdır. Görme pigmentlerinin oluşumu için A vitamini gerekir ve bu nedenle gece körlüğü önlenir.

Vücuttaki hücrelerin çoğunun normal büyümesi ve özellikle çeşitli tipteki epitel hücrelerinin çoğalması ve normal gelişimi için de A vitamini gereklidir. A vitamini eksikliğinde vücudun epitel yapıları keratinize olmaya başlar. A vitamini eksikliği (1) derinin pullanması ve bazen akne; (2) genç hayvanlarda iskelet gelişiminin duraklaması dahil, büyüme yetersizliği; (3) özellikle testislerde germinal epitelin atrofisiyle birlikte üremenin bozulması, dişide bazen cinsel döngünün kesintiye uğraması; ve (4) korneanın keratinizasyonu sonucu kornea bulanıklıkları ve körlük şeklinde kendini belli eder.

Ayrıca, A vitamini eksikliğinde hasara uğrayan epitel yapılarında örneğin, gözün konjuktivası, idrar ve solunum yollarında sıklıkla enfeksiyon görülür. Bu nedenle A vitaminine "anti-enfeksiyon" vitamini denilmiştir.

Tiyamin (B1 Vitamini)

Tiyamin metabolik sistemlerde başlıca *tiyamin pirofosfat* şeklinde görev yapar. Bu bileşik bir *kokarboksilaz* olarak, başlıca pirüvik asit ve öteki α- keto asitlerin dekarboksilasyonunda, Bölüm 67'de tartışıldığı gibi, bir protein dekarboksilazla birlikte çalışır.

Tiyamin eksikliğinde *(beriberi),* dokularda pirüvik asit ve bazı amino asitlerin kullanılması azalırken, yağların kullanılması artar. Bu nedenle, tiyamin özgül olarak karbonhidratların ve birçok amino asitlerin son metabolizmaları için gereklidir. Bu besinlerin kullanımlarının azalmış olması, tiyamin eksikliğinde görülen birçok bozukluklardan sorumludur.

Tiyamin Eksikliği Merkezi ve Periferik Sinir Sisteminde Lezyonlara Yol Açar. Merkezi sinir sistemi enerjisinin hemen hemen tamamı karbonhidratların metabolizmasına bağımlıdır. Tiyamin eksikliğinde, sinir dokusunun yüzde 50-60 oranında azalan glikoz tüketimi, yağ metabolizmasından türeyen keton cisimlerinin kullanımı ile karşılanır. Tiyamin eksikliğinde, merkezi sinir sisteminin nöron hücrelerinde sıklıkla kromatoliz ve şişmeye rastlanır. Kötü beslenen nöron hücrelerine özgün olan bu değişiklikler, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölümleri arasındaki iletişimi bozabilir.

Ayrıca, tiyamin eksikliği hem periferik ve hem de merkezi sinir sisteminde sinir liflerinin *miyelin kılıflarında dejenerasyona* yol açabilir. Periferik sinirlerdeki bu lezyonlar, sık olarak bu sinirlerin aşırı uyarılabilirlik kazanmalarına neden olur. Bu durumda, bir veya birkaç periferik sinir boyunca yayılan ağrılara yol açar "polinörit" denilen hastalık tablosu ortaya çıkar. Ayrıca, medulla spinalisteki sinir yollarında *paralizi* yaratan dejenerasyonlar görülür. Bazen paralizi bulunmasa bile, kaslar atrofi sonucu ileri derecede güçsüz kalırlar.

Tiyamin Eksikliği Kalbin Gücünü Azaltır ve Periferik Vazodilatasyona Yol Açar. Şiddetli tiyamin eksikliği olan bir kişide kalp kasının zayıflamasına bağlı olarak ergeç *kalp yetmezliği* gelişir. Ayrıca kanın kalbe dönüşü de normalin iki katına çıkabilir. Bu durum, tiyamin eksikliğine bağlı *periferik vazodilatasyondan* kaynaklanır. Bu da muhtemelen, dokularda metabolik enerji azlığına bağlı oluşan lokal vasküler dilatasyona bağlıdır. Bu nedenle, tiyamin eksikliğinin kalpteki etkileri, kısmen kalbe dönen kan miktarının artmasından, kısmen de kalp kasının zayıflamasından kaynaklanır. Bazı kişilerde, tiyamin eksikliğinde kalp yetersizliğine bağlı olarak büyük ölçüde *periferik ödem* ve *assit* gelişir.

Tiyamin Eksikliği Gastrointestinal Sistem Bozukluklarına Yol Açar. Tiyamin eksikliğinde, sindirim bozukluğu, şiddetli kabızlık, anoreksi, mide atonisi ve hipoklorhidri gibi gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. Bu etkilerin tümü, gastrointestinal sistemdeki düz kaslar ve bezlerin karbonhidrat metabolizmasından yeterli enerjiyi sağlayamamalarına bağlanabilir.

Tiyamin eksikliğinin polinörit, kardiyovasküler semptomlar ve gastrointestinal bozuklukları kapsayan tablosu, özellikle kardiyovasküler semptomlar baskın olduğu zaman, beriberi olarak adlandırılır.

Niyasin

Nikotinik asit de denilen niyasin, vücutta nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) şeklinde koenzim olarak fonksiyon yapar. Bu koenzimler hidrojen alıcısıdır; çeşitli tiplerdeki dehidrojenazlar aracılığıyla besin maddelerinden ayrılan hidrojen atomlarıyla birleşirler. Bu koenzimlerin etkileri Bölüm 67'de anlatılmıştır. Niyasin eksikliğinde, dehidrojenasyon normal hızda sürdürülemez ve buna bağlı olarak hücrelerin işlev yapan elemanlarına besinlerden oksidatif enerji sağlanması normal hızda gerçekleşemez.

Niyasin eksikliğinin erken dönemlerinde, kas güçsüzlüğü ve bezlerden salgıların azalması gibi basit fizyolojik değişiklikler gözlenir. Ancak, ciddi yetersizlikte, dokuların ölümü kaçınılmazdır. Merkezi sinir sisteminin pek çok bölümünde patolojik lezyonlar ortaya çıkar ve kalıcı bunama veya çeşitli tiplerde psikozlar gelişir. Ayrıca, deride mekanik iritasyona ya da güneş ışınına maruz kalan yerlerde çatlamalar, pigmentli alanlar oluşur. Bu durum, derinin iritasyonun yaptığı hasara karşı tamir yeteneğinin kaybolduğunu göstermektedir.

Niyasin eksikliğinde, ağız ve gastrointestinal kanalın diğer bölümlerindeki müköz zarlarda yoğun iritasyon ve buna bağlı çeşitli gastrointestinal bozukluklar ortaya çıkar. Ciddi vakalarda, yaygın gastrointestinal kanamalara yol açabilir. Bu durum olasılıkla gastrointestinal epitel metabolizmasının yaygın şekilde azalmış olmasına ve epitel tamirinin düzgün gerçekleşememesine bağlıdır.

Pellagra adı verilen klinik tablo ve köpeklerde görülen *siyah dil* hastalığı, niyasin eksikliğine bağlı durumlardır. Belli ölçüde niyasine dönüştürülebilen triptofan amino asidi mısırda az olduğundan, mısırla beslenen insanlarda pellagra çok yaygındır.

Riboflavin (B_2 Vitamini)

Riboflavin, dokularda normal olarak fosforik asitle birleşerek iki koenzim olan, *flavin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleoid (FAD)*'i oluşturur. Bunlar da mitokondrilerdeki önemli oksidatif sistemlerde hidrojen taşıyıcısı olarak görev yaparlar. NAD, özgül dehidrojenazlarla birlikte çalışarak, çeşitli besin maddelerinden ayrılan hidrojeni alır ve FMN veya FAD'a verir. En sonunda, hidrojen oksijenle okside olmak üzere, mitokondri matriksine iyon şeklinde serbestlenir. Bu sistem Bölüm 67'de açıklanmıştır.

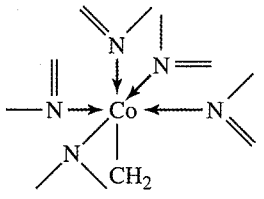
Aşağı sınıf hayvanlarda riboflavin eksikliğinde ağır dermatit, kusma, ishal, kaslarda spastisite ortaya çıkar. Sonunda kaslar zayıflar, koma ve vücut sıcaklığının düşmesini ölüm izler. Ağır riboflavin eksikliği vakalarındaki birçok belirtiler, niyasin eksikliğinde görülenlerin aynısıdır. Her iki durumda da bozuklukların hücrelerde oksidatif süreçlerin bastırılmasından kaynaklandığı sanılmaktadır.

İnsanlarda riboflavin eksikliğinin, hayvan deneylerindekilere benzer belirgin düşkünlüklere yol açacak kadar ağır şekilde ortaya çıktığı olgular görülmemiştir. Ancak hafif derecede riboflavin eksikliğine sıklıkla rastlamak mümkündür. Bu tip eksiklik, sindirim bozukluklarına, deride ve gözlerde yanma duygusuna, ağız köşelerinde çatlama, baş ağrıları, mental depresyon, unutkanlığa vb. yol açar.

Riboflavin eksikliğinin belirtileri nisbeten hafif olmakla beraber, sıklıkla tiyamin ya da niyasin eksikliği ile birlikte bulunur. Bu nedenle *pellagra, beriberi, şupru ve kwashiorkor* gibi eksiklik sendromları beslenme bozukluğunun diğer yönlerinin yanısıra birçok vitaminlerin birlikte eksikliklerinden kaynaklanabilir.

B_{12} Vitamini

Aşağıda gösterilen ortak prostetik gruba sahip birçok *kobalamin* bileşikleri B_{12} vitamini aktivitesi gösterirler.



Hemoglobin moleküllerindeki demire benzer şekilde koordinasyon bağlarına sahip olan bu prostetik gurubun, kobalt içerdiğine dikkat ediniz. Kobalt atomunun da demir gibi, başka maddelerle geridönüşlü olarak birleşerek işlev yapması olasıdır.

B_{12} Vitamini Eksikliği Pernisiyöz Anemiye Yol Açar. B_{12} vitamini bir hidrojen alıcı koenzim olarak çeşitli metabolik işlevleri yürütür. En önemli işlevi, gen eşlenmesinde gerekli bir basamak olan ribonükleotidin deoksiribonükleotide indirgenmesinde bir koenzim gibi hareket etmesidir. Bu B_{12} vitamininin iki önemli işlevini açıklayabilir: (1) büyümeyi hızlandırma ve (2) eritrositlerin yapımını ve olgunlaşmasını hızlandırma. Bu ikinci işlevi, Bölüm 32'de B_{12} vitamini eksikliğinde eritrositlerin olgunlaşma yetersizliğine bağlı gelişen bir anemi olan pernisiyöz anemi ile ilişkili olarak tartışılmıştır.

B_{12} Vitamini Eksikliği Medulla Spinalisteki Kalın Sinir Liflerinde Demiyelinizasyona Yol Açar. B_{12} vitamini eksikliği olan kişilerde, özellikle medulla spinalisin arka kordonlarındaki ve bazen de yan kordonlarındaki sinir liflerinde demiyelinizasyon görülür. Bunun bir sonucu olarak, pernisiyöz anemili birçok insanda periferik duyu kaybı fazladır ve şiddetli vakalarda paralizi bile ortaya çıkar.

B_{12} vitamini eksikliğinin yaygın nedeni, bu vitaminin besinlerde bulunmayışı değil, ileum mukozasından emilimi için gerekli olan ve mide bezlerinin paryetal hücreleri tarafından salgılanan *intrensek faktörün* eksikliğidir. Bu konu Bölüm 32 ve 66'da tartışılmıştır.

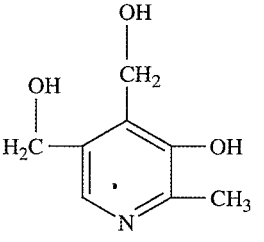
Folik Asit (Pteroyilglutamik Asit)

Çeşitli pteroyilglutamik asitler, "folik asit etkisi" gösterirler. Folik asit, işlevlerini hidroksimetil ve formil gruplarını taşıyarak yürütür. *Vücuttaki belki de en önemli görevi, DNA sentezinde gerekli olan pürinlerin ve timinin sentezidir.* Bu nedenle folik asit, B_{12} vitamini gibi hücresel genlerin eşlenmesi için gereklidir. Bu belki folik asidin en önemli işlevlerinden birini oluşturan, büyümeyi hızlandırıcı etkisini açıklayabilir. Gerçekten de, diyette bulunmadığı zaman hayvan çok az büyüme gösterir.

Folik asit, B_{12} vitamininden daha güçlü bir şekilde büyümeyi hızlandırır. Bölüm 32'de tartışıldığı gibi, B_{12} vitaminine benzer şekilde eritrositlerin olgulaşmasında da önemlidir. Ancak B_{12} vitamini ve folik asit, eritrositlerin büyümesinde ve olgunlaşmasında özgül ve farklı kimyasal işlevler yürütürler. Folik asit eksikliğinin önemli sonuçlarından biri, pernisiyöz anemide görülene hemen hemen benzeyen makrositer anemi gelişmesidir. Bu durum, çoğu kez yalnız folik asitle etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

Piridoksin (B_6 Vitamini)

Piridoksin hücrelerde *piridoksal fosfat* şeklinde bulunur ve amino asit ve protein metabolizmasıyla ilgili birçok kimyasal reaksiyon için koenzim olarak görev yapar. *En önemli rolü, amino asitlerin sentezindeki transaminasyon olayındaki koenzim görevidir.* Sonuç olarak, piridoksin metabolizmanın, özellikle protein metabolizmasının birçok kilit noktalarında rol oynar. Aynı zamanda, bazı amino asitlerin hücre zarlarından taşınmasında da görev yaptığı kabul edilmektedir.



Piridoksin

Diyette piridoksin eksikliği, aşağı sınıf hayvanlarda dermatite neden olabilmekte, büyüme hızını duraklatabilmekte, karaciğer yağlanmasına ve anemiye yol açabilmektedir. Mental faaliyetleri bozduğuna dair kanıtlar da vardır. Nadiren, çocuklarda piridoksin eksikliğine bağlı konvülsiyon, dermatit ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozuklukların ortaya çıktığı bilinmektedir.

Pantotenik Asit

Pantotenik asit vücutta başlıca, hücrelerde birçok metabolik rolleri olan *koenzim A* (CoA) ile bağlanır. Bölüm 67 ve 68'de ayrıntılı olarak tartışılan bu görevlerden ikisi şunlardır: (1) Dekarboksile pirüvik asidin, sitrik asit döngüsüne girmeden önce asetil-CoA'ya çevrilmesi ve (2) yağ asidi moleküllerinin çok sayıda asetil-CoA moleküllerine yıkılması. *Böylece pantotenik asidin yokluğu, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarının her ikisini de baskılayabilir.*

Pantotenik asit eksikliği aşağı sınıf hayvanlarda büyümeyi geciktirir, üreme faaliyetlerini engeller, tüylerin kırlaşmasına, dermatit, karaciğer yağlanması ve böbreküstü korteksinde hemorajik nekroza yol açabilir. İnsanda kesin bir eksiklik sendromu kanıtlanmamıştır. Bu belki de, bu vitaminin hemen hemen bütün besinlerde bulunması ve vücutta az miktarda yapılabilmesine bağlıdır. Ancak bu özellikler pantotenik asidin vücuttaki metabolik sistemler için değerli olmadığı anlamına gelmez. Gerçekten de, belki de öteki vitaminler kadar gereklidir.

Askorbik Asit (C Vitamini)

Askorbik Asit Eksikliği Kollajen Liflerin Zayıflamasına Yol Açar. Askorbik asit, kollajenin yapısal bir bileşiği olan hidroksipirolinin oluşumundaki hidroksilasyon aşamasını hızlandıran *pirolil hidroksilazın* aktivasyonu için gereklidir. Askorbik asit olmadan vücudun hemen hemen bütün dokularında yapılan kollajen lifleri kusurlu ve zayıftır. Bu nedenle, C vitamini, derialtı dokusu, kıkırdak, kemik ve dişlerde liflerin büyümesi ve dayanıklılığı için gereklidir.

Askorbik Asit Eksikliği Skorbüte Neden Olur. Geçmişte, sıklıkla uzun deniz yolculuklarında görülen 20-30 hafta süreli askorbik asit eksikliği *skorbüte* neden olurdu. Hastalığın bazı etkileri aşağıda belirtilmiştir. Skorbütün en önemli etkilerinden biri, *yaralarda iyileşmenin yetersizliğidir.* Bu durum hücrelerde kollajen liflerin birikiminin eksikliği ve hücrelerarası bağlayıcı maddelerin yetersizliğinden kaynaklanır. Sonuçta, genellikle birkaç günde iyileşebilen bir yaranın iyileşmesi için ayların geçmesi gerekir.

Askorbik asit yokluğu, *kemik büyümesini duraklatır.* Büyüyen epifizlerdeki hücreler prolifere olmaya devam ederler, ancak hücrelerin arasında yeni kollajen birikimi bulunmadığından kemikleşme eksik kalır ve kemikler büyüme noktalarından kolayca kırılabilir. Askorbik asit eksikliği bulunanlarda, kemikleşmesi tamamlanan kemiklerdeki osteoblastlar, yeni kemik matriksi oluşturamaz. Bunun sonucunda kırılan kemik iyileşmez.

Skorbütte (1) endotel hücreleri uygun şekilde birbirine yapışmadığı ve (2) damar çeperinde normal olarak bulunan kollajen fibriller yetersiz kaldığı için, *kan damarlarının çeperleri aşırı kırılgandır.* Özellikle kapillerler kolayca yırtılabilir ve bütün vücutta pek çok peteşi şeklinde kanama görülür. Derinin altındaki kanamalar bazen bütün vücudu kaplayan purpura halinde görülür. Askorbik asit eksikliğini test etmek için, üst kola tansiyon aletinin manşeti ile basınç uygulayarak peteşi oluşup oluşmadığı gözlenir. Bu işlem kanın venöz dönüşünü engeller ve kapiller basıncı yükseltir. Şiddetli askorbik asit eksikliğinde, ön kol derisinde kırmızı lekeler ortaya çıkar.

İleri derecede skorbütte bazen kas hücrelerinde ayrılmalar, dişetlerindeki lezyonlara bağlı dişlerde gevşemeler, ağızda enfeksiyonlar gelişir. Kan kusma, kanlı dışkılama, serebral hemoraji gelişebilir ve nihayet ölümden önce çoğu kez ateş çok yükselir.

D Vitamini

D vitamini gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırır ve kemiklerde kalsiyum birikimine yardım eder. D vitamini, ileum epitelinde kalsiyumun aktif taşınmasını hızlandırarak kalsiyum emilimini artırır. Özellikle ince barsak epitel hücrelerinde kalsiyum emilimine yardım eden kalsiyum bağlayıcı proteinin oluşumunu artırır. D vitamininin, vücutta kalsiyum metabolizmasındaki ve kemik oluşumundaki özgül işlevleri Bölüm 79'da incelenmiştir.

E Vitamini

Birbiriyle ilgili birçok bileşik, E vitamini aktivitesi gösterir. İnsanlarda çok nadir olarak E vitamini eksikliği görülür. Aşağı sınıf hayvanlarda E vitamini yokluğu, testiste germinal epitelin dejenerasyonu ile erkeklerde kısırlığa yol açar. E vitamini yokluğu, dişide gebe kaldıktan sonra fetusun rezorbsiyonuna neden olur. E vitamini eksikliğinde görülen bu etkiler nedeniyle, E vitaminine bazen "antisterilite vitamini" adı verilir.

Hemen hemen tüm vitaminler gibi, *E vitamini eksikliği de normal büyümeyi engeller ve bazen böbrekte tübül hücrelerinin ve kâs hücrelerinin dejenerasyonuna neden olur.* E vitaminin başlıca doymamış yağ asitleriyle ilgili olarak görev yaptığına ve doymamış yağların oksidasyonunu engellediğine inanılmaktadır. E vitamini yokluğunda, hücrelerde doymamış yağ asitleri azalır ve mitokondriler, lizozomlar ve hatta hücre zarı gibi organellerde anormal yapısal ve işlevsel değişiklikler görülür.

K Vitamini

K vitamini karaciğerde, kan pıhtılaşması için önemli olan protrombin, faktör VII (prokonvertin), faktör IX ve faktör X'un oluşumu için gereklidir. K vitamini eksikliğinde kanın pıhtılaşması gecikir. Bu vitaminin işlevi ve dikumarol gibi bazı antikoagülanlarla ilişkisi Bölüm 35'te ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Hem doğal ve hem de sentetik birçok farklı bileşik K vitamini aktivitesi gösterir. Diyette K vitamini eksikliği nedeniyle kanamaya eğilimin artması çok nadirdir; çünkü K vitamini kalın barsakta bakteriler tarafından sentez edilir. Bununla birlikte, kolon bakterileri, büyük miktarda antibiyotiklerin alınmasıyla ortadan kaldırılırsa hızla K vitamini eksikliği gelişir. Çünkü, bu bileşik normal diyette çok az miktarda bulunmaktadır.

Mineral Metabolizması

Sodyum, potasyum, klorür vb. minerallerin bir çoğunun işlevleri kitabın ilgili bölümlerinde sunulmuştur. Bu nedenle, burada yalnızca minerallerin başka yerde anlatılmayan özgül işlevlerinden söz edilecektir. Vücutta bulunan en önemli mineraller Tablo 71-4'de ve günlük gereksinimleri Tablo 71-5'de gösterilmektedir.

Magnezyum. Magnezyum hücrelerde potasyumun yaklaşık altıda biri kadar bulunur. Magnezyum birçok hücreiçi enzimatik reaksiyon, özellikle karbonhidrat metabolizması ile ilgili reaksiyonlar için katalizör olarak gereklidir.

Hücredışı sıvının magnezyum konsantrasyonu az olup sadece 1,8-2,5 mEq/litre kadardır. Hücredışı magnezyum konsantrasyonunun artması, sinir sistemi aktivitesini ve iskelet kaslarında kasılmayı baskılar. Bu ikinci etki kalsiyum verilerek ortadan kaldırılır. Düşük mag-

TABLO 71-4

70 Kilogram Ağırlığındaki Bir Erkeğin Ortalama Vücut Bileşimi

Vücut Bileşimi	Miktar (gram)
Su	41.400
Yağ	12.600
Protein	12.600
Karbonhidrat	300
Sodyum	63
Potasyum	150
Kalsiyum	1.160
Magnezyum	21
Klorür	85
Fosfor	670
Kükürt	112
Demir	3
İyot	0,014

TABLO 71-5

Erişkinlerin Ortalama Günlük Mineral Gereksinimi

Mineral	Miktar
Sodyum	3,0 g
Potasyum	1,0 g
Klorür	3,5 g
Kalsiyum	1,2 g
Fosfor	1,2 g
Demir	18 mg
İyot	150.0 μg
Magnezyum	0,4 g
Kobalt	Bilinmiyor
Bakır	Bilinmiyor
Mangan	Bilinmiyor
Çinko	15 mg

nezyum konsantrasyonu sinir sisteminde uyarılabilirliği artırır, periferik vazodilatasyona ve özellikle akut miyokard infarktüsünden sonra kardiyak aritmilere yol açar.

Kalsiyum. Kalsiyum, vücutta başlıca kemiklerde kalsiyum fosfat halinde bulunur. Bu konu ve hücredışı sıvıdaki kalsiyum içeriği Bölüm 79'da ayrıntılı bir şekilde tartışılacaktır. Hücredışı sıvılarda kalsiyum iyon miktarının artması kalbin sistolde durmasına yol açabilir ve mental bir depresan gibi etki edebilir. Diğer taraftan düşük kalsiyum düzeyi ise, sinir liflerinde tetaniyle sonuçlanan spontan deşarjlara neden olabilir. Bu durum da Bölüm 79'da tartışılacaktır.

Fosfor. *Fosfat hücreiçi sıvıların ana anyonudur.* Fosfatlar geri dönüşümlü biçimde birçok koenzim sistemlerinin ve metabolik olayların işlemesi için gerekli bileşiklerle birleşme yeteneğine sahiptirler. Fosfatların birçok önemli reaksiyonları, özellikle ATP, ADP ve fosfokreatinin işlevleri ile ilişkili olarak bu konunun diğer bölümlerinde sıralanmıştır. Bölüm 79'da tartışılacağı gibi, kemikler de çok miktarda kalsiyum fosfat içerir.

Demir. Demirin vücuttaki işlevi, özellikle hemoglobin oluşumu ile ilişkisi Bölüm 32'de açıklanmıştır. *Vücuttaki demirin üçte ikisi hemoglobinin yapısında yer alır.* Diğer şekilleri ise, daha az miktarda olmak üzere, karaciğerde ve kemik iliğinde bulunur. Vücudun tüm hücrelerinin mitokondrilerinde demir içeren elektron taşıyıcıları (özellikle sitokromlar) bulunur. Bunlar hücrelerde görülen oksidasyonun çoğu için gereklidir. Bu nedenle demir, bunlar olmadan yaşamın birkaç saniye içinde durabileceği olaylar olan, dokulara oksijen taşınması ve doku hücrelerindeki oksidatif sistemlerin çalışması için mutlaka gereklidir.

Vücuttaki Önemli Eser Elementler. Vücutta çok az miktarda bulunan bazı elementlere *eser element* denir. Bunların besinlerdeki miktarı çok azdır. İçlerinden birinin yokluğunda özgül eksiklik sendromları ortaya çıkar. En önemlilerinden üç tanesi iyot, çinko ve florürdür.

İyot. En iyi bilinen eser element iyottur. Bu element Bölüm 76'da tiroid hormonunun oluşumu ve işlevi ile ilişkili olarak tartışılmıştır. Tablo 71-4'de gösterildiği gibi, tüm vücutta ortalama 14 miligram kadar bulunur. İyot *tiroksin* ve *triiyodotironin* oluşumu için gereklidir. Bu iki tiroid hormonu vücudun tüm hücrelerinde metabolizmanın normal hızda devamı için gereklidir.

Çinko. Çinko birçok enzimin entegral bölümünü oluşturur. Bunlardan en önemlisi olan *karbonik anhidraz*, özellikle eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu enzim periferik kapiller kanın eritrositlerinde karbon dioksidin suyla hızla birleşmesinden ve pulmoner kandan karbon dioksidin hızla alveollere serbestlenmesinden sorumludur. Karbonik anhidraz gastrointestinal mukoza, böbrek tübülleri ve vücuttaki birçok bezlerin epitel hücrelerinde de büyük miktarda bulunur. Bu nedenle karbon dioksit metabolizmasıyla ilgili birçok reaksiyonun yürütülmesi için az miktarda çinko gereklidir.

Çinko aynı zamanda *laktik dehidrojenazın* da bir bileşenidir. Bu nedenle, pirüvik asit ile laktik asidin birbirine dönüşmeleri için önem taşır. Bazı *peptidazların* yapısında bulunduğundan gastrointestinal sistemde proteinlerin sindirimi için de önemlidir.

Florür. Florür metabolizma için gerekli bir element gibi gözükmemekle birlikte, dişlerin oluşumu sırasında vücutta bulunan az miktardaki florürün daha sonraki yaşamda diş çürüklerini önleme yönünden önemi vardır. Florür dişleri kuvvetlendirmez ancak, bilinmeyen bir yoldan çürümeyi baskılar. Florürün diş minelerindeki hidroksiapatit kristallerinin içinde bulunduğu ve diş çürümelerine neden olan bakteri enzimlerinin aktivasyonu için gerekli birçok eser elementle birleştiği kabul edilmektedir. Böylece, florür varlığında enzimler inaktif kalır ve diş çürümelerine yol açmaz.

Aşırı miktarda florür alınması *floroza* yol açar. Hafif vakalarda dişlerde benekler görülür, daha ağır vakalarda ise kemiklerde genişleme meydana gelir. Bu durumda florürün, aralarında fosfatazların da bulunduğu bazı metabolik enzimlerdeki eser elementlerle birleşerek, onları kısmen inaktif duruma getirdiği düşünülmektedir. Bu teoriye göre, lekeli dişler ve genişlemiş kemikler odontoblast ve osteoblastlardaki enzim sistemlerinin anormalliğine bağlıdır. Lekeli dişler çürüklerin gelişmesine çok direnç göstermekle beraber, bu dişlerin yapısal dayanıklılığı, lekelenme nedeniyle önemli derecede azalmıştır.

Kaynaklar

Barsh GS, Schwartz MW: Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. Nat Rev Genet 3:589, 2002.

Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, et al: Proopiomelanocortinand energy balance: insights from human and murine genetics. J Clin Endocrinol Metab 89:2557,2004.

Cowley MA, Cone RD, Enriori P, et al: Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. Ann N Y Acad Sci 994:175, 2003.

Cowley MA, Grove KL: Ghrelin-satisfying a hunger for the mechanism. Endocrinology 145:2604, 2004.

da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE: Role of hypothalamic melanocortin 3/4 receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. Hypertension 43:1312, 2004.

Davy KP, Hail JE: Obesity and hypertension: two epidemics or one? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286:R803 , 2004.

Druce MR, Small CJ, Bloom SR: Gut peptides regulating satiety. Endocrinology 145:2660, 2004.

Dutta A, Dutta SK: Vitamin E and its role in the preventionof atherosclerosis and carcinogenesis: a review. J Am Coll Nutr 22:258, 2003.

Flier JS: Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 116:337, 2004.

Fraser PD, Bramley PM: The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. Prog Lipid Res 43:228, 2004.

Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395:763, 1998.

Grundy SM: Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 89:2595, 2004.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity. Am J Hypertens 15:657,2002.

Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, et al: Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. Curr Hypertens Rep 5:386, 2003.

Jequier E, Tappy L: Regulation of body weight in humans. Physiol Rev 79:451, 1999.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78: 1193, 1998.

Kershavv EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 89:2548, 2004.

Korner J, Aronne LJ: Pharmacological approaches lo weight reduction: therapeutic targets. J Clin Endocrinol Metab 89:2616, 2004.

Korner J, Leibel RL: To eat or not to eat-how the gut talks to the brain. N Engl J Med 349:926, 2003.

Kuo JJ, Silva AA, Hall JE: Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. Hypertension 41:768, 2003.

Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food compo-nent for disease prevention? BMJ 328:211, 2004.

National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Trcatmenl of Ovenveight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney, Diseases, 1998. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm.

O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS, Challis BG: Human obesity-lessons from monogenic disorders. Endocrinology 144:3757, 2003.

Powers HJ: Riboflavin (vitamin B_2) and health. Am J Clin Nutr 77:1352, 2003.

Ravussin E: Cellular sensors of feast and famine. J Clin Invest 109:1537, 2002.

Rindi G, Laforenza U: Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. Proc Soc Exp Biol Med 224:246, 2000.

Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC, De Luca LM: Retinoids in embryonal development. Physiol Rev 80:1021, 2000.

Said HM: Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. Annu Rev Physiol 66:419, 2004.

Seeley R, Woods S: Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. Nat Rev Neurosci 4:901, 2003.

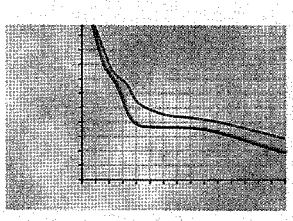
Stanley S, Wynne K, Bloom S: Gastrointestinal satiety signals. III. Glucagon-likc pcptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286:G693, 2004.

Wisse BE, Schwartz MW, Cummings DE: Melanocortin sig naling and anorexia in chronic disease states. Ann N Y Acad Sci 994:275, 2003.

Woods SC: Gastrointestinal satiety signals. I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286:G7, 2004.

Wynne K, Stanley S, Bloom S: The gut and regulation of body weight. J Clin Endocrinol Metab 89:2576, 2004.

Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı



Adenozin Trifosfat Metabolizmada "Enerjinin Parabirimi" Olarak İşlev Yapar

Bundan önceki birkaç bölümde karbohidrat, yağ ve proteinleri kullanarak büyük miktarda adenozin trifosfat (ATP) sentezi yapıldığına, ATP'nin de birçok hücre işlevi için enerji kaynağı oluşturduğuna işaret edilmişti. Bu anlamda, üretilip tüketilebilen ATP'ye "enerjinin parabirimi" denilmektedir. Gerçekten de hücreler enerjiyi, çeşitli besin maddelerinden fonksiyonel sistemlerin bir çoğuna ancak ATP (veya ona çok benzeyen bir nükleotid olan guanozin trifosfat, GTP) yoluyla transfer edebilirler. ATP'nin birçok özellikleri Bolüm 2'de tanımlanmıştır.

Enerjinin parabirimi olarak, ATP'yi çok değerli yapan, iki yüksek enerji bağının herbirinin ayrılmasıyla (standart koşullarda mol başına yaklaşık 7300 kalori, fizyolojik koşullarda da 12.000 kalori) bol miktarda enerjinin serbestlenmesidir. ATP'nin ayrışmasıyla her bir bağdan serbestlenen enerji, uygun bir aktarım sağlanabiliyorsa, herhangi bir kimyasal reaksiyonun herhangi bir aşaması için yeterlidir. Bazı kimyasal reaksiyonlara 12.000 kalorinin sadece bir kaç yüzü yeterli olduğundan, geri kalanı ısı şeklinde kaybedilir.

ATP; Karbohidrat, Yağ ve Proteinlerin Yanması Sonucu Ortaya Çıkar. Daha önceki bölümlerde, çeşitli besinlerin ATP'ye dönüşümünü tartışmıştık. Özetlenirse, ATP aşağıdaki yollarla oluşmaktadır:

1. *Karbohidratların yanması* temel olarak glikozun, daha az oranda da fruktoz gibi diğer şekerlerin yanması ile oluşur. Bu olay hücre sitoplazmasında anaerobik glikoliz ile, mitokondrilerde ise aerobik, *sitrik asit (Krebs) döngüsü* ile gerçekleşir.
2. *Yağ asitlerinin yanması* mitokondrilerde *beta oksidasyon* ile gerçekleşir.
3. *Proteinlerin yanması* amino asitlerin hidrolizini ve aminoasitlerin önce sitrik asit döngüsünün ara bileşiklerine, daha sonra da asetil koenzim A ve karbon dioksite yıkılması ile oluşur.

ATP Çok Önemli Hücresel Bileşenlerin Sentezine Enerji Sağlar. Hücre içinde ATP gerektiren en önemli olay, proteinlerin sentezi sırasında amino asitler arasındaki peptit bağlarının oluşumudur. Çesitli peptit bağları için, bağlanan amino asitlerin cinslerine göre, mol başına 500-5000 kalori gerekir. Bölüm 3'deki protein sentezi ile ilgili tartışmadan hatırlanacağı gibi, her bir peptit bağının oluşumu için gerekli reaksiyonlar zinciri sırasında, dört yüksek enerjili fosfat bağı tüketilmektedir. Bu 48.000 kalorilik bir enerji demektir ve sonradan her bir peptit bağında depo edilecek olan 500-5000 kaloriden çok daha yüksek değerlerdedir.

Geçen bölümlerden hatırlanacağı gibi, ATP, laktik asitten glikoz ve asetil-KoA'dan yağ asidi sentezinde de kullanılır. Ayrıca; kolesterol, fosfolipitler, hormonlar ve vücuttaki hemen hemen tüm öteki maddelerin sentezinde ATP enerjisi kullanılır. Böbreklerden atılan ürenin amonyaktan yapılmasında da ATP gerekir. Belki de, üre oluşumu için boş yere neden enerji tüketildiği merak edilebilir. Ancak vücut sıvılarında amonyağın son derece toksik olduğu hatırlanırsa, vücut sıvılarındaki amonyak konsantrasyonunu daima düşük düzeyde tutan bu reaksiyonun değeri kolayca anlaşılabilir.

ATP Kas Kasılmasına Enerji Sağlar. Kas kasılması ATP'den gelen enerji olmadan gerçekleşemez. Kas liflerindeki önemli kontraktil proteinlerden biri olan miyozin, ATP'yi adenozin difosfata (ADP) parçalayan bir enzim gibi etki yaparak kasılma

için gerekli enerjiyi serbestletir. Kas kasılması olmadan normalde kasta ancak küçük miktarda ATP yıkılır. Kasta kısa süreli en üst düzeyde bir kasılma sırasında ATP kullanım hızı, dinlenim düzeyinin en az 150 katı artabilir. Kas kasılmasında ATP enerjisinin kullanımı ile ilgili ileri sürülen mekanizma Bölüm 6'da tartışılmıştır.

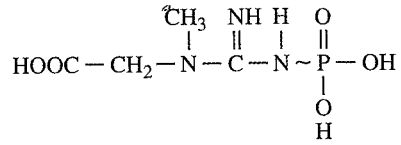
ATP Zarlardan Aktif Taşımaya Enerji Sağlar. Bölüm 4, 27 ve 65'de elektrolitler ve çeşitli besin maddelerinin hücre zarlarından, böbrek tübülleri ve sindirim kanallarından kana aktif transportu tartışılmıştır. Elektrolitlerin büyük kısmı, glikoz, aminoasitler ve asetoasetat gibi maddelerin doğal difüzyonları zıt yönde olsa bile, elektrokimyasal gradyana karşı aktif olarak taşınırlar. Elektrokimyasal gradyana karşı gelmek enerji gerektirir ve bu enerji ATP'den sağlanır.

ATP Bezlerin Salgısına Enerji Sağlar. Bez hücrelerinden salgılanan maddelerin yoğunlaştırılması için enerji gerekli olduğundan, maddelerin konsantrasyon gradyanlarına zıt yöndeki emilimi için geçerli kurallar bezlerin sekresyonuna da uygulanabilir. Ayrıca salgılanacak organik bileşiklerin sentezi için de enerji gereklidir.

ATP Sinir iletisine Enerji Sağlar. Sinir uyarısının yayılması sırasında tüketilen enerji zarın iki tarafında iyonların konsantrasyon farklılıkları şeklinde depo edilen potansiyel enerjiden sağlanır. Öyle ki, lifin içindeki yüksek potasyum konsantrasyonu ile lif dışındaki düşük potasyum konsantrasyonu bir çeşit enerji kaynağı oluşturur. Aynı şekilde zarın dışındaki yüksek sodyum konsantrasyonu da bir başka enerji deposunu temsil eder. Her aksiyon potansiyelinin lif zarı boyunca geçmesi için gerekli enerji, bu enerji deposundan sağlanır ve her biri için az miktarda potasyumun hücre dışına, az miktarda sodyumun da hücre içine taşıması yapılır. Daha sonra, aktif taşıma sistemi ATP'den aldığı enerjiyle iyonları zardan geriye taşıyarak eski durumuna getirir.

Enerji Deposu ve ATP Tamponlanması İçin Yardımcı Bir Depo Olarak Fosfokreatin

Enerji transferinin eşlenmesinde ATP son derece önemli olmakla birlikte, hücre içinde yüksek enerjili fosfat bağları içeren en yüksek miktardaki bileşik ATP değildir. Aksine, aynı şekilde yüksek enerjili fosfat bağlarını içeren fosfokreatin üç ila sekiz kat daha fazla bulunur. *Fosfokreatinin* yüksek enerjili bağı (~), standart koşullarda mol başına yaklaşık 8500 kalori içerir, vücut koşullarında (37°C'de ve reaksiyona giren maddelerin düşük konsantrasyonlarında) ise 13.000 kaloriye çıkar. Bu, ATP moleküllerinde iki yüksek enerjili bağın her birindeki 12.000 kaloriden biraz daha yüksektir. Kreatin fosfatın formülü aşağıda verilmiştir:



Fosfokreatin, besinlerle hücredeki işlevsel sistemler arasındaki enerji aktarımlarında ATP'nin eşleme işlevine benzer şekilde hareket etmez. Enerji aktarımını ATP ile karşılıklı olarak yürütürler. Hücrede fazladan ATP bulunduğu zaman, enerjinin büyük bölümü fosfokreatin sentezinde kullanılır, böylece bir enerji deposu sağlanır. ATP kullanılmaya başlandığı zaman, fosfokreatindeki enerji hızla tekrar ATP'ye oradan da hücrelerin işlevsel sistemlerine geri döner. ATP ile fosfokreatin arasındaki bu geri dönüşümlü ilişki aşağıdaki eşitlikle gösterilebilir:

$$\text{Fosfokreatin} + \text{ADP} \uparrow\downarrow \text{ATP} + \text{Kreatin}$$

Fosfokreatinde yüksek enerjili fosfat bağındaki enerji düzeyinin daha yüksek olmasının (her mol için ATP'dekinden 1000-1500 kalori daha fazla) herhangi başka yerdeki ATP enerjisinin çok az tüketilmesi halinde bile fosfokreatinle ADP arasındaki reaksiyonu daima hızlı bir şekilde yeni ATP oluşumuna doğru ilerlettiğine özellikle dikkat ediniz. Fosfokreatinlerdeki enerji yeni ATP sentezi için kullanılır. Böylece, fosfokreatin bulundukça ATP konsantrasyonunun hemen hemen sabit kalması sağlanmış olur. Bu nedenle, biz ATP-fosfokreatin sistemine ATP "tampon" sistemi diyebiliriz. Vücuttaki hemen hemen bütün reaksiyonların hızı bu sabitliğe bağımlı olduğundan, ATP konsantrasyonunun hemen hemen sabit tutulmasının önemi kolayca anlaşılabilir.

Aerobik Enerjiye Karşı Anaerobik Enerji

Anaerobik enerji, besinlerden oksijen tüketimi olmadan elde edilebilen enerji demektir. *Aerobik enerji* ise, besinlerden yalnız oksidatif metabolizma ile elde edilebilen enerji anlamına gelir. Bölüm 67'den Bölüm 69'a kadar olan konularda karbonhidrat, yağ ve proteinlerin hepsinin ATP sentezi için okside edilebildiğine işaret edilmişti. Bunların arasında sadece *karbonhidratlar oksijensiz olarak enerji eldesinde önemli ölçüde kullanılabilirler.* Bu enerji, glikoz ya da glikojenin glikolitik yıkımı sırasında serbestlenir. Her bir glikoz molekülü pirüvik aside yıkılırken 2 mol ATP oluşur. Ancak, depo glikojen pirüvik aside parçalanırken, glikojendeki her bir glikoz molekülü 3 mol ATP verir. Bu farkın nedeni, hücreye giren serbest glikozun parçalanmaya başlamadan önce 1 mol ATP ile fosforilasyonunun gerekmesidir. Halbuki glikojenden gelen glikoz zaten fosforile durumda bulunduğundan ek ATP tüketimi olmaz. *Böylece, anaerobik koşullarda en iyi enerji kaynağı hücrelerdeki depo glikojendir.*

Hipoksi Sırasında Anaerobik Enerji Kullanımı. Anaerobik enerji kullanımının en iyi örneklerinden biri akut hipokside görülür. Bir kişide solunum durduğu zaman, akciğerlerde az miktarda oksijen bulunur ve bir miktar

oksijen de hemoglobinde depo edilmiştir. Bu oksijen, metabolik olayları ancak iki dakika kadar sürdürmeye yeterlidir. Yaşamın bu süre dışında devam etmesi için ek bir enerji kaynağı gerekir. Glikoliz ile bir kaç dakika daha yetecek kadar enerji sağlanır. Bu durumda, hücrelerdeki glikojen pirüvik aside parçalanır, pirüvik asit laktik aside dönüşür ve Bölüm 67'de anlatıldığı şekilde hücre dışına difüze olur.

Ani Şiddetli Aktivite Sırasında Anaerobik Enerji Kullanımı Başlıca Glikolizden Sağlanır. Kaslar birkaç saniye çok büyük bir güçte çalışabilir, ancak uzun süreli aktivitede bu güç çok azalır. Enerji sağlamada çok yavaş oldukları için ağır bir aktivitenin ani başlaması sırasında gereken ilave enerjinin çoğu oksidatif süreçlerden sağlanamaz. Bunun yerine, ek enerji anaerobik kaynaklardan sağlanır. Bunlar: (1) kas hücrelerinde mevcut bulunan ATP, (2) hücrelerdeki fosfokreatin ve (3) glikojenin laktik aside glikolitik yıkımından serbestlenen anaerobik enerjidir.

Kasta, hücreiçi sıvıdaki en fazla ATP miktarı litrede ancak 5 milimol kadardır. Bu miktar en yüksek derecede kas kasılmasını bir saniyeden fazla devam ettiremez. Hücrelerdeki fosfokreatin miktarı üç-sekiz kat fazla olduğu halde fosfokreatinin hepsi kullanılsa bile maksimum kasılma ancak 5-10 saniye daha devam ettirilebilir.

Glikolizle enerji, oksidatif enerjiye göre çok daha hızlı serbestlenebilir. Bu nedenle, 5-10 saniyeden daha fazla, ancak bir iki dakikadan daha kısa süreli ağır aktivitede enerji, anaerobik glikolizden sağlanır. Ağır egzersizde kasta glikojen azalırken, kanda laktik asit konsantrasyonu artar. Egzersiz biter bitmez, oksidatif mekanizma ile laktik asidin yaklaşık beşte dördü glikoza çevrilir, geri kalanı pirüvik aside dönüşerek sitrik asit döngüsünde yıkılır ve okside edilir. Glikoza çevrilme başlıca karaciğerde yapılır ve glikoz kanla kasa taşınarak orada tekrar glikojen halinde depo edilir.

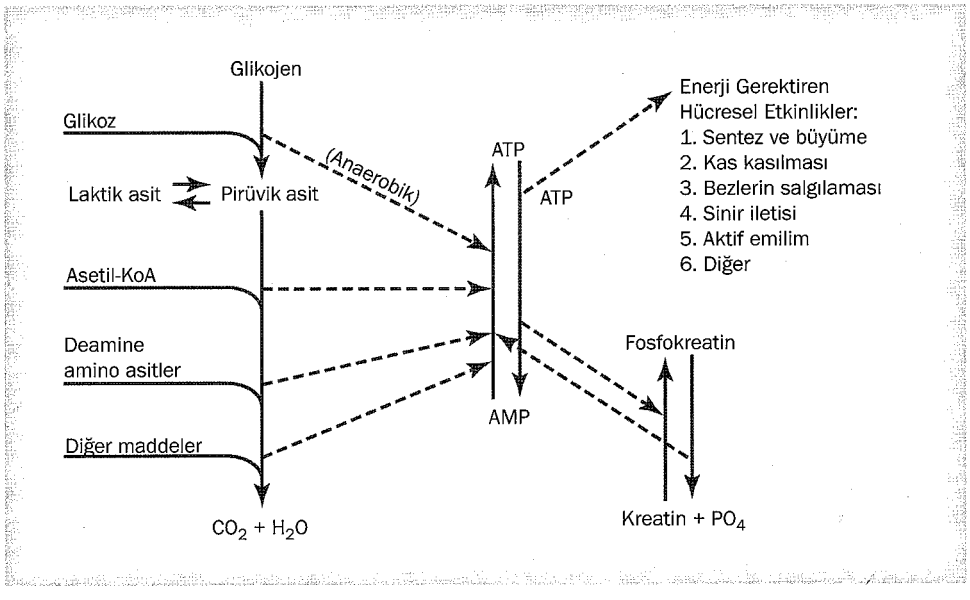
Ağır Egzersiz Sonrası Fazladan Oksijen Tüketimine Bağlı Oksijen Borcu. Ağır bir egzersiz döneminden sonra kişinin derin solunum yaparak en azından birkaç dakika ve bazen bir saate kadar varabilen bir süreyle fazla miktarda oksijen tükettiği görülür. Bu fazla oksijen, (1) egzersiz sırasında biriken laktik asidi glikoza çevirmek, (2) adenozin monofosfat ve ADP'yi ATP'e çevirmek, (3) kreatin ve fosfatı fosfokreatin'e çevirmek, (4) hemoglobin ve miyoglobin'e bağlı oksijenin normal konsantrasyonlarını tekrar oluşturmak ve (5) akciğerlerdeki oksijen konsantrasyonunu normal düzeye çıkarmak için kullanılır. Egzersizden sonra oksijenin bu fazladan tüketimine *oksijen borcunun kapatılması* adı verilir.

Oksijenin borcunun ilkeleri Bölüm 84'de spor fizyolojisi ile ilgili olarak daha ayrıntılı ele alınacaktır. Bir kişinin oksijen açığını giderme yeteneği bazı atletik etkinliklerde özellikle önem taşır.

Hücrelerde Enerji Kullanımının Özeti

Bundan önce birkaç bölümdeki bilgi ve tartışmalara dayanarak, hücrelerde enerjiden yararlanma yollarının tümünü şöyle birleştirebiliriz. Şekil 72-1 glikojen ve glikozun ATP oluşturmak üzere anaerobik kullanımını ve karbohidrat, yağ, protein ve diğer maddelerden gelen bileşiklerin aerobik kullanımı ile daha fazla ATP oluşumunu göstermektedir. ATP de, hücrelerde fosfokreatin ile geridönüşümlü bir denge içindedir. Fosfokreatin hücrede ATP'den daha fazla bulunduğu için hücrede depo edilmiş enerjinin çoğu bu enerji deposundadır.

ATP'den elde edilen enerji, hücrelerin çeşitli işlevsel sistemleri tarafından sentez ve büyüme, kas kasılması, bezlerin salgısı, sinir uyarısının iletisi, aktif emilim ve diğer hücresel aktiviteler için kullanılabilir. Eğer hücresel aktivite için oksidatif metabolizmanın karşılayacağından daha büyük miktarda enerji gerekirse, ilk olarak fosfokreatin deposu kullanılmakta, bunu da hızlı glikojen yıkımı izlemektedir. Oksidatif metabolizma,



ŞEKİL 72-1

Besinlerden adenilik asit sistemine, oradan da hücrelerin işlevsel birimlerine enerji aktarımını gösteren genel şema (Soskin ve Levine'den değiştirilerek: Carbohydrate Metabolism. University of Chicago Press. 1946, 1952 The University of Chicago.)

hücrelerde anaerobik süreçler kadar hızlı enerji sağlayamasa da tüketimin yavaş olduğu durumlarda enerji depoları (esas olarak yağ) varolduğu sürece oksidatif süreçler devam edebilir.

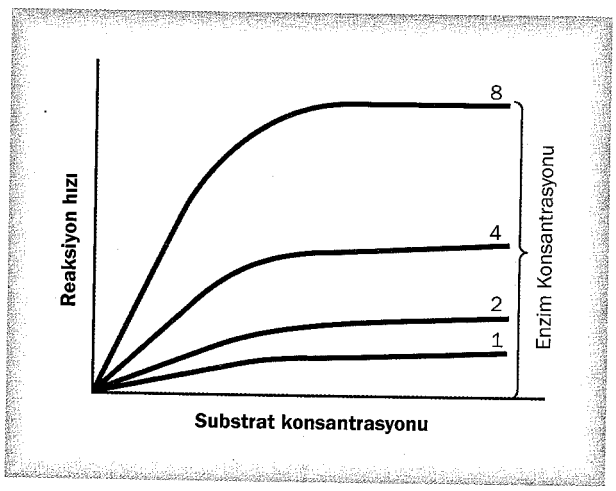
Hücrede Enerji Serbestlenmesinin Denetimi

Enzimle Katalizlenen Reaksiyonların Hız Kontrolü. Hücrelerde enerji serbestlenmesinin kontrolünü tartışmadan önce, enzimatik olarak katalize edilen kimyasal reaksiyonlarda hız kontrolünün temel ilkelerini gözden geçirmek yerinde olur. Çünkü bu tip reaksiyonlar vücutta hemen hemen benzer şekilde yürütülmektedir. Enzimin bir kimyasal reaksiyonu katalize etme mekanizması şöyle özetlenebilir. Ilk olarak, enzim reaksiyondaki substratlardan biri ile gevşek olarak bağlanır. Bu, substrattaki bağlanma güçlerini öteki maddelerle reaksiyona girebilecek şekilde değiştirir. Böylece, kimyasal reaksiyonun hızını hem enzim konsantrasyonu hem de enzime bağlanan substrat konsantrasyonu saptar. Bu kavramı şu temel eşitlikle ifade edebiliriz:

$$\text{Reaksiyon hızı} = \frac{K_1 x\ [\text{Enzim}] \times [\text{Substrat}]}{K_2 + [\text{Substrat}]}$$

Buna *Michaelis-Menten* eşitliği denilir. Şekil 72-2 bu eşitliğin uygulanmasını göstermektedir.

Metabolik Reaksiyonların Düzenlenmesinde Enzim Konsantrasyonunun Rolü. Şekil 72-2'de görüldüğü gibi, *substrat yeteri kadar yüksek konsantrasyonda* bulunduğu zaman, şeklin sağ yarısında belirtildiği üzere kimyasal reaksiyonun hızını tamamen enzim konsantrasyonu saptar. Böylece enzim konsantrasyonu göreceli olarak I'den 2, 4 ya da 8'e çıktığı zaman, reaksiyon hızı da orantılı olarak artar. Örneğin, diyabetes mellitusta, büyük miktarda substrat glikoz böbrek tübüllerine geldiği zaman, tübüler glikozun biraz daha artması geri-emilim hızını pek artıramaz, çünkü taşıma enzimleri doymuştur. Bu koşullar altında glikozun emilim hızını glikozun konsantrasyonu değil, neredeyse tümüyle, proksimal tübül hücrelerindeki glikoz taşıyıcı enzimlerin konsantrasyonu belirler.



ŞEKİL 72-2

Substrat ve enzim konsantrasyonlarının enzimle katalize edilen reaksiyonların hızına etkisi

Metabolik Reaksiyonların Düzenlenmesinde Substrat Konsantrasyonun Rolü. Şekil 72-2'de substrat konsantrasyonu düşük olduğu zaman reaksiyon için az miktarda enzimin bile yeterli olduğuna dikkat ediniz. Böyle bir durumda reaksiyonun hızı enzim konsantrasyonu kadar substrat konsantrasyonuna da bağımlı olur. Bu durum barsaklar ve böbrek tübüllerinde maddelerin konsantrasyonları düşük oldugu zaman emilimlerini etkiler.

Reaksiyon Zincirinde Hız Sınırlandırılması. Vücuttaki hemen hemen bütün reaksiyonlar seri halinde gelişmekte ve bir reaksiyonun ürünü onu izleyen reaksiyonun substratı gibi etki ederek devam edip gitmektedir. Buna göre, tüm bileşik kimyasal reaksiyon serisinin hızı, zincirdeki en yavas aşamanın hızı ile belirlenmektedir. Buna tüm serinin *hız kısıtlayıcı basamağı* adı verilir.

Enerji Serbestlenmesinde, Hız Kontrol Edici Faktör Olarak ADP Konsantrasyonu. Dinlenme halindeki hücrelerde ADP konsantrasyonu son derece azdır. Bu nedenle, substrat olarak ADP'ye bağımlı olan kimyasal reaksiyonlar da oldukça yavaştır. Bu gruba besinlerden enerji serbestleten tüm oksidatif metabolik yollar girdiği gibi, vücutta enerji oluşturan bütün diğer yollar da girer. Böylece, vücudun hemen hemen tüm enerji metabolizmasinda ADP başta gelen *hız kısıtlayıcı faktördür.*

Hücreler aktif durumunda iken, aktivitenin tipi ne olursa olsun, ATP ADP'ye çevrilir. ADP konsantrasyonu hücrenin aktivitesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu ADP daha sonra besinlerden metabolik enerji serbestlenmesi ile ilgili tüm reaksiyonların hızını otomatik olarak artırır. Böylece, bu basit olay sayesinde hücrede serbestlenen enerji miktarı hücrenin aktivite derecesiyle kontrol edilmiş olur. Hücresel aktivitenin yokluğunda ADP'nin tümü hızla ATP'ye dönüştüğü için enerji serbestlenmesi durur.

Metabolizma Hızı

Vücut *metabolizması* basitçe vücudun bütün hücrelerindeki tüm kimyasal reaksiyonlar anlamına gelir. *Metabolizma hızı* da normal olarak kimyasal reaksiyonlarda ısının serbestlenme hızını ifade eder.

Isı Vücutta Serbestlenen Neredeyse Tüm Enerjinin Son Ürünüdür. Önceki bölümlerde metabolik reaksiyonların çoğunu tartışırken besinlerdeki enerjinin tümünün ATP'ye çevrilmediğine, büyük bir bölümünün ısıya dönüştüğüne işaret etmiştik. ATP oluşumu sırasında besinlerdeki enerjinin ortalama yüzde 35'i ısıya dönüşür. Bundan başka, enerji ATP'den hücrelerin işlevsel sistemlerine aktarılırken bir miktar ısı daha oluşur. Sonuçta en iyi koşullarda bile, işlevsel sistemlerin kullandığı enerji, besinlerden gelen tüm enerjinin %27'sinden fazla değildir.

Enerjinin yüzde 27'si hücrelerin fonksiyonel sistemlerine erişse bile bunun neredeyse tümü sonuçta ısı olur. Örneğin, proteinlerin sentezi sırasında peptit bağlarının oluşumu için büyük miktarda ATP tüketilir ve enerji

peptit bağlarında depo edilir. Ancak, sürekli bir protein dönüşümü söz konusudur. Bazıları oluşurken diğerleri yıkılmaktadır. Proteinler yıkılırken peptit bağlarında depo edilen enerji de vücutta ısı şeklinde serbestlenir.

Diğer bir örnek, kas aktivitesinde kullanılan enerjidir. Bu enerjinin büyük bölümü ekstremiteleri hareket ettirmek için kasın kendi viskositesini veya öteki dokuların viskozitesini yenmek için tüketilir. Viskoz hareket dokularda sürtünme ile ısı oluşturur.

Kalpte kanın pompalanmasmda tüketilen enerjiyi de düşünebiliriz. Kan arteryel sistemi genişletmektedir. Bu gerilmenin kendisi bir potansiyel enerji deposu oluşturur. Ancak kan periferik damarlarda akarken, kan tabakalarının birbiri üstünde kaymasından doğan sürtünme ve kanla damar çeperleri arasındaki sürtünme bu enerjiyi ısıya çevirir.

Bu nedenle, vücutta açığa çıkan tüm enerji sonunda ısıya dönüşür. Bu olayın tek önemli istisnası kasların vücut dışında bir iş yapmak üzere kullanılmasıdır. Örneğin, kaslar bir cismi yükseğe kaldırırken ya da merdiven çıkan bir kişi vücudunu basamaklardan yukarı çıkarırken, yerçekimine karşı bir kütlenin kaldırılmasıyla bir çeşit potansiyel enerji yaratılır. Ancak, bir dış enerji tüketimi olmamışsa, metabolik olaylarda serbestlenen tüm enerjinin sonunda vücut ısısına çevrildiğini kabul etmek yanlış olmaz.

Kalori. Vücudun metabolizma hızı ve onunla ilgili konuları tartışmak için, besinlerden serbestlenen ya da vücutta çeşitli işlev süreçlerinde tüketilen enerji miktarını bildirmede kullanılan bazı birimleri açıklamak gerekir. Bu amaçla, en sık kullanılan birim *Kaloridir*. Küçük "c" harfi ile belirtilen *1 kalori*, çoğu kez *1 gram kalori* olarak bilinir ve 1 gram suyun sıcaklığını 1°C yükseltmek için gerekli ısı miktarını gösterir. Vücuttaki enerjiyi kolay ifade etmek için bu birim çok küçüktür. Onun için, çoğu kez *kilokalori* denilen ve büyük "C" harfi ile gösterilen ve 1000 kaloriye eşit olan büyük harfle yazılan Kalori, enerji metabolizmasının tartışılmasında sıklıkla kulllamlan birimdir.

Tüm-Vücut Metabolizma Hızının Ölçülmesi

Doğrudan Kalorimetri Vücuttan Serbestlenen Isıyı Ölçer. Çoğu kez herhangi bir dış iş yapmayan bir kişinin metabolizma hızı basitçe, belirli zaman içinde vücuttan serbestlenen ısının ölçümü ile belirlenebilir.

Doğrudan kalorimetri ile metabolizma hızının ölçümünde, vücuttan serbestlenen ısı miktarı, özel olarak yapılmış büyük bir *kalorimetre* içinde ölçülür. Kişi, ısı kaybı olmayacak şekilde yalıtılmış bir hava odası içine yerleştirilir. Kişinin vücudunda oluşan ısı, odadaki havayı ısıtır. Odanın içindeki hava pompalanarak, soğuk su banyosundaki borulardan geçirilmek suretiyle sürekli olarak aynı sıcaklıkta tutulur. Su banyosundaki ısı artışının hızı duyarlı bir termometre ile ölçülür. Bu hız vücuttan serbestlenen ısının hızına eşittir.

Doğrudan kalorimetriyi uygulamak fiziksel olarak zordur. Bu nedenle, ancak araştırma amacıyla kullanılır.

Dolaylı Kalorimetri-"Oksijenin Enerji Eş Değeri". Vücuttaki enerji tüketiminin yüzde 95'i, besinlerle oksijen arasındaki reaksiyonlardan kaynaklandığına göre, tüm vücudun metabolizma hızını, oksijen kullanım hızından çok doğru bir şekilde hesaplama olanağı vardır. Bir litre oksijen glikoz ile metabolize edildiğinde 5,01 Kalori, nişasta ile metabolize edildiğinde 5,06 Kalori, yağlarla 4,70 Kalori ve proteinlerle 4,60 Kalori enerji serbestler.

Bu sayılara göre, hangi cins besin metabolize edilirse edilsin *oksijenin litresi başına, hemen hemen eşdeğer miktarda enerji serbestlendiği* anlaşılıyor. Ortalama bir diyetle, vücutta her bir litre oksijen tüketimi başına yaklaşık ortalama 4,825 Kalori serbestlenir. Buna oksijenin *enerji eşdeğeri* denir. Enerji eşdeğerinden yararlanılarak, belirli bir zaman içinde tüketilen oksijen miktarından, vücutta serbestlenen ısının hızı çok duyarlı bir şekilde hesaplanabilir.

Eğer metabolizma hızının tayini sırasında yalnız karbonhidratlar metabolize ediliyorsa, oksijenin ortalama enerji eşdeğerine dayanarak (4,825 Kalori/litre) hesaplanan serbest enerji miktarı gerçek değerden yaklaşık yüzde 4 daha küçük olacaktır. Öte yandan, enerjinin çoğu yağdan elde ediliyorsa, hesaplanan değer yüzde 4 kadar daha yüksek olacaktır.

Enerji Metabolizması-Enerji Tüketimini Etkileyen Faktörler

Bölüm 71'de tartışıldığı gibi, sağlıklı erişkinlerde enerji tüketimi enerji alımı ile dengelenmiştir. Günlük enerji alımının yaklaşık yüzde 45'i karbonhidratlardan, yüzde 40'ı yağlardan ve yüzde 15'i proteinlerden sağlanır. Enerji tüketimi ise, pekçok değişik süreçler sırasında gerçekleşir. Bunlar (1) vücudun bazal metabolik işlevleri (bazal metabolizma hızı), (2) çeşitli fiziksel aktiviteler; (3) besinlerin sindirimi, emilimi ve işlenmesi ve (4) vücut sıcaklığının devamının sağlanmasıdır.

Günlük Aktiviteler için Gereken Toplam Enerji Miktarı

Ortalama yapıda, 70 kilogram ağırlığındaki bir kişi sürekli olarak bütün gün yatarsa yaklaşık 1650 Kalori tüketilir. Yemek yemek ve besinlerin sindirimi günlük enerji tüketimini 200 Kalori veya biraz daha fazla arttırır. Böylece, yatakta kalarak normal ölçülerde yemek yiyen bir kimseye günde yaklaşık 1850 Kalori sağlayacak bir diyet gerekir. Eğer bütün gün otururşa, enerji gereksinimi günde 2000-2250 Kaloriye yükselir. Böylece, bir insanın varlığını devam ettirmek için (yani temel vücut işlevleri için) ortalama olarak günde 2000 Kalori gerektiği söylenebilir.

Yapılan fiziksel aktivitelerin tipine ve miktarına göre değişmekle birlikte, normal günlük aktivitelerin yapılması için kullanılan enerji miktarı toplam enerji tüketiminin yaklaşık yüzde 25'ini oluşturur. Örneğin, merdiven çıkarken gereken enerji miktarı, yatakta uyumak için gerekene göre 17 kat daha fazladır. Genellikle,

ağır işçinin enerji tüketimi 24 saatte en çok 6000-7000 Kaloriye, yani fiziksel aktivitenin bulunmadığı koşulların 3,5 katına kadar yükselir.

Bazal Metabolizma Hızı (BMH)- Vücudun Varlığını Sürdürmesi için Harcadığı En Düşük Enerji Miktarı

Kişi tam dinlenme halindeyken bile, vücudundaki kimyasal reaksiyonları için bir miktar enerji tüketir. Kişinin varlığını sürdürebilmesi için tükettiği bu minimum enerji miktarına *bazal metabolizma hızı* (BMH) adı verilir. Bu miktar hareketsiz yaşayan kişilerde günlük enerji tüketiminin yüzde 50-70'ini oluşturur (Şekil 72-3).

Kişiler arasında fiziksel aktivite açısından farklılıklar bulunduğu için, BMH ölçümü kişiler arasındaki metabolizma hızlarının karşılaştırılmasında yarar sağlar. Genel olarak BMH aşağıdaki koşullar altında belirli bir süre içinde tüketilen oksijen miktarının ölçümüne dayanır:

1. Kişi en az 12 saatten beri herhangi bir besin almamış olmalıdır.
2. BMH, rahat bir gece uykusundan sonra ölçülmelidir.
3. Ölçümden en az 1 saat öncesinden itibaren ağır egzersiz yapılmamalıdır.
4. Heyecana yol açan bütün psişik ve fiziksel faktörler uzaklaştırılmalıdır.
5. Hava sıcaklığı konfor sağlayacak şekilde ve 20-26°C arasında olmalıdır.

BMH, ortalama 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde saatte 65-70 Kalori civarındadır. BMH'nın büyük kısmını santral sinir sistemi, kalp, böbrekler ve diğer organların aktiviteleri oluşturmakla birlikte, insanlar arasındaki farklılıklar esas olarak iskelet kası miktarı ve vücut büyüklüğüne bağlıdır.

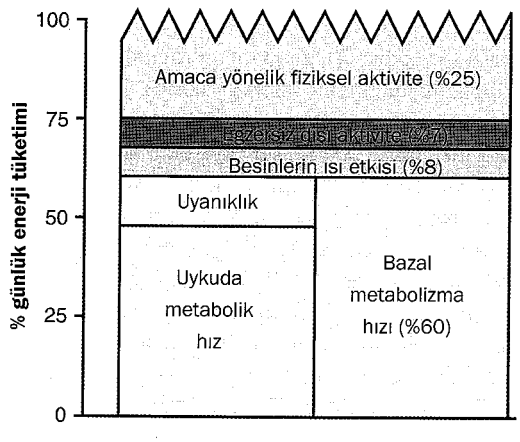
İstirahat koşullarında bile, iskelet kası BMH'nın yüzde 20 ila 30'undan sorumludur. Bu nedenle, bazal değerleri genellikle vücut büyüklüğüne göre düzeltilir. Böylece, sonuçlar saat ve vücudun m^2 cinsinden yüzey alanı başına Kalori şeklinde ifade edilir. Erkek ve kadınlardaki farklı yaşlara ait normal değerler şekil 72-4'de gösterilmiştir.

Yaşa bağlı olarak bazal metabolizma hızının düşmesi, olasılıkla kas kütlesinin azalması ve onun yerine metabolizması daha yavaş olan yağ dokusunun geçmesine bağlıdır. Benzer şekilde, kadınlarda bazal metabolizma hızının erkeklere göre hafifçe daha düşük olması kısmen kas kütlesinin daha az, yağ dokusu oranının daha fazla olmasına bağlanabilir. Ancak, daha sonra açıklanacağı gibi bazal metabolizmayı etkileyen başka faktörler de vardır.

Tiroid Hormonu Bazal Metabolizmayı Artırır. Tiroid bezi en yüksek düzeyde tiroksin salgıladığı zaman metabolizma hızı bazen normalin yüzde 50-100'ü kadar artar. Buna karşılık, tiroid salgısının tümüyle kaybı metabolizma hızını normalin yüzde 40-60'ına indirir. Bölüm 76'da tartışıldığı gibi, tiroksin vücuttaki pek çok hücrede kimyasal reaksiyonların hızını artırır ve böylece metabolizma hızını arttırır. Farklı coğrafi bölgelerde yaşayan insanlardaki bazal metabolizma hızlarının farklı olması, tiroid bezinin uyumuna, yani soğuk havada salgıyı artırması, sıcak havada ise azaltmasına bağlıdır. Örneğin, kutup bölgelerinde yaşayanlarda bazal metabolizma hızı, tropikal bölgelerde yaşayanlara göre yüzde 10-20 daha yüksektir.

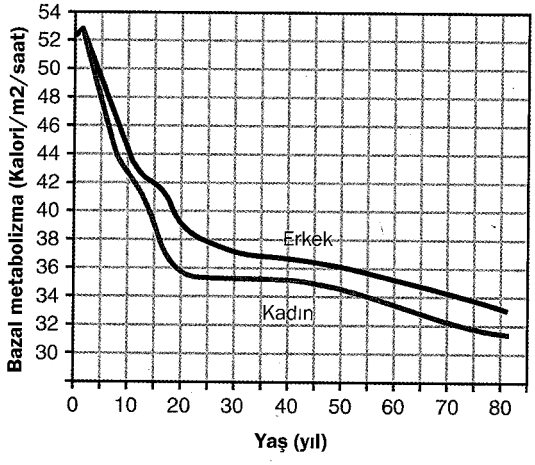
Erkekte Cinsiyet Hormonu Metabolizma Hızını Artırır. Erkek cinsiyet hormonu bazal metabolizma hızını yaklaşık yüzde 10-15 artırır. Kadın cinsiyet hormonu da genellikle önemsiz sayılabilecek bir miktarda yükseltir. Erkek cinsiyet hormonunun etkisinin büyük kısmı, iskelet kası kütlesini arttıran anabolik etkisine bağlıdır.

Büyüme Hormonu Metabolizma Hızını Artırır. Büyüme hormonu hücresel metabolizmayı doğrudan uyararak bazal metabolizma hızını yaklaşık yüzde 15-20 artırır.



ŞEKİL 72-3

Enerji tüketiminin bileşenleri.



ŞEKİL 72-4

Her iki cinsiyette, çeşitli yaşlarda normal bazal metabolizma hızları.

Ateş Metabolizma Hızını Artırır. Nedeni ne olursa olsun ateş, vücuttaki kimyasal reaksiyonları arttırarak metabolizma hızını yükseltir. Vücut sıcaklığındaki her 10 °C'lik artış bazal metabolizma hızını ortalama yüzde 120 kadar arttırır. Bu etki Bölüm 73'te daha detaylı olarak tartışılmıştır.

Uyku Metabolizma Hızını Azaltır. Uykuda metabolizma hızı normalin yüzde 10-15 altına iner. Bu azalma başlıca iki faktöre bağlanmaktadır: (1) uyku sırasında iskelet kaslarında tonusun azalması ve (2) merkezi sinir sistemi aktivitesinin azalması.

Malnütrisyon Metabolizma Hızını Azaltır. Uzun süreli malnütrisyon metabolizmayı yüzde 20-30 kadar azaltabilir. Bu azalmanın hücrelerdeki besin maddelerinin fakirliğine bağlı olduğu sanılmaktadır. Birçok hastalığın son dönemlerinde, hastalığa eşlik eden gıdasızlıktan ileri gelen zafiyet metabolizma hızını belirgin düşürür, hatta ölümden kısa süre önce vücut sıcaklığı da birkaç derece azalma gösterir.

Fiziksel Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji

Metabolizma hızını en dramatik şekilde artıran faktör, ağır egzersizdir. Herhangi bir kasın en üst derecede kasılması, birkaç saniye içinde dinlenme düzeyinin yaklaşık 100 kat kadar ısı açığa çıkarabilir. Tüm vücut göz önüne alındığında, maksimal kas egzersizinin vücuttaki tüm ısı oluşumunu birkaç saniye içinde normalin 50 katına çıkardığı veya iyi antrenmanlı kişide normalin 20 katı düzeyinde tuttuğu görülür.

Tablo 72-1'de 70 kg ağırlığındaki bir kişinin çeşitli fiziksel aktiviteler sırasında tükettiği enerji miktarı görülmektedir. Fiziksel aktivite derecesi bireysel farklılıklar gösterdiğinden, insanların enerji dengelerini sağlamak için gereksinim gösterdikleri kalori miktarı da farklılıklar gösterir. Ancak besin kaynakları bakımından zengin olan ABD gibi endüstri ülkelerinde kalori alımı enerji tüketimini aşmakta ve enerjinin fazlası yağ olarak depolanmaktadır. Bu sonuç, fazla yağ depolamayı ve obeziteyi önlemek için belirli düzeyde bir fiziksel aktivitenin önemini vurgulamaktadır.

TABLO 72-1

70 Kilogram Ağırlığında Bir İnsanın Çeşitli Aktiviteler Sırasında Enerji Tüketimi

Aktivite Biçimi	Saatte Kalori
Uyku	65
Yatakta uzanma	77
Oturarak dinlenme	100
Ayakta, sakin	105
Giyinip soyunma	118
Daktilo ile hızlı yazı yazma	140
Yavaş yürüme (saatte 4 km)	200
Marangozluk, metal işçiliği, endüstriyel boyama	240
Ağaç kesme	480
Yüzme	500
Koşma (saatte 8,5 km)	570
Hızlı merdiven çıkma	1100

Prof. M.S. Rose'un bulgularından alınmıştır.

Çok hafif egzersiz yapan veya hiç yapmayan hareketsiz kişilerde bile, kas tonusu ve vücut postürünün devamı için gereken spontan fiziksel aktiviteler sırasında veya yerinde kıpırdanmak gibi diğer egzersiz dışı hareketlerde büyük miktarda enerji harcanır. Bu egzersiz dışı aktiviteler, kişinin günlük enerji kullanımının yaklaşık yüzde 7'sini oluşturur.

Besinlerin İşlenmesi Sırasında Kullanılan Enerji-Besinlerin Termojenik Etkisi

Yemekten sonra sindirim, emilim ve besinlerin vücutta depolanmasıyla ilgili çeşitli kimyasal reaksiyonların etkisi ile metabolizma hızı artar. Bu olay enerji gerektirdiğinden ve ısı ortaya çıkardığından *besinin termojenik etkisi* adını alır.

Büyük miktarda karbohidrat ya da yağ içeren bir yemekten sonra, metabolizma hızı genellikle yaklaşık yüzde 4 kadar artar. Buna karşın, büyük miktarda protein içeren bir yemekten sonra metabolizma hızı genellikle bir saat içinde yükselmeye başlayarak normalin yaklaşık yüzde 30 kadar üstünde olan en yüksek düzeyine ulaşır ve bu etki 3-12 saat kadar devam eder. Proteinin metabolizma hızı üzerindeki bu etkisine *proteinin özgül dinamik etkisi* denir.

Titremeye Bağlı Olmayan Isı Üretiminde Kullanılan Enerji -Sempatik Uyarımın Rolü

Fiziksel aktiviteler ve besinlerin termojenik etkisi ısı ortaya çıkarmakla birlikte, bu mekanizmalar vücut sıcaklığının düzenlenmesini amaçlamazlar. Bölüm 73'de tartışıldığı gibi, titreme soğuğa maruz kalma sonucu kas aktivitesini artırarak ısı oluşturur. Diğer bir mekanizma, *titremeye bağlı olmayan termojenez* de soğuğa maruz kalma sonucu ısıyı artırabilir. Bu tip termojenez sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu uyarılır ve serbestlenen epinefrin ve norepinefrin metabolik aktiviteyi ve ısı oluşumunu artırır.

Kahverengi yağ adı verilen özel bir yağ dokusunda sempatik uyarı aşırı miktarda ısı oluşumuna yol açar. Bu tip yağda büyük yağ kürecikleri yerine çok miktarda mitokondri ile birlikte küçük yağ kürecikleri bulunur. Bu hücrelerde mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyon "eşlenmez". Yani, hücreler sempatik sinirlerle uyarıldıkları zaman, mitokondriler büyük miktarda ısı oluştururlar, hemen hemen hiç ATP yapılmaz ve neredeyse tüm oksidatif enerji derhal ısıya dönüşür.

Yenidoğanda bu tip yağ hücrelerinden çok miktarda bulunur ve en yüksek derecede sempatik uyarım çocuğun metabolizmasını yüzde 100'den daha fazla artırır. Titremeye bağlı olmayan termojenezin, kahverengi yağ dokusu olmayan erişkinlerdeki etkisi olasılıkla yüzde 15'den daha azdır. Ancak bu oran soğuğa uyumdan sonra artış gösterebilir.

Titremeye bağlı olmayan termojenez şişmanlığa karşı bir tampon olarak işlev görebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kalori alımı sürekli olarak yüksek olan şişman kişilerde sempatik sinir sisteminin aktivitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Şişman insan-

larda sempatik aktivasyondan sorumlu mekanizma açık olmamakla birlikte, yüksek leptin düzeyinin hipotalamusta pro-opiyomelanokortin nöronlarını aktifleştirmesine bağlanabilir. Sempatik uyarım, termojenezi uyararak fazladan kilo artışının sınırlandırılmasına yardımcı olmaktadır.

Kaynaklar

Argyropoulos G, Harper ME: Uncoupling proteins and thermoregulation. J Appl Physiol 92:2187, 2002.

Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev 84:277, 2004.

Chakravarthy MV. Booth FW: Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. J Appl Phvsiol 96:3, 2004.

Evans RM, Barish GD, Wang YX: PPARs and the complex journey to obesity. Nat Med 10:355, 2004.

Levine JA: Nonexercise activity thermogenesis (NEAT): environment and biology. Am J Phvsiol Endocrinol Metab 286: E675, 2004.

Livingstone MB, Black AE: Markers of the validity of reported energy intake. J Nutr 133(Suppl 3):895S, 2003.

Lowell BB, Bachman ES: Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis. and obesity. J Biol Chem 278:29385, 2003.

Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis. News Physiol Sci 19:67, 2004.

National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1998. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm

Robidoux J, Martin TL, Collins S: Beta-adrenergic receptorsand regulation of energy expenditure: a family affair. Annu Rev Pharmacol Toxicol 44:297. 2004.

Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J. et al: The biology of mitochondrial uncoupling proteins. Diabetes 53 (Suppl1): S130, 2004.

Seals DR, Bell C: Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? Diabetes 53:276, 2004.

Silva JE:The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. Ann Intern Med 139:205, 2003. van Marken Lichtenbelt WD. Daanen HA: Cold-induced metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6:469, 2003.

Westerterp KR: Limits to sustainable human metabolic rate.

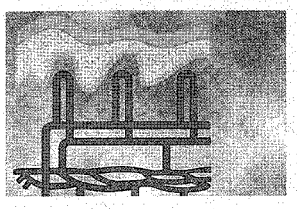
J Exp Biol 204:3183,2001. Westerterp KR: Impacts of vigorous and non-vigorous activity on daily energv expenditure. Proc Nutr Soc 62:645, 2003.

Wilson MM, Morley JE: Aging and energy balance. J Appl Physiol 95:1728. 2003.

Winder WW: Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. J Appl Physiol 91:1017, 2001.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Phvsiol Rev 81:1097. 2001.

Vücut Sıcaklığı, Sıcaklığın Düzenlenmesi ve Ateş



Normal Vücut Sıcaklıkları

İç Sıcaklık ve Deri Sıcaklığı. Vücuttaki derin dokuların sıcaklığı *(iç sıcaklığı)*, kişide ateşli bir hastalık olmadıkça ±0,6 0° C içinde, hemen hemen sabit kalır. Gerçekten de çıplak bir kişi *kuru* havada 13 °C kadar düşük, ya da 55 °C kadar yüksek sıcaklığa maruz kalsa bile, vücudun iç sıcaklığı hemen hemen sabit kalır. Vücut sıcaklığının kontrol mekanizması mükemmel olarak ayarlanmış bir sistemdir. Bu bölümün amacı, sistemin sağlık ve hastalık durumunda işleyişini incelemektedir.

Deri sıcaklığı, iç sıcaklığın aksine, çevre sıcaklığına bağlı olarak artar veya azalır. Derinin çevreye ısı kaybetme yeteneği söz konusu olunca, deri sıcaklığı önemli sıcaklıktır.

Normal İç Isısı. Şekil 73-1'de görüldüğü gibi, birçok normal kişide ağızdan ölçülen normal sıcaklık değerleri 36,1 °C ile 37,5 °C sınırları arasında değiştiği için normal kabul edilebilecek tek bir sıcaklık değeri yoktur. Normal sıcaklık ortalama olarak ağızdan ölçüldüğünde 36,7 °C ile 37,0 °C arasında, rektumdan ölçüldüğünde ise bundan 0,6 °C daha yüksektir.

Vücut sıcaklığı egzersizle ve aşırı çevre sıcaklığı ile değişir; çünkü sıcaklık düzenleme mekanizmaları mükemmel değildir. Ağır egzersizde vücutta aşırı miktarda ısı oluştuğu zaman, vücut sıcaklığı geçici olarak 38,3 °C ile 40 °C'a kadar yükselebilir. Öte yandan vücut soğuğa maruz kaldığı zaman vücut sıcaklığı çoğu kez 35,6 °C'den daha aşağı değerlere düşebilir.

Vücut Sıcaklığı, Isı Kaybına Karşı Isı Üretimini Dengeleyerek Kontrol Edilir

Vücutta üretilen ısı oranı, kaybedilen ısı oranından daha fazla olduğu zaman, vücutta ısı birikir ve vücut sıcaklığı yükselir. Aksine, kaybedilen ısı miktarı daha fazla olduğu zaman, hem vücut ısısı hem de vücut sıcaklığı azalır. Bundan dolayı, bu bölümün geri kalan kısmı, ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki denge ve bunları kontrol eden mekanizmalar ile ilgilidir.

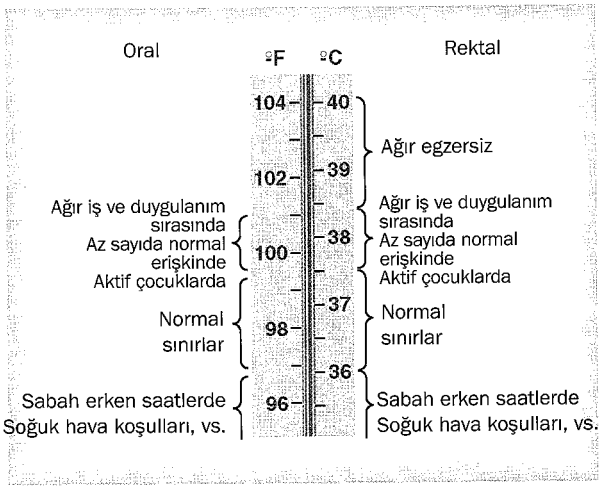
Isı Üretimi

Isı üretimi, metabolizmanın başlıca yan ürünüdür. Vücutta, enerji ile ilgili süreçleri özetleyen Bölüm 72'de *vücudun metabolik hızı* olarak da adlandırılan ısı üretim hızını belirleyen farklı etkenler tartışılmıştı. Bu etkenlerin en önemlileri şöyle sıralanabilir: (1) vücuttaki tüm hücrelerin bazal metabolizma hızları; (2) kas aktivitesine bağlı olarak metabolizma hızının artması, buna titremenin etki-

si de girer; (3) tiroksinin (daha öz ölçüde büyüme hormonu ve testosteron gibi diğer hormonların) etkisiyle hücrelerde metabolizmanın artması; (4) epinefrin, norepinefrin ve sempatik uyarılmanın etkisiyle hücrelerde metabolizma hızının artması; (5) özellikle hücre sıcaklığı arttığı zaman kimyasal aktivite artışına bağlı hücrelerde metabolizma artışı; ve (6) besinlerin sindirimi, emilimi ve depolanması için gerekli olan ilave metabolizma (besinin ısı üretici etkisi).

Isı Kaybı

Vücutta üretilen ısının çoğu derin organlarda, özellikle karaciğer, beyin, kalp ve egzersiz esnasında iskelet kaslarında oluşur. Sonra bu ısı, derin organlar ve dokulardan deriye taşınır ve oradan da hava ve çevreye aktarılır. Bu nedenle, ısının kaybedildiği hız, hemen hemen tamamen iki faktör ile saptanır. Bunlar: (1) ısının vücut içinde üretildiği yerden deriye iletilme hızı ve (2) ısının deriden çevreye aktarılma hızıdır. Şimdi ısının deri yüzeyinden kaybını engelleyen yalıtkan sistemi tartışabiliriz.



ŞEKİL 73-1

Normal vücut sıcaklığının tahmini sınırları (EF Dubois'den: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948)

Vücudun Yalıtkan Sistemi

Deri, derialtı dokuları ve özellikle derialtı dokularındaki yağ, vücuttaki ısı yalıtıcı sistemini oluştururlar. Yağ, ısıyı diğer dokulara göre *üçte bir* oranında daha az ilettiğinden önemlidir. Isınan iç organlardan deriye kan akımı olmadığı zaman, normal bir erkek vücudundaki yalıtkan sistemin etkinliği günlük giysilerin yaklaşık dörtte üçü kadardır. Kadında bu yalıtkanlık daha da iyidir.

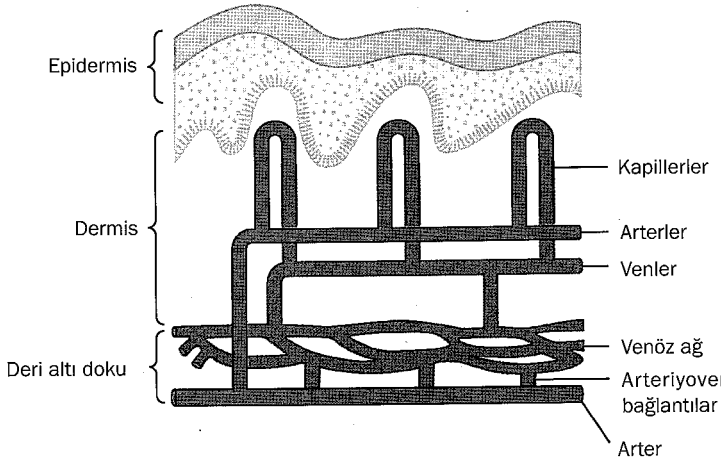
Derinin altındaki yalıtkanlık, deri sıcaklığının çevre sıcaklığına yaklaşmasına izin verse bile iç ısının korunmasında etkin bir rol oynar.

Vücut İçinden Deriye Kan Akımı Isı Taşınmasını Sağlar

Kan damarları yalıtkan derialtı yağ dokularına girerek derialtında yoğun bir şekilde dağılırlar. Şekil 73-2'de görüldüğü gibi, deri kapillerlerinden gelen kanla beslenen sürekli bir venöz ağın olması önemlidir. Kan bu ağa, vücudun dışa en çok maruz kalan alanlarında -eller, ayaklar ve kulaklar- kas bakımından zengin küçük arterlerden *arteriyovenöz bağlantılar* yoluyla doğrudan gelir.

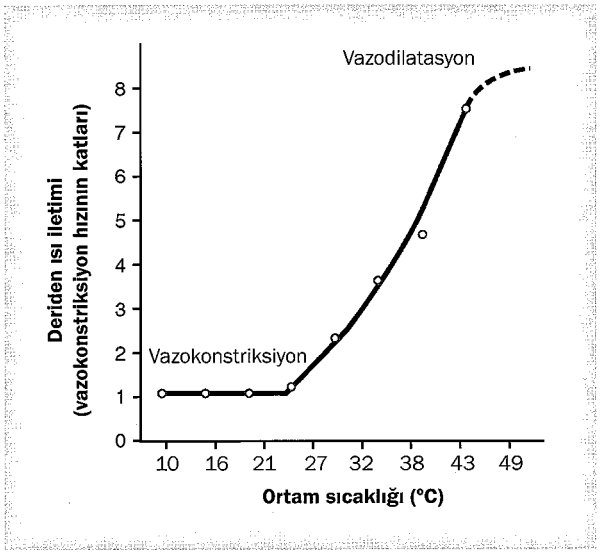
Venöz ağa gelen kan akımının hızı hemen hemen sıfırdan başlayarak, toplam kalp debisinin yüzde 30'una kadar yükselebilir. Kan akım hızının yükselmesi vücudun içindeki ısının deriye iletisini çok etkin biçimde artırırken, akım hızının azalması da içeriden ısı iletisini düşürür.

Şekil 73-3'de, ortamın hava sıcaklığının, vücut içinden deri yüzeyine ve oradan da havaya iletilmesi üzeri-



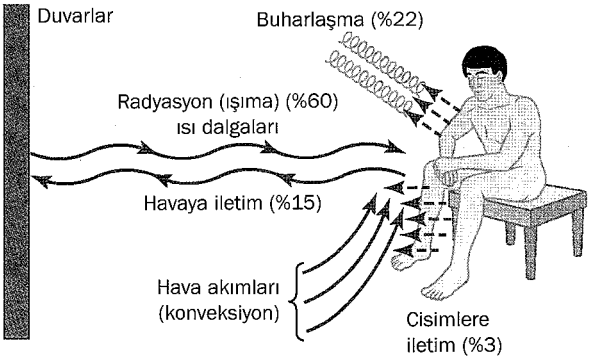
ŞEKİL 73-2

Deri dolaşımı.



ŞEKİL 73-3

Ortam sıcaklığının vücut içinden deri yüzeyine ısının iletisi üzerine etkisi (Benzinger'den değiştirilerek, Heat and Temperature: Fundementals of Medical Physiology. Dowden, Hutchinson and Ross, 1980.)



ŞEKİL 73-4

Vucüttan ısı kaybı mekanizmaları.

ne nicel etkileri gösterilmektedir. Tam vazokonstriksiyon ile tam vazodilatasyon arasında ısı iletimi açısından sekiz kat fark olduğu görülmektedir.

Bu nedenle deri etkin *kontrollü bir "ısı radyatör" sistemi* olup, deri kan akımı ısının vücudun içinden deriye iletilmesinde en etkin mekanizmadır.

Deriye Isı İletiminin Sempatik Sinir Sistemi ile Kontrolü. Deriye kan yoluyla ısı iletisi derideki venöz ağlara kanı getiren arteriyollerin ve arteriyovenöz bağlantıların vazokonstriksiyonu ile kontrol edilir. Bu vazokonstriksiyon, hemen tümüyle vücudun iç ısısı ve çevre ısısı değişimi ile uyarılan sempatik sistemle denetlenir. Bu, daha sonra bu bölümde vücut ısısının hipotalamusta kontrolü ile ilişkili olarak tartışılacaktır.

Deri Yüzeyinden Isı Kaybının Temel Fiziği

Vücuttan ısı kaybını sağlayan, çeşitli yöntemler Şekil 73-4'de görülmektedir. Daha sonra açıklanacak olan *ışıma, iletim* ve *buharlaşma* bunlar arasında yer alır.

Işıma (Radyasyon). Şekil 73-4'de görüldüğü gibi, normal oda sıcaklığında çıplak bir kişide toplam ısı kaybının yüzde 60'ı radyasyonla olur.

Işımayla ısı kaybı, kızılötesi ısı ışınlarıyla yani bir çeşit elektromanyetik dalgalar yolu ile olur. Vücuttan yayınlanan kızılötesi ısı ışınlarının dalga boyu ışık ışınlarının 10-30 katı kadar, yani 5-20 mikrometredir. Mutlak sıfır sıcaklığında olmayan bütün cisimler bu tip ışınlar yayarlar. İnsan vücudu, ısı ışınlarını bütün doğrultulara yayar. Duvarlar ve öteki cisimlerden de vücuda doğru ısı ışınları yayılır. Eğer vücut ısısı çevre ısısından daha yüksekse, vücuttan yayılan ısı miktarı vücuda yayılandan daha büyüktür.

İletim. Şekil 73-4'de görüldüğü gibi, vücut yüzeyinden iskemle, yatak gibi *sert cisimlere* doğrudan ileti yoluyla kaybedilen ısı miktarı azdır, yaklaşık yüzde 3 kadardır. Diğer taraftan, ısının *havaya iletim yoluyla* kaybı (yaklaşık yüzde 15) vücudun ısı kaybının önemli bir bölümünü oluşturur. Anımsanacağı gibi, ısı aslında moleküler hareketin kinetik enerjisidir ve deri molekülleri sürekli titreşim hareketleri yaparlar. Eğer hava soğuksa bu hareket enerjisinin çoğu havaya transfer edilir ve bu yolla hava moleküllerinin hareket hızı artar. Deriye hemen komşu bölgedeki havanın ısısı derininkine eşit olduğunda, havadan vücuda iletilen ısı miktarı eşit olacağından daha fazla ısı kaybı olmaz. Bu nedenle, vücuttan havaya ısının iletisi kendi kendini sınırlayan bir olaydır. Ancak *ısınan hava deriden uzaklaştırılıp* yeni, ısıtılmamış hava akımının teması ile ısı kaybedilir. Bu olaya *hava konveksiyonu (taşınması)* adı verilir.

Konveksiyon. Isının vücuttan hava akımıyla kaybına *konveksiyonla ısı kaybı* denir. Gerçekten de, önce ısının havaya iletimi, sonra da hava akımı ile uzaklaştırılması gerekir.

Deriye komşu olan hava ısındığı zaman yükseleceğinden, vücudun etrafında daima küçük miktarda konveksiyon bulunur. Bu nedenle, konforlu bir odada çıplak olarak oturan bir kişi büyük bir hava hareketi bulunmasa bile vücudundaki ısının yüzde 15'ini iletim ile havaya verir ve bu ısı daha sonra konveksiyonla vücuttan uzaklaştırılır.

Rüzgarın Serinletici Etkisi. Vücut rüzgara maruz kaldığı zaman, deriye hemen komşu olan hava tabakası normalden çok daha hızlı olarak yenilenir ve sonuç olarak konveksiyonla ısı kaybı da artar. Düşük hızdaki rüzgarın serinletici etkisi yaklaşık *rüzgar hızının kare köküyle* orantılıdır. Örneğin saatte 4 mil hızla esen bir rüzgar saatte 1 mil hızla esenden iki kat daha etkilidir.

Suda Bulunan Bir Kişide Taşıma ve İletimle Isı Kaybı. Su havanın birkaç bin katı özgül ısıya sahiptir. Bu nedenle deriye komşu suyun birim miktarı, havadan çok daha fazla miktarda ısıyı absorbe edebilir. Aynı şekilde suyun ısı iletkenliği de havaya göre daha fazladır. Sonuç olarak, vücuda yakın ince bir su tabakasını bir "yalıtkan bölge" oluşturmak üzere havada olduğu gibi ısıtma olanağı yoktur. Bu nedenle, suya ısı kaybının hızı, genellikle havaya olan ısı kaybı hızından birçok kat daha fazladır.

Buharlaşma. Vücuttan suyun buharlaşması sırasında buharlaşan suyun gramı başına 0,58 Kalori (kilokalori) ısı kaybedilir. Kişi terlemediği zaman bile, deri ve akciğerlerden *farkedilmeden* yaklaşık 600-700 ml/gün oranında su buharlaşır. Bu, sürekli olarak, saatte 16-19 Kalori ısı kaybına neden olur. Su moleküllerinin, deri ve solunum yüzeyleri yoluyla sürekli difüzyonundan kaynaklandığı için deri ve akciğerlerden hissedilmeyen bu buharlaşma kontrol edilemez. Ancak, deri yüzeyinden terin buharlaşmasıyla ısının kaybı ileride tartışılacağı gibi, *terleme hızının* düzenlenmesiyle denetlenebilir.

Buharlaşma Çok Hava Yüksek Sıcaklıklarında Gerekli Bir Soğutma Sistemidir. Deri ısısı çevre ısısından yüksek olduğu sürece, ısı ışıma ve iletim ile kaybedilir. Ancak, çevre sıcaklığı deriden daha yüksek olduğu zaman, ışıma ve iletimle ile ısı kaybedilemez, fakat kazanılır. Bu koşullarda, *vücudun ısıdan kurtulması için tek yol buharlaşmadır.*

Bu nedenle, ortam sıcaklığı, deri sıcaklığından yüksek olduğu zaman, buharlaşmayı engelleyen herhangi bir faktör vücut ısısının yükselmesine yol açar. Bu durum, nadiren konjenital olarak ter bezlerinden yoksun dünyaya gelen kişilerde görülür. Bunlar soğuğa normal kişiler gibi dayanabildikleri halde, tropikal bölgelerde sıcak çarpması sonucu ölebilirler. Çünkü buharlaşma yolu ile soğutma sistemi bulunmadığından, hava sıcaklığının vücut sıcaklığından yüksek olduğu koşullarda, vücut sıcaklığının yükselmesi önlenemez.

Giysilerin İletimle Isı Kaybı Üzerine Etkisi. Derinin üzerindeki giysilerin kıvrımları arasında tutulan hava, deriye komşu *özel bölge* adı verilen hava tabakasının kalınlığını artırır. Böylece vücuttan iletim ve konveksiyonla ısı kaybının hızı çok azalır. Giysiler ısı kaybını, çıplak vücuda göre yarı yarıya azaltırken, kutuplarda giyilen tipteki elbiseler ısı kaybını altıda bire indirirler.

Deriden giysilere geçen ısının yaklaşık olarak yarısı aradaki küçük mesafeden iletimle değil, ışıma ile geçer. Bu nedenle, giysilerin içini ince bir altın tabakasıyla kaplamak, ışıyan ısıyı vücuda geri yansıtır ve elbiselerin yalıtkanlığını etkin biçimde artırır. Bu teknik yardımıyla kutup giysilerinin ağırlığını yarı yarıya azaltma olanağı vardır.

Elbiseler ıslandıkları zaman vücut sıcaklığını korumadaki etkinlikleri hemen hemen tamamen kaybolur. Çünkü, suyun yüksek iletkenliği ısı kaybını 20 kattan daha fazla arttırır. Bu nedenle, kutuplarda vücudu soğuğa karşı koruma yönünden elbiselerin ıslanmamasına dikkat etmek büyük önem taşır. Gerçekten de, vücudun geçici de olsa aşırı şekilde ısınmaması gerekir; çünkü terleme ile ıslanan giysilerin yalıtkanlık nitelikleri çok azalır.

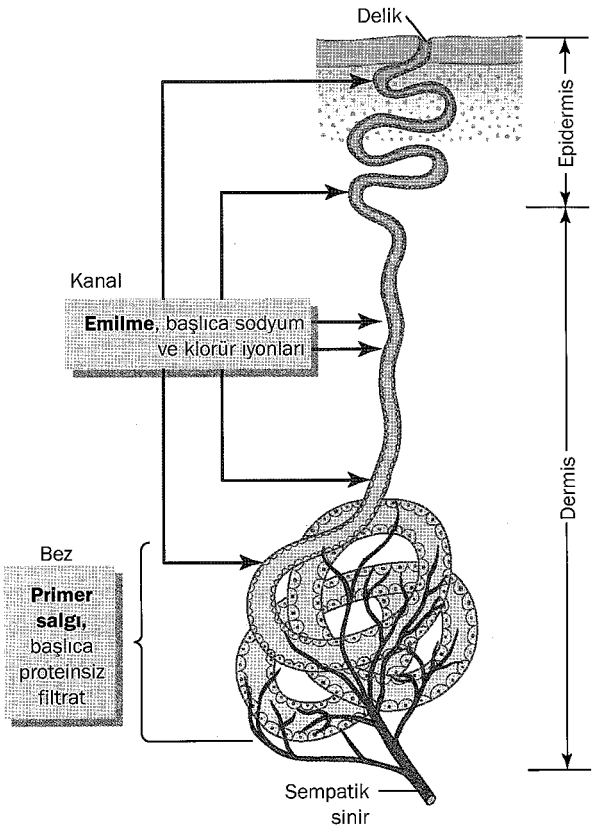
Terleme ve Otonom Sinir Sistemi Tarafından Düzenlenmesi

Beyindeki anteriyor hipotalamusta preoptik alanın elektriksel olarak ya da ısıtılarak uyarılması, terlemeye yol açar. Bu bölgeden başlayan uyarılar otonom sinir sistemi yoluyla omuriliğe, sempatik yollar aracılığıyla da vücudun her tarafındaki deriye iletilir.

Bölüm 60'daki otonom sinir sistemiyle ilgili tartışmadan anımsanacağı gibi, ter bezleri sempatik *kolinerjik* sinir lifleriyle (asetilkolin salgılayan lifler) inerve olurlar. Bu bezler, vücudun büyük bir bölümünde adrenerjik inervasyon bulunmadığı halde dolaşım kanındaki epinefrin ve norepinefrinle de uyarılırlar. Egzersiz sırasında vücut aktif kaslar tarafından üretilen fazla ısıyı kaybetme ihtiyacı duyduğu zaman, bu hormonların adrenal medulla tarafından salgılanması önem taşır.

Terin Salgılanma Mekanizması. Şekil 73-5'de görüldüğü gibi, ter bezindeki tübüler yapı iki bölümden oluşur: (1) teri salgılayan deri altındaki derin *kıvrımlı bölüm* ve (2) derinin epidermis ve dermis bölgelerinden dışa doğru uzanan *kanal bölümü.* Diğer bezlerde olduğu gibi, ter bezlerinin salgılama bölümü *primer (birincil) salgı* ya da *öncül salgı* adı verilen bir sıvı salgılar. Daha sonra, bu sıvı kanalda akarken içindeki maddelerin konsantrasyonları değişime uğrar.

Öncül salgı ter bezinin kıvrımlı bölgesindeki epitel hücrelerinin salgılama ürünüdür. Salgılama, bez hücrelerinin üzerinde ya da onlara yakın kolinerjik sempatik liflerin uyarılmasıyla gerçekleşir.



ŞEKİL 73-5

Asetilkolin salgılayan sempatik sinirle inerve edilen ter bezi. Proteinsiz *primer salgı* bez bölümünde yapılır. Elektrolitlerin çoğu kanalda emilerek geriye seyreltik, sulu bir salgı kalır.

Öncül salgının bileşimi plazmaya çok benzer, ancak plazma proteinleri yoktur. Sodyum konsantrasyonu yaklaşık 142 mEq/litre, klorür konsantrasyonu yaklaşık 104 mEq/litre kadardır. Diğer maddelerin konsantrasyonları ise çok daha azdır. Ancak öncül çözelti bezin kanalından akarken sodyum ve klorür iyonlarının çoğu geriemilir. Bu geriemilimin derecesi aşağıda bildirildiği gibi terlemenin hızına bağlıdır.

Ter bezleri hafifçe uyarıldıkları zaman öncül sıvı kanaldan çok yavaş akar. Bu sırada bütün sodyum ve klorür iyonları reabsorbe olur ve konsantrasyonları litrede 5 mEq'a kadar düşer. Bu da sıvının ozmotik basıncını o kadar düşürür ki, suyun da büyük bölümü reabsorbe olarak öteki maddelerin daha da yoğunlaşmasına yol açar. Böylece, düşük hızdaki terlemede üre, laktik asit ve potasyum iyonları genellikle çok yoğunlaşmış olarak bulunur.

Öte yandan, ter bezleri sempatik sinir sistemiyle kuvvetle uyarıldıklarında, büyük miktarda öncül sıvı salgılanır. Kanal içinde sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları genellikle yükselerek (*aklimatize olmamış* kişilerde) plazmanın yarı konsantrasyonunun biraz altına, litrede en çok yaklaşık 50-60 mEq'a kadar çıkar. Ayrıca, terin glandüler tübüller içinde çok hızlı akması nedeniyle, su geriemilimi çok azalır. Böylece, terin içinde çözünmüş diğer maddelerin konsantrasyonları ancak orta derecede artma gösterir. Üre plazmadaki düzeyinin yaklaşık iki katına, laktik asit dört katına, potasyum ise 1,2 katına çıkar.

Aklimatize olmamış kişilerde, terle büyük miktarda sodyum klorür kaybı vardır. Bu durumda, iklime uyum sağlamış, aklimatize olmuş kişilerde artan terleme kapasitesine rağmen daha az elektrolit kaybı vardır. Aklimatizasyon aşağıda açıklanmaktadır.

Terleme Mekanizmasının Aklimatizasyonu (İklime Uyumu)–Aldosteronun Rolü. Normal, fakat aklimatize olmamış bir kişide nadiren saatte yaklaşık 1 litreden daha fazla ter salgılanır. Sıcak havaya 1 ile 6 hafta maruz kalan kişide terleme gittikçe artarak, saatte en çok 2-3 litreye kadar yükselir. Bu kadar bol miktardaki terin buharlaşmasıyla vücuttan ısı kaybı hızı, normal bazal ısı oluşumunun *on katının üstüne* çıkar. Bu da ter bezlerinin bizzat kendi kapasitelerini artırmak yoluyla, terlemenin etkinliğini artırır.

Aklimatizasyon sırasında terde sodyum klorür konsantrasyonun düşmesi, tuzun gittikçe daha az kaybını sağlar. Bu etki büyük ölçüde adrenokortikal bezlerden *aldosteron salgısının artışına* bağlıdır. Hücredışı sıvıda ve plazmadaki sodyum klorür konsantrasyonunda küçük bir azalma aldosteron salgısını artırır. *Aklimatize olmamış* bir insanda ilk bir kaç günde, bol miktarda ter ile günde 15-30 gram tuz kaybı olurken, 4 ile 6 haftalık aklimatizasyondan sonra bu kayıp günde genellikle 3 ile 5 grama düşer.

Soluma İle Isı Kaybı

Birçok aşağı sınıf hayvanın, iki nedenden dolayı vücut yüzeylerindeki ısıyı kaybetme yetenekleri zayıftır: (1) Vücut yüzeyleri genellikle kürkle kaplıdır ve (2) aşağı sınıf birçok hayvanın derisinde ter bezleri bulunmaz, bu ısının buharlaşıp kaybolmasına engel olur. Bunun yerine birçok alt grup hayvan tarafından ısıyı dağıtma aracı olarak ağız yoluyla *soluma* mekanizması kullanılır.

Soluma olayı, beynin ısı düzenleyici merkezleri tarafından aktive edilir. Yani, kan aşırı derecede sıcak olduğunda, hipotalamus vücut sıcaklığının azalması için nörojenik sinyaller başlatır. Bu sinyallerden biri de solumayı başlatır. Gerçek solunum işlemi, ponstaki pnömotaksik *solunum merkezi* ile bağlantılı ponstaki *soluma merkezi* tarafından kontrol edilir.

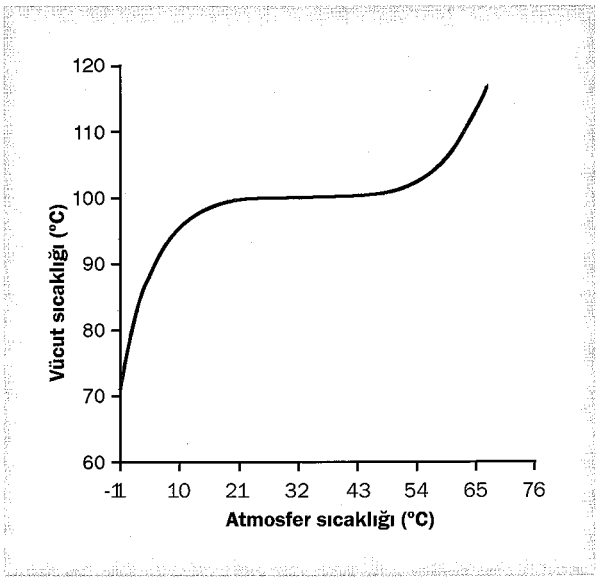
Hayvan soluduğunda, hızlı soluk alıp verir ve böylece solunum yolunun en üst kısımları ile birlikte dışarıdan büyük miktarlarda yeni hava gelir. Özellikle dildeki tükürüğün buharlaşması ile mukoz yüzeylerinden suyun buhar-

laşmasının sonucu solunum mukozasından geçen kan soğur. Buna karşın, soluma ile alveoler ventilasyon kan gazlarının kontrolü için gerekenden daha fazla artmaz, çünkü herbir soluk oldukça sığdır. Bu nedenle, alveollere giren havanın çoğu ölü boşluk havasıdır, atmosferden değil trakeadan gelir.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi-Hipotalamusun Rolü

Şekil 73-6 birkaç saatlik -1 °C ile 73 °C arasında değişik sıcaklıklardaki *kuru* havaya maruz kalan çıplak vücutta "iç sıcaklığın" yaklaşık olarak nasıl değiştiğini göstermektedir. Bu eğrinin yerleşiminin havadaki nem derecesine, hava hareketlerine ve hatta çevrenin yapısına göre değişmesi doğaldır. Genellikle, 13 °C ile 54 °C arasında kuru havadaki çıplak bir vücut normal iç sıcaklığını 36,1 °C ve 37,8 °C arasında sürdürme yeteneğine sahiptir.

Vücut sıcaklığı hemen tamamen sinirsel geribildirim mekanizması ile düzenlenir. Bu mekanizma da *hipotalamustaki sıcaklık düzenleme merkezlerinden* ayarlanır. Bu geribildirim mekanizmanın işlemesi için, vücut sıcaklığının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu bildirecek alıcıların bulunması gerekir.



ŞEKİL 73-6

Saatlerce yüksek ve düşük sıcaklıktaki atmosferde kalmanın vücudun "iç" sıcaklığına etkisi, Atmosfer sıcaklığındaki büyük değişiklere rağmen vücudun iç sıcaklığı sabit kalmaktadır.

Hipotalamus Tarafından Sıcaklığın Termostatik İzlenmesi-Anteriyor Hipotalamus-Preoptik Alanın Rolü

Termod denilen bir alet kullanılarak beyinde küçük alanları ısıtma, soğutma deneyleri yapılmıştır. Bu küçük, iğneye benzeyen aletler elektrik akımı veya sıcak su geçilerek ısıtılmış ya da soğuk su geçilerek soğutulmuştur. Termoddan çıkan ısının vücut sıcaklık kontrolünü etkilediği beyindeki asıl alan, hipotalamusun preoptik ve anteriyor hipotalamik çekirdeklerinden oluşmaktadır.

Termod kullanılarak, anteriyor hipotalamik preoptik alanda çok sayıda sıcağa duyarlı nöronun yanısıra bunların yaklaşık üçte biri kadar soğuğa duyarlı nöron bulunduğu saptanmıştır. Bu nöronların, vücut sıcaklığının kontrolü için sıcaklık reseptörleri gibi işlev yaptıklarına inanılmaktadır. Sıcağa duyarlı nöronların deşarjı ısı yükseldikçe artar, vücut sıcaklığının 10°C'lik artışında bu deşarj 2 ile 10 kat artar. Buna karşılık, soğuğa duyarlı nöronların deşarjı ise, vücut sıcaklığı düştüğünde artmaktadır.

Preoptik alan ısıtıldığı zaman, deride hızlı ve çok miktarda terleme görülür, tüm vücut yüzeyindeki kan damarları da genişler. Böylece, bu ani reaksiyon vücutta ısının düşmesine neden olur ve bu yolla vücut sıcaklığının normal düzeye doğru dönmesine yardımcı olur. Ayrıca fazla ısı oluşumu da baskılanır. Bu nedenle hipotalamusun preoptik alanının bir termostatik vücut sıcaklığı kontrol merkezi gibi işlev görme yeteneğine sahip olduğu açıktır.

Sıcaklığın Deri ve Derin Vücut Dokularındaki Reseptörlerle İzlenmesi

Hipotalamusun sıcaklık reseptörleri ile oluşan sinyalleri vücut sıcaklığının kontrolünde son derece güçlü oldukları halde, vücudun diğer bölümlerindeki reseptörler de bu kontrolde önemli rol oynarlar. Bu özellikle derin dokulardaki birkaç özgül reseptörler ile derideki sıcaklığının reseptörleri için geçerlidir.

Bölüm 48'de duysal reseptörlerin tartışılmasından hatırlanacağı gibi, deride hem *soğukluk* hem de *sıcaklık* reseptörleri bulunmaktadır. Ancak soğuk reseptörleri sıcaklık reseptörlerinden daha çoktur. Derinin birçok bölgelerinde soğuk reseptörleri sıcaklık reseptörlerinden on kat daha fazladır. Bu nedenle, sıcaklığın periferik kontrolü özellikle sıcak değil, serinlik ve soğuklukla ilgilidir.

Deri üşüdüğü zaman, birçok yolla sıcaklığı yükseltecek refleksler başlatılır: (1) Kuvvetli bir uyarı ile titreme başlar ve vücutta ısı oluşma hızı artar, (2) eğer varsa terleme baskılanır ve (3) deride vazokonstriksiyonla ısının deriye transferi azaltılır.

Derin sıcaklık reseptörleri başlıca *omurilik, karın organları* ve abdomenin üst kısmında ve toraksta yer alan *büyük venlerin* içinde ya da etrafında olmak üzere vücudun bazı yerlerinde bulunur. Ancak bu derin resep-

törler, vücut yüzeyindeki değil vücudun içindeki sıcaklığa maruz kaldıklarından, deri reseptörlerinden farklı işlev yaparlar. Derideki reseptörler gibi, sıcağa değil soğuğa duyarlıdırlar. Olasılıkla, hem deri, hem de derin vücut reseptörleri vücudu *hipotermiden*, yani vücut sıcaklığının azalmasından korurlar.

Posteriyor Hipotalamusta Merkezi ve Periferik Sıcaklık Duysal Sinyallerinin Bütünleştirilmesi

Sıcaklık sinyallerinin alınmasında periferik reseptörlerin payı büyük olduğu halde, bu sinyaller vücut sıcaklığının kontrolüne başlıca hipotalamus yoluyla katkıda bulunurlar. Hipotalamusta uyardıkları alan posteriyor hipolatamusta, yaklaşık mamiller cisimler düzeyinde, çift taraflı olarak yer almaktadır. Preoptik alan -anteriyor hipotalamustan gelen sinyaller posteriyor hipotalamusa iletilir. Burada preoptik alandan ve vücudun periferinden gelen sinyaller birleştirilerek vücuttaki ısı oluşturan veya ısı kaybettiren reaksiyonlar düzenlenir.

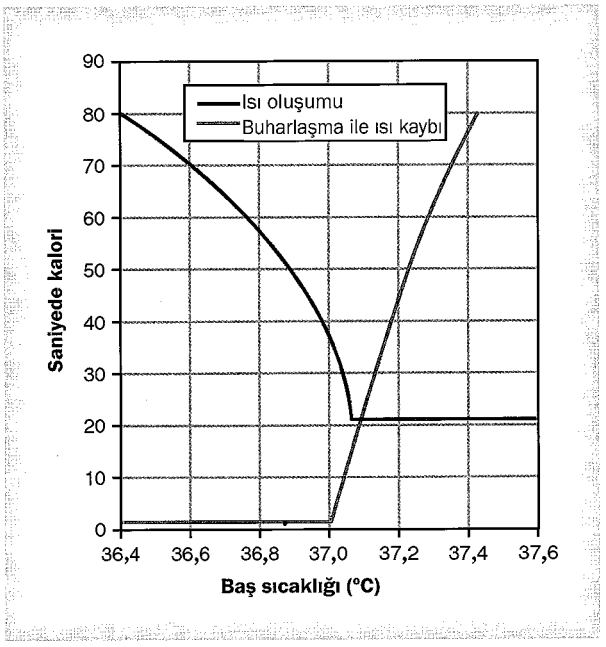
Vücut Sıcaklığını Artıran ya da Azaltan Sinirsel Mekanizmalar

Hipotalamustaki sıcaklık merkezleri vücut sıcaklığının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu haber aldıkları zaman, sıcaklığı düşürücü ya da yükseltici işlemleri başlatırlar. Okuyucular bunların çoğunu kendi izlenimleri ile bilirler, ancak bazı özellikler aşağıda sıralanmıştır.

Vücut Çok Sıcak Olduğunda Sıcaklık-Azaltıcı Mekanizmalar

Sıcaklık kontrol sistemi, vücut ısısı çok yükseldiği zaman vücut sıcaklığını düşürmek için üç önemli mekanizmadan yararlanır:

1. *Deri kan damarlarının vazodilatasyonu.* Vücudun hemen tüm alanlarında derideki kan damarları ileri derecede genişler. Bu posteriyor hipotalamusta, vazokonstriksiyon yaratan sempatik merkezlerin baskılanması yoluyla gerçekleşir. Tam bir vazodilatasyon deriye sıcaklık transfer hızını sekiz kat kadar artırabilir.
2. *Terleme.* Yükselen ısının terlemeyi artırıcı etkisi Şekil 73-7'de mavi çizgi ile gösterilmiştir. Vücudun iç sıcaklığı 37 °C derecedeki kritik sıcaklık düzeyinin üstüne çıktığı zaman terin buharlaşmasıyla ısı kaybının hızında dik bir yükselme görülmektedir. Bundan sonra vücut sıcaklığındaki her 1 °C'lik artış, vücuttaki bazal ısı oluşum hızının on katını uzaklaştırmaya yeterli bir terlemeye yol açmaktadır.
3. *Isı oluşumunun azalması.* Fazla ısı oluşturan titreme ve kimyasal ısı üretimi gibi mekanizmalar kuvvetle baskılanırlar.



ŞEKİL 73-7

Hipotalamus sıcaklığının vücuttan buharlaşma ile olan ısı kaybına ve kas aktivitesi ve titreme ile ısı oluşumu üzerine etkisi. Şekilde ısı kaybı artışının başladığı ve ısı yapımının en düşük sabit bir düzeye ulaştığı kritik sıcaklık değeri görülmektedir.

Vücut Çok Soğuk Olduğunda Sıcaklık-Artırıcı Mekanizmalar

Vücut çok soğuduğu zaman sıcaklık kontrol sistemi yukarıdaki işlemlerin tamamen tersini yürütür. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1. *Bütün vücuttaki deride vazokonstriksiyon.* Bu posteriyor hipotalamustaki sempatik merkezlerin uyarılmasına bağlıdır.
2. *Piloereksiyon.* Piloereksiyon tüylerin "dikleşmesi" anlamına gelir. Sempatik uyarı, kıl foliküllerine tutunan muskulus arrektör pilli'nin kasılması ile tüyleri dikleştirir. Bu işlem insanda önemli olmamakla beraber, aşağı sınıf hayvanlarda tüylerin dikleşerek aralarında deriye yakın kalın bir "yalıtkan hava" tabakası tutmaları, çevreye ısı transferini büyük ölçüde azaltır.
3. *Isı oluşumunun artması.* Metabolik sistemlerle ısı oluşumu, titreme, ısı oluşumunun sempatik uyarılması ve tiroksin salgısı ile artırılır. Isı artışına yol açan bu mekanizmalar şu şekilde açıklanabilir.

Titremenin Hipotalamus Tarafından Uyarılması. Posteriyor hipotalamusun dorsomedyal bölümünde üçüncü ventrikül çeperine yakın bir alana titremenin *primer motor merkezi* adı verilir. Bu alan normalde anteriyor hipota-

lamik preoptik alandaki sıcaklık merkezinden gelen sinyallerle baskılanırken deri ve omurilikten gelen soğukluk sinyalleri ile de uyarılır. Bu nedenle, Şekil 73-7'de kırmızı çizgili eğride görüldüğü gibi, bu merkez, vücut sıcaklığı kritik düzeyin altına bir dereceden bile az indiğinde aktive olur. Beyin sapından omurilikteki yan kordonlarla anteriyor motor nöronlara gönderilen sinyaller titreme yaratır. Bu sinyaller ritmik değildir ve kaslarda sarsı yaratmazlar. Fakat bütün vücuttaki iskelet kaslarında tonusu artırırlar. Tonus belirli bir kritik düzeyin üzerine çıktığı zaman titreme başlar. Bu belki Bölüm 54'de anlatıldığı gibi, kas iğciklerinin gerilme refleksi mekanizmasıyla geribildirim dalgalanmasından kaynaklanır. *En üst düzeydeki titreme sırasında vücutta ısı üretimi normalin dört, beş katına kadar yükselebilir.*

Isı Oluşumunun Sempatik "Kimyasal" Uyarılması. Bölüm 72'de işaret edildiği gibi, sempatik uyarma ya da dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrin hücre metabolizma hızını hızla artırır. Bu etkiye *kimyasal ısı üretimi* adı verilir. Bu kısmen norepinefrin ve epinefrinin yarattığı *eşlenmemiş* oksidatif fosforilasyondan kaynaklanır. Bu da besin maddelerinin vücudun normal işlevi için gerekenden fazla enerji yaratacak düzeyde oksidasyonu anlamına gelir. Böylece hücre metabolizmasının hızı artar.

Hayvanlarda kimyasal ısı üretimi derecesi hemen hemen dokularındaki *kahverengi yağ* miktarıyla doğru orantılıdır. Bu tip yağ içeren hücrelerde Bölüm 72'de anlatıldığı gibi, fazla miktarda mitokondri bulunur ve yoğun bir sempatik inervasyon vardır.

Aklimatizasyon süreci kimyasal ısı üretimi düzeyini çok etkiler. Haftalarca soğuk iklimde kalan sıçanlar gibi bazı hayvanlarda ısı oluşumu, ani olarak soğuğa maruz kaldıklarında yüzde 100-500 kat artabilir. Halbuki aklimatize olmamış hayvanda bu cevabın ancak üçte biri alınabilir. Bu artmış ısı üretimi besin alımında artışa eşlik eder.

Erişkin insanlarda hemen hiç kahverengi yağ bulunmadığından, kimyasal ısı üretimi ısı oluşum hızını nadiren yüzde 10-15'den fazla artırabilir. Ancak yeni doğanlarda interskapular bölgede az miktarda kahverengi yağ bulunur ve kimyasal termogenez ısı oluşumunu yüzde 100 kadar artırabilir. Bu, olasılıkla, yeni doğanda normal vücut sıcaklığının korunmasında çok önemli bir faktördür.

Yüksek Isı Üretiminin Uzun Süreli Nedeni Olarak Yüksek Tiroksin Salgılanması. Hipotalamusta anteriyor hipotalamik-preoptik alanın soğutulması hipotalamusun nörosekresyon yapan nöronlarından salgılanan *tirotropin-serbestleyici hormonun* yapımını artırır. Bu hormon hipotalamusta portal venlerle ön hipofize taşınarak *tiroid uyarıcı hormonun* salgısını uyarır.

Bölüm 76'da açıklandığı gibi, bu hormon tiroid bezinde tiroksin salgısını artırır. Artan tiroksin de bütün vücutta farklı bir *kimyasal termogenez* mekanizması ile hücresel metabolizmayı hızlandırır. Ancak metabolizmadaki bu hızlanma ani olamaz; çünkü tiroid bezinin tiroksin salgı düzeyinin yükselmesini sağlayacak kadar hipertrofiye uğraması haftalar sürer.

Hayvanların haftalarca aşırı soğuğa maruz kalması sonucu tiroid bezlerinin yüzde 20-40 kadar büyüdüğü görülür. Ancak insanların kendilerini hayvanlar kadar ileri derecede soğuğa bıraktıkları nadirdir. Bu nedenle, insanların soğuğa adaptasyonunda tiroidin önemini nicel olarak belirtme olanağına sahip değiliz. Ancak, kutuplarda aylarca kalan askeri personelde metabolizma hızının arttığı saptanmıştır. Eskimolarda da bazal metabolizma hızı normal ölçüde yüksek bulunur. Ayrıca soğuğun tiroid bezi üzerindeki sürekli uyarıcı etkisi belki soğuk iklimlerde yaşayan insanlardaki toksik guatr insidansının sıcak iklimlere göre daha yüksek oluşunu açıklayabilir.

Sıcaklık Kontrolünde "Ayar Noktası" Kavramı

Şekil 73-7'de verilen örnekte açıkça görüldüğü gibi, vücudun iç sıcaklığında kritik düzey olan 37,1 °C de ısı kaybı ve ısı oluşumunda çarpıcı değişiklikler meydana gelir. Bu düzeyin üstündeki sıcaklıklarda ısı kaybının hızı, ısı oluşumundan daha fazladır. Böylece sıcaklık düşerek 371 °C düzeyine yaklaşır. Bu düzeyin altındaki sıcaklıklarda, ısı üretim hızı ısı kaybı hızından daha fazla olduğundan, vücut sıcaklığı yükselerek 37,1 °C'ye yaklaşır. Bu nedenle bu kritik sıcaklığa kontrol mekanizmasının "ayar noktası" adı verilir. Bütün sıcaklık kontrol mekanizmaları sürekli olarak vücut sıcaklığını bu "ayar noktasına" getirmeye yönelik çalışırlar.

Vücut Sıcaklığının Kontrolünde Geribildirim Kazancı. Bir an için kontrol sistemlerinde Bölüm 1'de ele alınan geribildirim kazanç tartışmasını hatırlayalım. Geribildirim kazanç kontrol sistemlerinin etkinlik ölçüsüdür. Vücut ısısının kontrolünde, vücudun iç sıcaklığının, ortam sıcaklığı belirgin şekilde değişse bile mümkün olduğu kadar az değişmesi önemlidir. Isı kontrol sisteminin *geribildirim kazancı*, ortam sıcaklığındaki değişikliğin, vücut sıcaklığındaki değişikliğe oranından 1'in çıkarılması ile bulunur. (Bu formül için Bölüm 1'e bakınız). Deneyler, insanda vücut sıcaklığının, ortamdaki 25 °C - 30 °C'lik değişimlere karşın yaklaşık 1 °C değiştiğini göstermiştir. Bu nedenle, vücut sıcaklığındaki kontrol için toplam

mekanizmanın geribildirim kazancı 27 (28/1,0-1,0=27)'dir. Bu biyolojik kontrol sistemleri için son derece yüksek bir kazançtır. (Örneğin, arteryel basıncı kontrol eden baroreseptör sisteminde kazanç 2'den daha azdır.)

Deri Sıcaklığı, İç Sıcaklığın Ayar Noktasını Hafifçe Değiştirebilir

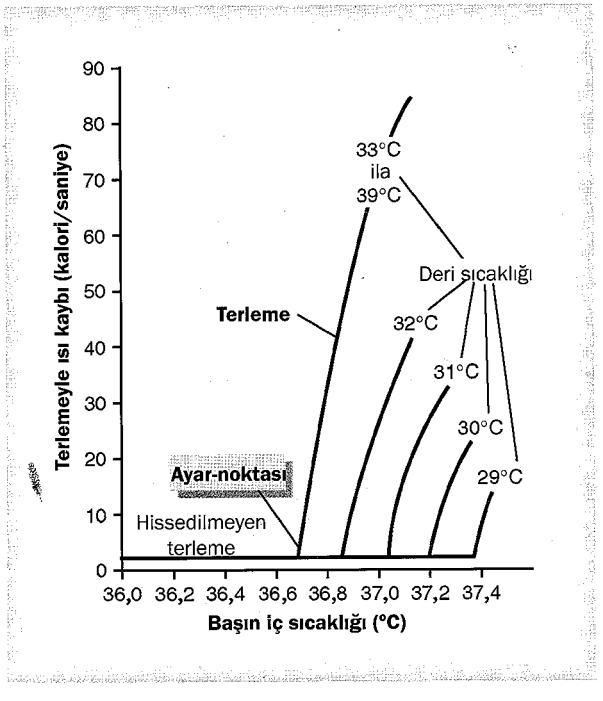
Hipotalamusta, üzerindeki değerlerin terlemeyi, altındaki değerlerin titremeyi başlattığı kritik sıcaklık ayar noktası, anteriyor hipotalamusun preoptik alanındaki ısı reseptörlerinin aktivite derecesi ile belirlenir. Ancak, vücudun periferik alanlarından, özellikle deri ve bazı derin vücut dokularından (omurilik ve karın organlarından) gelen sıcaklık sinyallerinin de ısı düzenlenmesinde bir ölçüde katkıları vardır. Acaba bu katkı nasıl sağlanır? Yanıt hipotalamik termostatın ayar noktasını değiştirmeleridir. Bu etki Şekil 73-8 ve 73-9'da gösterilmiştir.

Derinin farklı sıcaklıklarının terleme ayar noktasına etkisini gösteren Şekil 73-8'de deri ısısı düştükçe ayar noktasının yükseldiği görülmektedir. Şekildeki örnekte kişinin deri ısısı 33 °C'nin üstünde iken 36,7 °C olan ayar noktası, deri ısısı 29 °C'ye düştüğünde 37,4 °C'ye yükselmektedir. Bu nedenle, deri ısısı yüksek olduğu zaman, düşük değerine göre çok daha düşük hipotalamus sıcaklığında terleme başlar. Deri ısısı düştüğü zaman terlemeyi baskılayan bu sistemin mantığı kolayca anlaşılabilir. Eğer deri sıcaklığı düştüğünde terleme olsaydı, deri sıcaklığının düşmesiyle birlikte terleme vücuttan büyük miktarda ısı kaybına yol açacaktı.

Benzer bir etki, Şekil 73-9'da görüldüğü gibi titremede meydana gelir. Yani deri soğuk olduğunda hipotalamusta sıcaklık hala yüksek olsa bile, hipotalamustaki merkezleri titreme eşiğine getirir. Bu durumda da kontrol sisteminin mantığı anlaşılabilir. Zira, deri soğukken, eğer ısı oluşumu artmazsa, hızla vücut sıcaklığını da düşürecektir. Bu nedenle, deri sıcaklığının soğuk olmasının ısı yapımını artırma etkisi, aslında vücudun iç sıcaklığında meydana gelebilecek bir düşmeyi "önceden tahmin ederek" engellemesi şeklindedir.

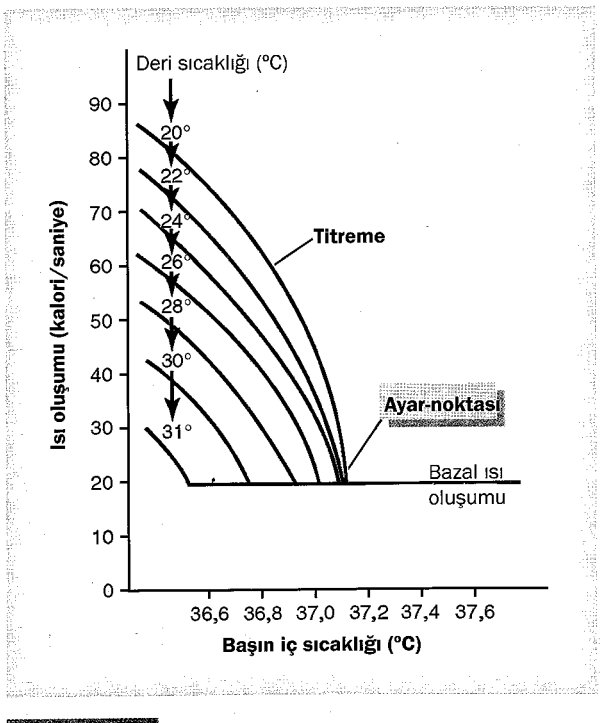
Vücut Sıcaklığının Davranışsal Kontrolü

Vücut sıcaklığı kontrolü için bilinçaltı mekanizmanın dışında, bütün mekanizmalardan daha güçlü olan bir sıcaklık kontrol mekanizması vardır. Bu *sıcaklığın davranışsal kontrolüdür*. Bu mekanizma şöyle açıkla-



ŞEKİL 73-8

Başın iç sıcaklığındaki değişmelerin, vücuttan buharlaşma ile ısı kaybı hızı üzerine etkisi. Deri sıcaklığının terlemenin başladığı "ayar noktasının" düzeyini saptadığına dikkat ediniz. (Dr. T. H. Benzinger'in izniyle)



ŞEKİL 73-9

Başın iç sıcaklığındaki değişmelerin vücuttaki ısı oluşum hızına etki. Deri sıcaklığının, titremenin başladığı kesin "ayar-noktasını" saptadığına dikkat ediniz. (Dr. T. H. Benzinger'in izniyle).

nabilir: Vücudun iç ısısı ne zaman çok yükselirse, beyin sıcaklık kontrol alanlarından başlayan sinyaller kişide psişik olarak aşırı sıcaklık duygusu yaratır. Buna karşılık, vücut çok soğuduğunda ise, deriden ve belki de derin vücut reseptörlerinden gelen sinyaller, kişide rahatsızlık yaratan üşüme duygusu uyandırır. Bu nedenle, kişi tekrar rahatlamak için soğuk havada ısıtılmış odayı görmek gibi uygun ortam ayarlamalarını yapmaya çalışır. Eski fizyologların çoğunun görüşünün aksine, bu mekanizma vücut ısısının kontrolünde çok daha etkili bir sistemdir. Gerçekten de, şiddetli soğuk ortamlarda vücut ısısının kontrolü için tek gerçek etkin mekanizma budur.

Deride Lokal Sıcaklık Refleksleri

Eğer kişi ayağını sıcak bir lambanın altına uzatıp bir süre orada tutarsa, *lokal vazodilatasyon* ve hafif bir *lokal terleme* gelişir. Aksine ayağını soğuk suya soktuğunda ise, lokal vazokonstriksiyon olur ve terleme kesilir. Bu reaksiyonlarda sıcaklığın doğrudan kan damarlarına ve ter bezlerine etkilerinin yanısıra, derideki reseptörlerden omuriliğe, oradan da derinin aynı bölgelerine ulaşan lokal spinal reflekslerin de etkisi vardır. Ancak bu lokal etkilerin *şiddeti* de hipotalamustaki termostatın kontrolü altındadır. Böylece etkilerin tümü yaklaşık, hipotalamusun kontrol sinyali ile lokal sinyalin çarpımına eşit olur. Bu refleksler lokal olarak ısıtılan ya da soğutulan bölgede sıcaklığın aşırı transferini önlemeye yardımcı olmaktadır.

Omurilik Kesildikten Sonra Vücudun İç Sıcaklığının Düzenlenmesi Bozulur. Omurilik, sempatik sinirlerin çıkışının üstünde boyun bölgesinde kesildiğinde, vücut sıcaklığının kontrolü son derece zayıflar. Çünkü artık hipolatamus vücudun hiç bir yerinden deri kan akımını ve terleme derecesini kontrol edemez. Deri, omurilik ve intraabdominal reseptörlerden kaynaklanan lokal sıcaklık refleksleri devam etse bile, bu durum değişmez. Bu refleksler hipotalamus tarafından yapılan kontrole kıyasla çok zayıftır. Bu koşullarda vücut sıcaklığı başlıca hastanın baş bölgesindeki soğuk ve sıcak duyularına göre, yani davranışlarıyla kontrol edilmelidir. Eğer çok sıcak hisseder ya da sıcaktan başağrısı duyarsa, daha serin bir ortamı seçmesi gerektiğini bilir; aksine üşüme duyusu alırsa daha sıcak bir ortamı seçer.

Vücut Sıcaklık Düzenlenmesindeki Bozukluklar

Ateş

Vücut sıcaklığının normal sınırların üstüne çıkması anlamına gelen ateş, beyindeki anormalliklere ya da sıcaklığı düzenleyen merkezleri etkileyen toksik maddelere bağlı ortaya çıkar. Ateş yaratan bazı nedenler (normalin altındaki vücut sıcaklıkları dahil) Şekil 73-10'da görülmektedir. Bunlar arasında bakteriyel hastalıklar, beyin tümörleri ve sıcak çarpması yaratacak ortam koşulları yer alır.



ŞEKİL 73-10

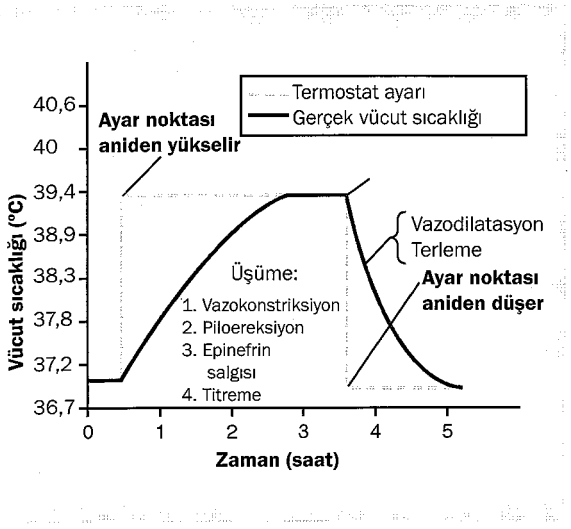
Çeşitli koşullarda vücut sıcaklığı değişiklikleri (DuBois'dan: Fever, Springfield, IL; Charles C. Thomas, 1948).

Ateşli Hastalıklarda Hipotalamustaki Termostatın Yeni Bir Noktaya Ayarlanması - Pirojenlerin Etkisi

Birçok proteinler, proteinlerin yıkım ürünleri ve başka bazı maddeler, özellikle bakterilerin salgıladıkları lipopolisakkarit toksinler hipotalamustaki termostatın ayar noktasının yükselmesine yol açarlar. Bu etkiyi yaratan maddelere *pirojenler* denir. Hastalık koşullarında ateşi yaratan, toksik bakteriler tarafından salgılanan ya da dejenere dokulardan serbestleyen pirojenlerdir. Hipotalamustaki termostat normalden daha yüksek bir noktaya ayarlandığı zaman vücut sıcaklığını artıracak tüm mekanizmalar harekete geçer ve ısının oluşumu ve korunması önem kazanır. Şekil 73-11'de gösterildiği gibi, birkaç saat içinde termostat yüksek bir düzeye ayarlanarak vücut sıcaklığı da bu düzeye yaklaşır.

Pirojenlerin Ateş Oluşturma Mekanizması İnterlökin-1'in Rolü. Hayvan deneyleri, pirojenlerden bazılarının hipotalamusa enjeksiyonunun hipotalamustaki termostatın ayar noktasını yükselttiğini göstermiştir. Ancak başka pirojenlerin dolaylı olarak faaliyet gösterip bu etkiye yol açmaları için saatler süren bir sessiz dönem gerekir. Bu etki, bakteriyel pirojenlerin özellikle gram negatif bakterilerdeki *endotoksinlerin* çoğu için geçerlidir.

Bakteriler ya da bakterilerin parçalanma ürünleri dokularda ya da kanda mevcut olduklarında *kan lökositleri, doku makrofajları* ve *büyük granüllü katil lenfositler* tarafından fagosite edilirler. Bu hücreler bakteri



ŞEKİL 73-11

Hipotalamustaki termostatın ayarının değişmesinde görülen etkiler.

ürünlerini sindirdikten sonra *interlökin-1* adı verilen *lökosit pirojeni* ya da *endojen pirojen* de denilen bir maddeyi vücut sıvılarına verirler. İnterlökin-1, hipotalamusa ulaştığında, derhal ateş üretir ve vücut sıcaklığını 8-10 dakikada artırır. Kan lökositleri, doku makrofajları ve katil lenfositlerle birlikte, ortaya çıkan bakterinin *endotoksin lipopolisakkaridinin 1 gramının on milyonda biri ateşe* neden olabilir. Lipopolisakkaride cevap olarak oluşan ve ateş oluşturan interlökin-1 miktarı sadece birkaç nanogramdır.

Bazı deneyler, interlökin-1'in önce prostaglandinlerden birinin, PGE_2 ya da benzer bir maddenin, oluşumuna neden olduğunu ve daha sonra bu maddelerin ateş oluşturmak üzere hipotalamusa etki ettiklerini ortaya koymuştur. İlaçlarla prostaglandin oluşumu engellenirse ateş tamamen kaybolur ya da en azından azalır. Bu da, aspirinin ateşin derecesini nasıl düşürdüğünü açıklamaktadır. Aspirin araşidonik asitten prostaglandinlerin oluşumunu engelleyerek bu etkiye neden olur. Aspirin gibi ateş düzeyini indiren ilaçlara *antipiretik* adı verilir.

Beyin Lezyonlarına Bağlı Ateş. Bir beyin cerrahı hipotalamus bölgesinde operasyon yaptığında daima şiddetli bir ateş meydana gelir; bunun tersi yani hipotermi nadiren görülür. Bu da vücut sıcaklık kontrolünde hipotalamustaki termostat mekanizmasının önemini ve hipotalamustaki anormalliklerin kolaylıkla bu termostatın ayar noktasını değiştirebileceğini kanıtlamaktadır. Sıklıkla yüksek sıcaklığa neden olan başka bir koşul da, hipotalamusun beyin tümörlerinin baskısı altında kalmasıdır.

Ateşli Durumların Özellikleri

Titreme. Hipotalamustaki termostatın ayar noktası ani olarak (doku harabiyeti, pirojen maddeler ya da dehidratasyon sonucu) normal düzeyden daha yükseğe çıktığı zaman, vücut sıcaklığının bu yeni ayar noktasına ulaşması saatler alır.

Şekil 73-11'de, ayar noktasının ani olarak 39,4 °C'e çıkışının etkisi görülmektedir. Kanın sıcaklığı, hipotalamusun termostatının ayar noktasının altında bulunduğundan, vücut sıcaklığını yükseltici cevaplar gelişir. Bu süre içinde, vücut sıcaklığı zaten normalin üstüne çıkmış olduğu halde, kişi aşırı soğuk hissederek titrer. Aynı zamanda vazokonstriksiyon nedeniyle deri soğuktur ve titreme sebebiyle bütün vücut sarsılır. Titremeler, vücut sıcaklığını, hipotalamusun ayar noktası olan 39,4 °C'e çıkarıncaya kadar devam eder. Daha sonra vücut sıcaklığı bu değere ulaştığı zaman kişi artık ne üşür ne de sıcaklık duyusunu alır. Hipotalamusun termostatını bu yüksek değere ayarlayan faktörün etkisi devam ettiği sürece, vücut sıcaklığı az çok normal düzen içinde, ancak bu yüksek ayar noktasına uygun şekilde kontrol edilir.

Kriz veya "Ateş Basması". Eğer yüksek sıcaklığı yaratan faktör birden uzaklaştırılırsa, hipotalamustaki termostatın ayar noktası daha düşük değere iner, Şekil 73-11'de görüldüğü gibi hatta belki normal düzeye döner. Bu örnekte vücut ısısı hala 39,4 °C olduğu halde hipotalamus, sıcaklığı 37 °C'e ayarlamaya çalışmaktadır. Bu durum, anteriyor hipotalamusta preoptik alanın aşırı ısıtılmasına benzer ve yoğun bir terleme ile yaygın vazodilatasyon sonucu derinin ısındığı gözlenir. Ateşli hastalıkta, olaylardaki bu ani değişikliğe "kriz" ya da daha uygun olarak "ateş basması" adı verilir. Eskiden, antibiyotiklerin keşfinden önce daima bu kriz beklenirdi; çünkü hekim bundan sonra hastanın ateşinin düşeceğini bilirdi.

Isı Çarpması

Aşırı sıcağa dayanma sınırı hemen tamamen sıcaklığın kuru veya nemli olmasına bağımlıdır. Eğer hava tamamen kuru ve akımlarla vücuttan kolayca buharlaşmayı sağlıyorsa kişi birkaç saatlik 54 °C çevre sıcaklığına dayanabilir. Öte yandan, eğer hava %100 nemlendirilmiş ya da vücut su içinde ise, çevre sıcaklığı yaklaşık 34 °C'nın üstüne çıkar çıkmaz vücut sıcaklığı yükselmeye başlar. Eğer kişi çok ağır bir iş yapıyorsa, sıcak çarpmasına yol açabilecek bu kritik *çevre sıcaklık* değeri 29-32 °C'e kadar inebilir.

Vücut ısısı kritik sıcaklığının üstüne, 41-42 °C'e çıktığında kişide *sıcaklık çarpması* görülebilir. Vücut sıcaklığı derhal düşürülmezse baş dönmesi, karın ağrısı, kusma, bazen deliryum ve nihayet bilinç kaybını içeren belirtiler ortaya çıkar. Bu semptomların birçoğu, terle fazla miktarda su ve elektrolit kaybına bağlı gelişen *dolaşım şoku* nedeniyle sık sık şiddetlenebilir.

Ancak hiperpireksinin kendisinin de vücut dokuları üzerine, özellikle de beyne büyük ölçüde hasar verici etkisi vardır ve birçok etkiden sorumludur. Gerçekten de, birkaç dakikalık yüksek ateş bile bazen öldürücü olabilmektedir. Bu nedenle, sıcak çarpmasında kişinin derhal soğuk

su banyosuna konularak tedavisi birçok otorite tarafından önerilmektedirler. Ancak bu sırada kontrol edilmeyen titreme ile ısı yapımı önemli ölçüde arttığından, deriyi süngerle, ya da püskürterek soğutmanın vücudun iç ısısını daha çabuk düşürdüğüne dair öneriler de vardır.

Yüksek Sıcaklığın Zararlı Etkileri. Hiperpireksiden ölen bir kişinin başlıca patolojik bulguları arasında, lokal kanamalar ve bütün vücut hücrelerinin özellikle de beyin hücrelerinin parankim dejenerasyonu yer alır. Nöron hücreleri haraplandıklarında asla yenilenmezler. Karaciğer, böbrekler ve diğer vücut organlarından birinde ya da birkaçında harabiyet bazen sıcak çarpmasından günler sonra ölüme yol açabilir.

Sıcağa Aklimatizasyon. Çoğu kez kişilerin aşırı sıcağa aklimatize olmaları büyük önem taşır. Tropikal bölgelerde görev yapan askerler ve Güney Afrika'da 2 mil derinde sıcaklığın vücut sıcaklığına ve yüzde yüz nem derecesine ulaştığı altın madenlerinde çalışan işçiler buna örnek gösterilebilir. Her gün saatlerce sıcağa maruz kalan kişide bir ile üç hafta sonra sıcak ve nemli koşullara karşı toleransın arttığı görülür. Aklimatizasyon sürecinde gelişen en önemli fizyolojik değişimler belki de terleme hızının artması, plazma hacminin artması, ter ve idrarla tuz kaybının azalmasıdır. Son iki etki aldosteron salgısının artmasına bağlıdır.

Vücudun Aşırı Soğukta Kalması

Buzlu suya maruz kalan bir kişide, derhal tedavi edilmezse genellikle yaklaşık 20-30 dakika içinde kalp durması ya da fibrilasyon ile ölüm görülür. Bu sırada, vücut iç sıcaklığı 25 °C'e düşer. Eğer hızla dışarıdan ısı uygulanırsa hasta kurtarılabilir.

Düşük Sıcaklıklarda Sıcaklık Düzenlenmesinin Kaybı. Şekil 73-10'da işaret edildiği gibi, bir kere vücut sıcaklığı altına düştükten sonra hipotalamusun sıcaklık düzenleme yeteneği tamamen kaybolur. Hatta vücut sıcaklığı 34 °C'ın altına inmiş olsa bile büyük ölçüde bozulur. Sıcaklık düzenlenmesinin kaybı kısmen vücut sıcaklığındaki her 12 °C düşmeye karşılık hücrelerde ısı oluşum hızının yaklaşık iki katı azalmasına bağlıdır. Aynı zamanda uyku (daha sonra koma hali gelişerek), merkezi sinir sisteminde ısı kontrol mekanizmasını depresyona uğratır ve titremeyi önler.

Donuklar. Vücut aşırı düşük sıcaklığa maruz kaldığı zaman, yüzey bölgeleri donabilir; bu donmaya *donuk* adı verilir. Özellikle kulak memeleri ve el ve ayak parmaklarında oluşur. Donma, hücrelerde aşırı buz kristalleri oluşturacak kadar fazla ise, dolaşım bozukluğu ve lokal doku hasarı gibi kalıcı harabiyete neden olur. Buzun çözülmesini sıklıkla gangren izler; bu nedenle donuk alanların cerrahi olarak çıkarılması gerekir.

Donma Sıcaklıklarında Donuğa Karşı Son Koruma, Soğuğa Bağlı Gelişen Vazodilatasyondur. Dokuların sıcaklığı donma noktasına indiği zaman, vasküler yataktaki düz kaslar bizzat soğuğun etkisiyle paralize olur ve gelişen ani vazodilatasyon deride birden bire bir kızarmayla kendini gösterir. Bu mekanizma, deriye sıcak kan akışını sağlayarak donuğun önlenmesine yardımcı olur. Bu mekanizma insanda, her zaman soğukta yaşayan aşağı sınıf hayvanlara göre çok daha az gelişmiştir.

Yapay Hipotermi. Bir insanda kuvvetli sedatifler yardımıyla hipotalamustaki termostatın etkinliği bastırıldıktan sonra buzla, soğutucu battaniyeler vb. ile vücut sıcaklığını düşürmek çok kolaydır. Vücuda sürekli olarak soğuk su veya alkol püskürterek vücut ısısının birkaç gün ya da hafta 32 °C'ın altında kalması sağlanabilir. Bu çeşit yapay soğutma kalp cerrahisinde sık olarak kullanılarak kalp dakikalarca durdurulabilir. Bu sınırlardaki soğutma doku zararına yol açmaz, fakat kalbi yavaşlatır ve hücre metabolizması ileri derecede baskılanır. Böylece vücut hücreleri, cerrahi işlem sırasında kan akımı olmadan 30 dakikadan 1 saate kadar yaşamlarını sürdürebilirler.

Kaynaklar

Aronoff DM, Neilson EG : Antipyretics:mechanisms of action and clinical use in fever suppression. Am J Med 111:304, 2001.

Blatties CM, Li S, Li Z, et al : Signaling the brain in systemic inflammation: the role of complement. Front Biosci 9:915, 2004.

Boualant JA: Hypothalamic neurons, Mechanisms of sensitivity to temparuture. Ann N Y Acad Sci 856:108, 1998.

Conti B, Tabaren I, Andrei C, Bartfai T: Cytokines and fever. Front Biosci 9: 1433, 2004.

Florez-Duquet M, McDonald RB: Cold-induced thermoregulation and biological aging. Physiol Rev 78:339, 1998.

Gourine Av,Dale N, Gourine VN, Spyer KM: Fever in systemic inflammation:roles of purines. Front Biosci 9.1011, 2004.

Hildebrand F, Giannoudis PV, van Griensven M, et al: Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. Am J Surg 187:363, 2004.

Ivanov AI, Romanovsky AA: Prostaglandin E2 as a mediator of fever: synthesis and catabolism. Front Biosci 9: 1977, 2004.

Katschinki DM: On heat and cell and proteins. News Physiol Sci 19:11, 2004.

Kenney WL,Munce TA: aging and human temparature regulation. J Appl Physiol 95:2598, 2003.

Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, et al: Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis. Ann n acad Sci 917: 121, 2000.

Leon LR: Cytokine regulation of fever:studies using gene knockout mice. J Appl Physiol 92:2648, 2002.

McDermott MF: Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible therapies. Trends Mol Med 8:550, 2002.

Morrison SF: Central pathways controlling Brown adipose tissue thermogenesis. News Physiol Sci 19:67, 2004.

Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP:Therapeutic hypothermia for acute stroke. Lancet Neurol 2:410, 2003.

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V: ThermoTRP channels and beyond:mechanisms of temperature sensation. Nat Rev Neurosci 4:529, 2003.

Roth J, Zeisberger E, Vybiral S, Jansky L: Endogenous an tipyretics: neuropeptides and glucocorticoids. Front Biosci 9:816, 2004.

Saper CB: Neurobiological basis of fever. Ann N Y Acad Sci 856:90, 1998.

Tatro JB, Sinha PS: The central melanocortin system and fever. Ann N Y Acad Sci 994:246, 2003.

Van Marken Lichtenbelt WD, Daanen HA: Cold-induced metabolism. Curr opin Clin Nutr Metab Care 6:469, 2003.

Endokrinoloji ve Üreme

74. Endokrinojiye Giriş

75. Hipofiz Hormonları ve Bu Hormonların Hipotalamus Tarafından Kontrolleri

76. Tiroidin Metabolik Hormonları

77. Böbreküstü Bezi Korteks Hormonları

78. İnsülin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus

79. Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler

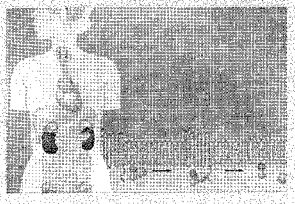
80. Erkekte Üreme İşlevleri ve Hormonal İşlevler (ve Pineal Bezin İşlevleri)

81. Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları

82. Gebelik ve Emzirme

83. Fetusun ve Yenidoğanın Fizyolojisi

Endokrinojiye Giriş



Vücut İşlevlerinin Kimyasal Haberciler ile Düzenlenmesi

Vücuttaki hücre, doku ve organların etkinlikleri çeşitli kimyasal haberci sistemlerin karşılıklı etkileşimi ile düzenlenmektedir:

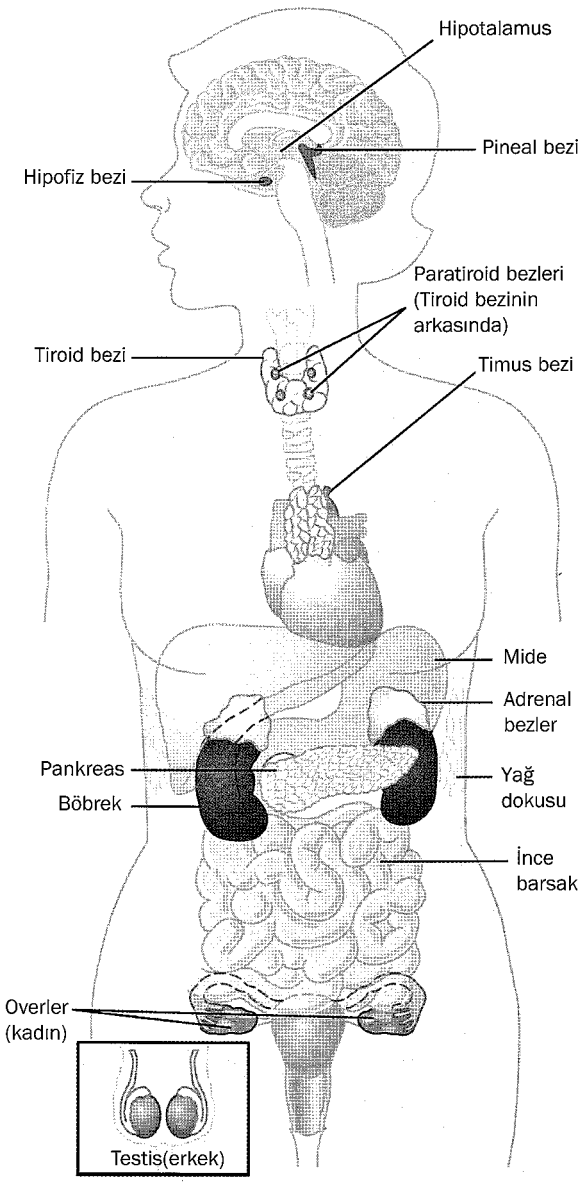
1. *Nörotransmiterler*, sinirlerin akson sonlanmalarından sinaptik aralığa serbestlenir ve bölgesel olarak sinir işlevlerini kontrol eder.
2. *Endokrin hormonlar*, bezler veya özelleşmiş hücreler tarafından kana salgılanır ve vücudun başka bir bölgesindeki hücrelerin işlevlerini etkiler.
3. *Nöroendokrin hormonlar*, nöronlar tarafından kana serbestlenerek, vücudun başka bir bölgesindeki hücrelerin işlevlerini etkiler.
4. *Parakrinler*, hücreler tarafından hücredışı sıvıya salgılanır ve farklı tipteki komşu hücreleri etkiler.
5. *Otokrinler*, hücreler tarafından hücredışı sıvıya salgılanır, yüzey reseptörlerine bağlanarak kendini oluşturan hücrenin işlevlerini etkiler.
6. *Sitokinler*, hücreler tarafından hücredışı sıvıya salgılanan peptitlerdir. Otokrin, parakrin veya endokrin hormonlar gibi işlev görebilirler. Yardımcı hücreler tarafından salgılanan ve immün sistemin diğer hücrelerini etkileyen *lenfokinler* ve *interlökinler* sitokin örnekleridir. Adipositlerde yapılan sitokin hormonlar (örn. *leptin*) *adipokinler* olarak da adlandırılır.

Bundan sonraki birkaç bölümde, vücudun birçok kimyasal haberci sisteminin homeostazı sağlamak için birarada çalıştıkları göz önüne alınarak endokrin ve nöroendokrin hormon sistemleri tartışılacaktır. Örneğin, adrenal medulla ve hipofiz hormonları, esas olarak sinirsel uyarana yanıt olarak salgılanır. Hipotalamustaki nöroendokrin hücrelerin aksonları arka hipofiz ve medyan eminenste sonlanır ve bu hücreler *antidiüretik hormon (ADH), oksitosin ve ön hipofiz hormon salgısını kontrol eden hipofizotropik hormonlar* gibi çeşitli nörohormonları salgılar.

Endokrin hormonlar dolaşım sistemi aracılığıyla sinir sistemi dahil vücuttaki tüm hücrelere taşınır, burada reseptörlerle bağlanarak birçok reaksiyonu başlatır. Bazı endokrin hormonlar vücuttaki farklı tip hücreleri etkiler; örneğin, *büyüme hormonu* (ön hipofiz bezinden salgılanır) vücudun büyük bir bölümünde büyümeyi sağlar; *tiroksin* (tiroid bezinden salgılanır) hemen hemen tüm vücut hücrelerinde kimyasal reaksiyonların hızını artırır.

Diğer hormonlar sadece belirli hedef dokuları etkiler, çünkü sadece bu dokularda hormona özgül reseptörler bulunur. Örneğin, ön hipofizden salgılanan *adrenokortikotropik hormon (ACTH)* özgül olarak adrenal korteksi uyarır ve adrenokortikal hormonların salgılanmasını sağlar. Over hormonları kadın bedenindeki ikincil cinsiyet özelliklerinin yanısıra dişi cinsiyet organları üzerinde özgül etkilere sahiptir.

Şekil 74-1'de seks hormonlarının diğer bir kaynağı olan plasentanın dışında, vücuttaki başlıca endokrin bezler ve dokuların anatomik yerleşimleri gösterilmiştir. Tablo 74-1'de ise, çeşitli hormon sistemleri ve en önemli etkileri görülmektedir.



ŞEKİL 74-1

Vücuttaki başlıca endokrin bezlerin ve dokuların anatomik yerleşimi.

Vücuttaki bu hormon sistemleri, metabolizma, büyüme ve gelişme, su ve elektrolit dengesi, üreme ve davranış gibi hemen tüm vücut işlevlerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Örneğin, büyüme hormonunun yokluğunda kişi cüce kalacaktır. Tiroid bezinde tiroksin ve triiyodotironin yapılmaması, vücuttaki hemen tüm kimyasal reaksiyonları yavaşlatacak ve kişi de tembelleşecektir. İnsülinin yokluğunda, hücreler enerji için çok az karbonhidrat kullanabilecek, seks hormonları olmadan cinsiyet gelişimi ve cinsel işlevler gerçekleşmeyecektir.

Hormonların Kimyasal Yapısı ve Sentezi

Hormonlar genel olarak üç ana gruba ayrılır:

1. *Proteinler ve polipeptitler,* ön ve arka hipofiz bezinden, pankreastan (insülin ve glukagon), paratiroid bezinden (paratiroid hormon) salgılanan hormonlar ve diğerleri (Tablo 74-1) dir.
2. *Steroidler*, adrenal korteks (kortizol ve aldosteron), overler (östrojen ve progesteron), testisler (testosteron) ve plasentadan (östrojen ve progesteron) salgılanır.
3. *Tirozin amino asidi türevleri*, tiroid bezinden (tiroksin ve triiyodotironin) ve adrenal medulladan (epinefrin ve norepinefrin) salgılanır. Polisakkarit veya nükleik asit yapısında hormon bilinmemektedir.

Polipeptit ve Protein Yapısındaki Hormonlar Gerek Duyuluncaya Kadar Salgı Veziküllerinde Depolanırlar. Vücuttaki hormonların çoğu polipeptit ve protein yapısındadır. Bu hormonların büyüklüğü 3 amino asit kadar küçük peptitlerden (tirotropin serbestleştirici hormon) yaklaşık 200 aminoasitli proteinlere (büyüme hormonu ve prolaktin) kadar değişebilir. Genelde, 100 veya daha fazla sayıda amino asitten oluşan polipeptitler proteinler olarak adlandırılır, 100'den daha az sayıda aminoasitten oluşanlar peptitler olarak bilinir.

Protein ve peptit hormonlar, endokrin hücrelerin granüllü endoplazmik retikulumda diğer proteinler gibi sentezlenir (Şekil 74-2). Genellikle, ilk önce biyolojik aktivitesi olmayan büyük proteinler şeklinde (*preprohormon*) yapılır, bu proteinler daha sonra endoplazmik retikulumda *prohormon* denilen daha küçük proteinleri oluşturacak şekilde parçalanır. Buradan da salgı vezikülleri içinde paketlenmek üzere Golgi aygıtına taşınırlar. Prohormonlar, veziküllerdeki enzimler tarafından küçük, biyolojik olarak aktif hormonlara ve aktivitesi olmayan parçalara ayırırlar. Bu veziküller sitoplazma içinde depolanırlar ve birçoğu salgılanmaları gerekene kadar hücre zarına bağlı durumda bulunurlar. Hormonların (aynı zamanda inaktif parçaların) salgılanması, salgı vezikülleri ile hücre zarının kaynaşması sonucu granül içereğinin *ekzositoz* yoluyla interstisyel sıvıya veya doğrudan kana verilmesiyle gerçekleşir.

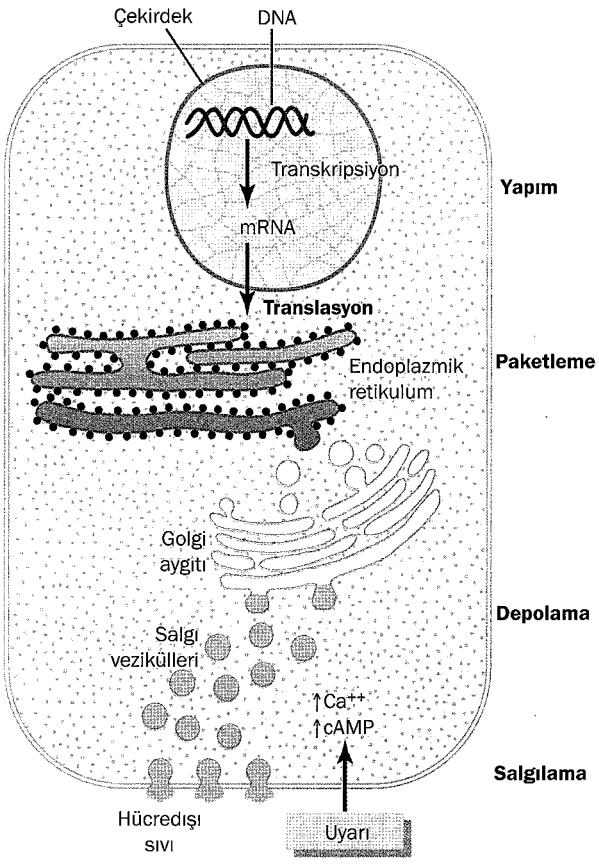
Pek çok durumda, ekzositozu uyaran olay, plazma zarının depolarizasyonuna bağlı olarak sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonunun artmasıdır. Diğer durumlarda, endokrin hücre yüzey reseptörünün uyarılması siklik adenozin monofosfatı (cAMP) artırır, daha sonra protein kinazların aktivasyonu hormon salgısının başlamasına neden olur. Peptit hormonların suda çözünür olması, hedef dokulara taşınmak üzere kolayca dolaşım sistemine geçmelerini sağlar.

Steroid Hormonlar Genellikle Kolesterolden Sentezlenir ve Depolanmaz. Steroid hormonların kimyasal yapısı kolesterole benzer ve pek çok durumda kolesterolden sentez-

TABLO 74-1

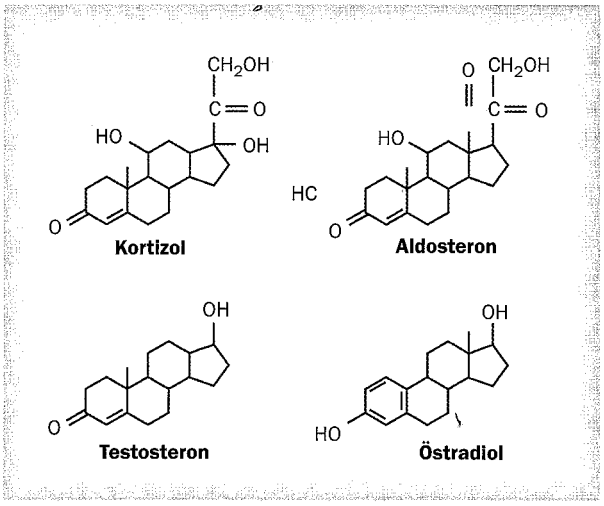
Endokrin Bezler, Hormonlar, Hormonların İşlevi ve Yapısı

Bez/Doku	Hormonlar	Başlıca İşlevleri	Kimyasal yapısı
Hipotalamus (Bölüm 75)	Tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH)	TSH ve prolaktin salgılanmasını uyarır	Peptit
	Kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH)	ACTH nın serbestleşmesini uyarır	Peptit
	Büyüme hormonu-serbestleştirici hormon (GHRH)	Büyüme hormonunun serbestleşmesini uyarır	Peptit
	Büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GHIH) (somatostatin)	Büyüme hormonunun serbestleşmesini baskılar	Peptit
	Gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH)	LH ve FSH'nın serbestleşmesini uyarır	
	Dopamin veya prolaktin inhibe edici faktör (PIF)	Prolaktinin serbestleşmesini baskılar	Amin
Ön Hipofiz (Bölüm 75)	Büyüme hormonu	Protein yapımını ve tüm hücre ve dokuların büyümesini uyarır	Peptit
	Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	Tiroksin ve triiyodotironin yapımı ve salgılanmasını uyarır	Peptit
	Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Adrenokortikal hormonların (kortizol, androjenler ve aldosteron) yapımı ve salgılanmasını uyarır	Peptit
	Prolaktin	Meme bezlerinin gelişmesini ve süt salgılanmasını sağlar	Peptit
	Follikül uyarıcı hormon (FSH)	Overlerde folliküllerin büyümesini, testislerde Sertoli hücrelerinde sperm oluşumunu sağlar	Peptit
	Lüteinleştirici hormon (LH)	Kadında ovulasyonu, korpuş luteum oluşumunu ve östrojen ve progesteron yapımını; erkekte Leydig hücrelerinde testosteron yapımını uyarır	Peptit
Arka hipofiz (Bölüm 75)	Antidiüretik hormon (ADH; vazopressin olarak da adlandırılır)	Böbreklerde su tutulmasını artırır, vazokonstriksiyona neden olur, kan basıncını artırır	Peptit
	Oksitosin	Memelerden süt salgılanmasını ve uterus kasılmalarını uyarır	Peptit
Tiroid (Bölüm 76)	Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3)	Hemen hemen tüm hücrelerde kimyasal reaksiyonların hızını artırarak, vücut metabolizma hızını yükseltirler	Amin
	Kalsitonin	Kemiklerde kalsiyum depolanması hızlandırır ve hücre dışı sıvıda kalsiyum düzeyini azaltır	Peptit
Adrenal Korteks (Bölüm 77)	Kortizol	Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının kontrolü ile ilgili birçok metabolik işlevi vardır; antiinflamatuvar etkilere sahiptir	Steroid
	Aldosteron	Böbreklerden sodyum geriemilimini, potasyum ve hidrojen iyonu atılmasını artırır	Steroid
Adrenal Medulla (Bölüm 60)	Norepinefrin, epinefrin	Sempatik uyarılma ile ortaya çıkan etkilerin aynısını gösterir.	Amin
Pankreas (Bölüm 78)	İnsülin (β hücreleri)	Çoğu vücut hücresine glikoz girişini artırır, bu yolla karbonhidratların çoğunun metabolizma hızını kontrol eder	Peptit
	Glukagon (α hücreleri)	Glikozun karaciğerde yapımını ve vücut sıvılarına serbestleşmesini artırır	Peptit
Paratiroid (Bölüm 79)	Parathormon (PTH)	Kalsiyumun barsaktan ve böbreklerden emilimini artırarak ve kemiklerden serbestleşmesini sağlayarak serumda kalsiyum iyonu düzeyini denetler	Peptit
Testisler (Bölüm 80)	Testosteron	Erkek cinsel organlarının büyümesini uyarır; erkek ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesini sağlar	Steroid
Overler (Bölüm 81)	Östrojenler	Kadın cinsel organlarının, memelerin ve çeşitli ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesini sağlar	Steroid
	Progesteron	Uterus endometriyal bezlerinden "uterus sütü"nün salgılanmasını uyarır; memedeki salgı yapıcı oluşumların gelişmesini sağlar	Steroid
Plasenta (Bölüm 82)	İnsan koryonik gonadotropini (HCG)	Korpus luteumun büyümesini ve korpus luteumdan östrojen ve progesteron salgılanmasını sağlar	Peptit
	İnsan somatomammotropini	Olasılıkla bazı fetal dokuların büyümesini hızlandırmasının yanı sıra anne memesinin gelişimine yardım eder	Peptit
	Östrojenler	Overlerdeki etkilerine bakınız	Steroid
	Progesteron	Overlerdeki etkilerine bakınız	Steroid
Böbrek (Bölüm 26)	Renin	Anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalizler (enzim gibi görev yapar)	Peptit
	1,25-Dihidroksikolekalsiferol	Kalsiyumun barsaklardan emilimini ve kemik mineralizasyonunu artırır	Steroid
	Eritropoietin	Eritrosit yapımını artırır	Peptit
Kalp (Bölüm 22)	Atriyal natriüretik peptit (ANP)	Böbreklerden sodyum atılmasını artırır, kan basıncını azaltır	Peptit
Mide (Bölüm 64)	Gastrin	Paryetal hücrelerden HCl salgılanmasını uyarır	Peptit
İnce Barsak (Bölüm 64)	Sekretin	Pankreas asiner hücrelerinden bikarbonat ve su serbestlenmesini uyarır	Peptit
	Kolesistokinin (CCK)	Safra kesesi kasılmalarını ve pankreas enzimlerinin serbestlenmesini uyarır	Peptit
Adipositler (Bölüm 71)	Leptin	Açlığı baskılar, termogenezi uyarır	Peptit



ŞEKİL 74-2

Peptit hormonların sentezi ve salgılanması. Hormon salgısı için uyarı, hücreiçi kalsiyum veya siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılığı ile etkisini gösterir.



ŞEKİL 74-3

Çeşitli steroid hormonların kimyasal yapıları.

lenirler. Lipitte çözünürler ve üç sikloheksil, bir siklopentil halkasından oluşurlar (Şekil 74-3).

Steroid sentezleyen endokrin hücrelerde genellikle çok az miktarda hormon depolanmakla birlikte, uyaranı izleyerek sitoplazma vakuollerinde depolanan büyük miktardaki kolesterol esteri, steroid sentezi için hızla mobilize olur. Bu hücrelerdeki kolesterolün büyük kısmı plazmadan gelir, ancak hücrelerde de yeni kolesterol sentezi gerçekleşir. Steroidler lipitte çözünürlüklerinin oldukça yüksek olması nedeniyle, yapılır yapılmaz kolayca hücre zarından difüzyonla interstisiyel sıvıya, oradan da kana geçerler.

Amin Yapısındaki Hormonlar Tirozinden Türerler. Tirozinden kaynaklanan iki grup hormonun, tiroid ve adrenal medulla hormonlarının her ikisi de, salgı hücrelerinin sitoplazmasındaki enzimlerin etkisiyle oluşur. Tiroid hormonları tiroid bezinde yapılır, depolanır ve tiroid bezindeki büyük folliküllerde depolanan *tiroglobulin* proteininin makromoleküllerine katılırlar. Aminlerin tiroglobülinden ayrılması ve serbest hormonların kana geçmesiyle hormon salgısı gerçekleşir. Kana geçtikten sonra, hormonların büyük kısmı, hormonları hedef dokulara yavaş bir şekilde serbestleyen plazma proteinleriyle, özellikle *tiroksin-bağlayan globulin* ile, bağlanır.

Epinefrin ve norepinefrin adrenal medullada yapılır, normalde adrenal medulladan epinefrin salgısı norepinefrinden dört kat daha fazladır. Katekolaminler önceden hazır veziküllerin içine alınıp, salgılanıncaya kadar hücrede depolanır ve protein hormonlar gibi ekzositoz ile salgılanırlar. Dolaşıma girdikten sonra, plazmada serbest şekilde veya diğer maddelerle bağlı şekilde bulunurlar.

Hormonların Salgılanması, Taşınması ve Kandan Temizlenmesi

Uyarıyı İzleyerek Hormon Salgısının Başlaması ve Farklı Hormonların Etki Süreleri. Norepinefrin ve epinefrin gibi bazı hormonlar, bezin uyarılmasından sonra birkaç saniye içerisinde salgılanır ve tüm etkilerini birkaç saniye ile dakika içerisinde gösterirler. Tiroksin veya büyüme hormonu gibi diğer hormonların etkinliklerinin tam olarak gelişmesi için aylar gerekebilir. Bu nedenle her hormonun etkisinin başlaması ve etki süresi kendine özgüdür-her biri özgül kontrol görevini yapmaya göre ayarlanmıştır.

Hormonların Kandaki Düzeyleri ve Salgılanma Hızları. Hormonların metabolik ve endokrin işlevlerinin kontrolü için gerekli miktarlar inanılmaz derecede küçüktür. Kandaki düzeyleri her bir mililitre kanda 1 pikogram (bir gramın milyonda birinin milyonda biri) kadar düşük bir değerden en çok birkaç mikrograma (bir gramın

milyonda birkaçı) kadar değişebilir. Aynı şekilde çeşitli hormonların salgı hızları da, günde mikrogram ya da miligram olacak şekilde son derece azdır. Bu bölümde daha sonra, hedef dokularda, bu kadar az miktardaki hormonun bile fizyolojik sistemler üzerinde kuvvetli bir kontrol oluşturmasını sağlayan çok özelleşmiş mekanizmalar bulunduğunu göreceğiz

Hormon Salgısının Kontrolünde Geribildirim

Olumsuz Geribildirim Hormon Sistemlerinin Aşırı Aktivitesini Önler. Pek çok hormonun plazma düzeyi gün içinde çeşitli uyaranlara bağlı olarak dalgalanmalar göstermekle birlikte, bugüne kadar çalışılan hormonların tümünün iyi bir şekilde kontrol edildiği görülmektedir. Çoğu koşulda bu kontrol, hormonun hedef doku üzerindeki aktivitesini uygun düzeyde tutacak *negatif geribildirim mekanizmaları* ile gerçekleşir. Uyaran, hormonun serbestleşmesine yol açtıktan sonra, hormonun etkisine bağlı olarak ortaya çıkan durum veya ürünler onun daha fazla salgılanmasını baskılama eğilimi gösterir. Diğer bir deyişle, hormon (veya ürünlerinden biri), hormonun aşırı salgılanmasını veya hedef dokudaki aşırı etkisini önleyen negatif geribildirim etkisine sahiptir.

Kontrol edilen değişken, genellikle hormonun kendi salgı hızı değil, hedef dokudaki aktivite derecesidir. Bu nedenle, ancak hedef dokunun aktivitesi uygun bir düzeye ulaştıktan sonra, endokrin beze hormonun salgılanmasını yavaşlatacak şiddette geribildirim gönderilir. Bu geribildirim her düzeyde, örneğin, hormon sentezindeki gen transkripsiyon ve translasyon basamaklarında ve hormonun işlenmesi veya salgılaması ile ilgili basamaklarda gerçekleşebilir.

Hormon Artışı Pozitif Geribildirim ile Oluşabilir. Bazı ender koşullarda, hormonun biyolojik etkisinin daha fazla hormon salgısını uyardığı pozitif geribildirim de gerçekleşebilir. Ovulasyondan önce, östrojenin ön hipofizi uyarıcı etkisiyle *luteinleştirici hormon (LH)* salgısındaki artış buna bir örnektir. Salgılanan LH overlere etki ederek daha fazla östrojenin salgılanmasını uyarır. Bu da daha fazla LH salgılanmasına neden olur. Sonunda, LH belirli bir konsantrasyona ulaşır ve tipik negatif geribildirim kontrol sistemi harekete geçer.

Hormon Salgılanmasındaki Döngüsel Değişimler. Hormonların salgılanmasında, salgılanmayı kontrol eden olumlu ve olumsuz geribildirim mekanizmalarına eklenen ve belirli aralıklarla tekrarlanan değişimler görülür. Salgılanmadaki bu değişimler, mevsim farkı, gelişme ve yaşlanmanın farklı evreleri, diürnal (günlük) döngü ve uyku gibi durumlardan etkilenir. Örneğin, büyüme hormonunun salgılanması uykunun erken evresinde artar, geç evrelerinde ise azalır. Pek çok durumda, bu döngüsel değişimler, hormonun salgılanmasını kontrol eden sinirsel yollardaki aktivitenin değişmesinden kaynaklanmaktadır.

Hormonların Kanda Taşınması

Suda çözünen hormonlar (peptitler ve katekolaminler) plazmada çözünür ve yapım yerinden hedef dokulara kadar taşınırlar. Dokuda, kapillerlerden difüzyonla interstisiyel sıvıya geçer oradan da hedef hücrelere ulaşırlar.

Steroid ve tiroid hormonlar ise, dolaşımda başlıca plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Bu hormonların genellikle yüzde 10'undan daha az bir kısmı plazmada serbest olarak bulunur. Örneğin, kandaki tiroksinin yüzde 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlıdır. Ancak, proteine bağlı hormonlar kapillerlerden kolaylıkla difüze olamaz ve hedef hücrelere ulaşamaz. Bu nedenle, proteinlerden ayrılmadıkları sürece biyolojik olarak aktif değildirler.

Proteinlere bağlı olarak bulunan hormonların büyük kısmı depo olarak görev yapar, dolaşımdan ayrılan veya hedef reseptörlerine bağlanan serbest hormonların düzeylerini yeniler. Ayrıca, hormonların plazma proteinlerine bağlanması plazmadan temizlenme hızlarını da yavaşlatır.

Hormonların Kandan "Temizlenmesi"

Bir hormonun kandaki miktarını artıran veya azaltan iki faktör söz konusudur. Bunlardan ilki, hormonun kana salgılanma hızı, diğeri de hormonun kandan uzaklaştırılma hızıdır. Bu ikincisine *metabolik temizlenme (klirens) hızı* denir ve genellikle, bir dakikada hormondan arınan plazma miktarıyla (mililitre olarak) ifade edilir. Hesaplamak için, (1) hormonun bir dakikada plazmadan kaybolma hızını ve (2) bir mililitre plazmadaki hormon konsantrasyonunu ölçmek gerekir. Daha sonra aşağıdaki formüle göre metabolik klirens hızı hesaplanır:

Metabolik klirens hızı = Hormonun plazmadan kaybolma hızı/bir mililitre plazmadaki hormon konsantrasyonu.

Bu ölçüm genellikle şu şekilde yapılır: Ölçülecek hormonun saflaştırılmış bir solüsyonu radyoaktif madde ile işaretlenir. Daha sonra radyoaktif hormon, plazmadaki radyoaktif konsantrasyon denge seviyesine ulaşıncaya kadar sabit bir hızla kana verilir. Bu durumda, radyoaktif hormonun plazmadan kaybolma hızı kana verilme hızına eşittir, böylece hormonun kandan kaybolma hızı belirlenir. Aynı zamanda, radyoaktif hormonun plazma konsantrasyonu standart radyoaktif sayım yöntemi ile ölçülür ve yukarıdaki formül kullanılarak metabolik klirens hızı hesaplanır.

Hormonlar plazmadan birkaç yolla uzaklaştırılır. Bunların arasında (1) dokular tarafından metabolik olarak yıkılması, (2) dokulara bağlanması, (3) karaciğer tarafından safrayla uzaklaştırılması ve (4) böbrekler tarafından idrara atılması vardır. Bazı hormonlar için, metabolik klirens hızının azalması, hormonun dolaşan vücut sıvılarında aşırı yüksek konsantrasyonda bulunmasına yol açar. Örneğin, karaciğer hastalığında birçok steroid hormon için bu durum geçerlidir, çünkü bu hormonlar esas olarak karaciğerde bağlı hale getirilip safrayla uzaklaştırılır.

Hormonlar bazen hedef hücrelerinde zardaki hormon-reseptör kompleksinin endositozuna yol açan enzimatik olaylarla parçalanır. Daha sonra, hormon hücrede metabolize olur ve reseptörler genellikle tekrar hücre zarına alınır.

Peptit hormonların çoğu ve katekolaminler suda çözünür ve kanda serbestçe dolaşırlar. Bunlar genellikle kan ve dokudaki enzimlerle parçalanır ve böbrek ve karaciğer tarafından hızla atılırlar. Bu nedenle, kanda çok az bir süre kalırlar. Örneğin, anjiyotensin II'nin kandaki yarı ömrü bir dakikadan daha kısadır.

Plazma proteinlerine bağlanan hormonlar kandan daha yavaş uzaklaştırılır ve birkaç saatten birkaç güne kadar dolaşımda kalırlar. Adrenal steroidlerin dolaşımdaki yarı ömürleri 20-100 dakika arasında değişirken, proteine bağlı tiroid hormonlarınınki 1-6 gün kadar uzun olabilir.

Hormonların Etki Mekanizmaları

Hormon Reseptörleri ve Uyarılmaları

Bir hormonun etkisi için ilk basamak hedef hücredeki özgül *reseptörlerine* bağlanmasıdır. Hormonlar için reseptörleri olmayan hücreler, hormonlara cevap vermezler. Bazı hormonların reseptörleri hedef hücrenin zarı üzerinde yer alırken, bazıları da sitoplazmada veya çekirdekte yer alır. Hormonun reseptörüne bağlanması, hücrede bir dizi reaksiyonu başlatır ve zincirin her basamağındaki reaksiyon bir öncekinden daha kuvvetli olarak aktive edilir. Bu nedenle hormonun küçük bir miktarı bile güçlü bir etkiye yol açabilir.

Hormon reseptörlerinin hepsi ya da hemen hemen hepsi büyük proteinlerdir ve her uyarılacak hücrenin genellikle 2.000 ila 100.000 adet reseptörü vardır. Ayrıca, her reseptör genellikle tek bir hormon için çok özgüldür ve bu da dokuyu etkileyecek hormon tipini belirler. Bir hormondan etkilenecek hedef doku, bu hormona özgül reseptörlere sahip olan dokudur.

Çeşitli hormon tipleri için reseptörlerin yerleşim yerleri genellikle şöyledir:

1. *Hücre zarının içinde veya yüzeyinde.* Zar reseptörleri daha çok protein, peptit hormonlar ve katekolaminlere özgüdür.
2. *Hücre sitoplazmasında.* Çeşitli steroid hormonlar için ana reseptörler çoğunlukla sitoplazmada bulunur.
3. *Hücre çekirdeğinde.* Tiroid hormonlarının reseptörleri çekirdekte bulunur. Bu reseptörlerin bir veya birden fazla kromozom ile doğrudan ilişkide olacak şekilde yerleştiği düşünülmektedir.

Hormon Reseptörlerinin Sayı ve Duyarlılığının Düzenlenmesi. Bir hedef hücredeki reseptörlerin sayısı sabit değildir, genellikle günden güne hatta dakikadan dakikaya bile değişir. İşlevleri sırasında reseptör proteinlerinin kendisi sıklıkla etkisizleşir veya yok edilir; diğer zamanlarda ise ya tekrar uyarılır veya hücrenin protein oluşturan mekanizmaları tarafından yeni reseptörler oluşturulur. Örneğin, hormon düzeyinin ve hedef hücre reseptörlerine bağlanmanın artması, bazen aktif reseptör sayısının azalmasına neden olur. Reseptörlerin bu *azalan-düzenlemesi (down-regülasyonu)*; (1) bazı reseptör moleküllerinin inaktivasyonu, (2) hücre içindeki bazı protein sinyal moleküllerinin inaktivasyonu, (3) zardaki reseptörleriyle etkileşen hormonların reseptörlerinin, geçici olarak hücre içerisinde, hormonların etki yerlerinden uzakta tutulması, (4) reseptörlerin hücre içine alındıktan sonra lizozomlar tarafından yıkılması veya (5) reseptör yapımının azalması sonucunda görülebilir. Her durumda aktif reseptör sayısının azalması hedef dokunun hormona karşı duyarlılığını azaltır.

Bazı hormonlar, reseptörlerin ve hücreiçi sinyal proteinlerinin *artan-düzenlemesine (up-regülasyonu)* neden olur. Yani uyarıcı hormon, hedef hücrenin protein yapıcı mekanizması tarafından normalden fazla reseptör veya hücreiçi sinyal molekülünün yapılmasına, hormonla etkileşebilecek daha fazla reseptörün sağlanmasına yol açar. Bu durumda hedef doku, hormonun uyarıcı etkilerine giderek daha duyarlı hale gelir.

Hormon Reseptörünün Uyarılması Sonucu Hücreiçi Sinyal İletimi

Bir hormon neredeyse istisnasız olarak öncelikle bir hormon-reseptör kompleksi oluşturarak hedef dokuyu etkiler. Bu olay, reseptörün işlevini değiştirir ve aktive olan reseptör, hormonun etkilerini başlatır. Bunu açıklamak için, bazı etkileşim örnekleri verelim:

İyon Kanalına-Bağlı Reseptörler. Asetilkolin, norepinefrin gibi hemen hemen tüm nörotransmiter maddeler postsinaptik zardaki reseptörlere bağlanır. Bu da hemen daima reseptörün yapısında bir değişikliğe, genellikle bir veya birden çok iyon için bir kanalın açılmasına veya kapanmasına neden olur. Bazı *iyon kanalı-bağlı reseptörler* sodyum iyonları, bazıları potasyum iyonları, diğerleri ise kalsiyum iyonları vs için kanallarını açar veya kapatır. Bu iyonların kanallardan geçişindeki değişiklik sonuçta postsinaptik hücrelerdeki etkileri oluştu-

rur. Birkaç hormonun, etkisini iyon kanal reseptörlerini aktive ederek göstermesine rağmen, hormonların çoğu iyon kanallarını dolaylı olarak açar veya kapatır ve bunu aşağıda tartışıldığı gibi G proteini-bağlantılı veya enzim-bağlantılı reseptörlerle birleşerek gerçekleştirir.

G Proteini-Bağlantılı Hormon Reseptörleri. Hormonların birçoğu, *heterotrimerik GTP-bağlayan proteinler (G proteinleri)* olarak adlandırılan bir grup hücre zar proteini ile eşleşerek, hedef proteinlerin (enzimler veya iyon kanalları gibi) etkinliğini dolaylı şekilde düzenleyen reseptörleri aktive eder (Şekil 74-4). Bilinen 1000'den fazla G proteiniyle eşleşmiş reseptör vardır. Hepsinin zarı içe ve dışa doğru geçen yedi transmembran bölümü bulunur. Reseptörün sitoplazmaya doğru uzanan bazı parçaları (özellikle reseptörün sitoplazmik kuyruğu), G proteinleri ile eşleşir. Trimerik (üç birimli) G proteinlerindeki üç parçayı α, β ve γ alt birimleri oluşturur. Hormon, reseptörün hücre dışı parçasına bağlandığı zaman reseptörde G proteinlerini aktive eden ve hücreiçi sinyallerini başlatan yapısal bir değişiklik olur. Bu sinyaller; (1) membran iyon kanallarını açar veya kapatır veya (2) sitoplazmadaki enzimin aktivitesini değiştirir.

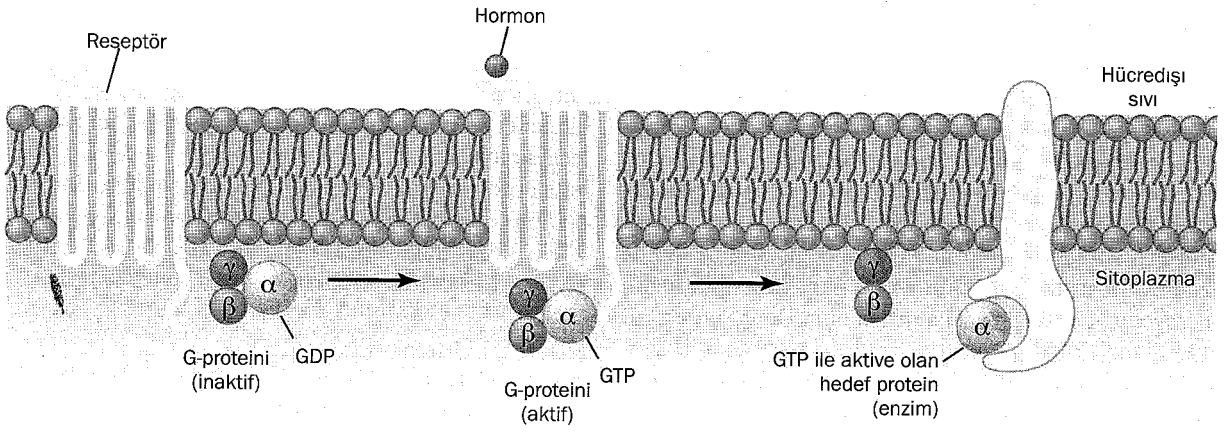
Trimerik G proteinleri, *guanozin nükleotidleri*'ne bağlanabilmeleri nedeniyle bu şekilde adlandırılır. İnaktif durumda α, β ve γ alt birimleri, α alt biriminde *guanozin difosfat (GDP)*'ın bağlı olduğu bir kompleks oluşturur. Reseptör aktive edildiği zaman oluşan yapısal değişiklik, GDP-bağlı trimerik G proteininin reseptörün sitoplazmik ucuna bağlanmasına ve GDP'nin *guanozin trifosfatla (GTP)* değişimine neden olur. Bu değişim de α alt biriminin trimerik kompleksten ayrılarak diğer hücreiçi sinyal proteinlerine bağlanmasına neden olur. Daha sonra bu proteinler de, iyon kanallarının veya hücre işlevini etkileyen *adenil siklaz veya fosfolipaz C* gibi enzimlerin aktivitesini değiştirirler.

Hormon uzaklaştırıldığı ve α alt birimi GTP'ye değil GDP'ye bağlanıp inaktive olduğu zaman sinyal iletimi hızla sonlanır. α alt birimi tekrar β ve γ alt birimleriyle bağlanarak inaktif ve zara bağlı trimerik G proteinini oluşturur.

Bazı hormonlar *inhibitör G proteinleri (G_i proteinler)*, diğerleri *stimülatör (uyarıcı) G proteinleri (G_s proteinleri)* ile eşleşir. Hormonun hücreiçi enzim aktivitesini artırması veya azaltması, reseptörün inhibitör veya stimülatör G proteiniyle eşleşmesine bağlıdır. Hücre zarındaki bu karmaşık G proteinleri sistemi, vücuttaki çeşitli hedef dokularda farklı hormonlara olası hücre cevaplarının çok geniş bir yelpazede gerçekleşmesini sağlar.

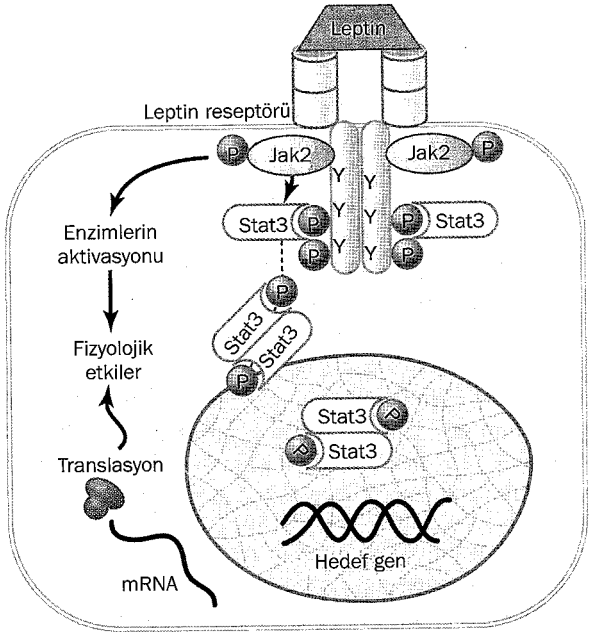
Enzime-Bağlı Hormon Reseptörleri. Bazı reseptörler aktive edildiği zaman doğrudan enzim gibi davranır veya aktive ettikleri enzimlerle etkileşir. Bu *enzime-bağlı reseptörler*, G proteiniyle eşleşen ve zarı yedi kez geçen transmembran reseptörlerden farklı olarak zarı yalnızca bir kez geçen proteinlerdir. Hormon bağlayan bölgeleri membranın dış yüzünde, katalitik veya enzim bağlayan bölgeleri zarın iç yüzündedir. Hormon, reseptörün hücre dışındaki parçası ile bağlanınca zarın iç kısmındaki bir enzim hemen aktive veya bazen inaktive edilir. Enzime-bağlı reseptörlerin çoğu enzim aktivitesine sahip olmasına rağmen, diğerleri hücredeki etkilerini reseptörle yakın bağlantıdaki enzimlerle gerçekleştirir.

Enzime-bağlı reseptörlere örnek olarak *leptin reseptörü* gösterilebilir (Şekil 74-5). Leptin hormonu yağ



ŞEKİL 74-4

G protein-bağlantılı bir reseptörün aktivasyon mekanizması. Hormon, reseptörü etkinleştirince, pasif durumdaki α, β, γ G protein kompleksi, reseptörle birleşir ve aktif hale gelir. Aktif G proteininde guanozin difosfatın (GDP) yerini guanozin trifosfat (GTP) almıştır. Bu değişim, G proteininde GTP' nin bağlı olduğu α. alt biriminin, β ve γ alt birimlerinden ayrılmasına ve zara bağlı hedef proteinlerle (enzimler) etkileşmesine neden olur. Böylece hücreiçi sinyal iletimi başlatılır.



ŞEKİL 74-5

Enzime-bağı bir reseptör- leptin reseptörü. Bu reseptör bir homodimer (iki özdeş parça) yapısındadır. Leptin, reseptörün hücre dışındaki parçasına bağlanır ve hücre içinde reseptörle bağlantıda olan janus kinaz 2 (JAK2)' nin fosforilasyonu ve aktivasyonunu sağlar. Bu da sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü proteinlerinin (STAT) fosforilasyonuna neden olur. Daha sonra bu proteinler hedef genleri etkinleştirir ve protein yapımı gerçekleşir. JAK2' nin fosforilasyonu, leptinin daha hızlı bazı etkilerini düzenleyen diğer birçok enzim sistemini de aktive eder.

hücrelerinden salgılanır ve birçok fizyolojik etkisi vardır. Bölüm 71'de tartışıldığı gibi özellikle iştah ve enerji dengesinin düzenlenmesindeki rolü önemlidir. Leptin reseptörü büyük *sitokin reseptör* ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörlerin kendisi enzimatik aktivite göstermez ama ilgili enzimler aracılığıyla sinyal iletirler. Sinyal ileti yollarından birinde, *janus kinaz (JAK)* ailesinden bir *tirozin kinaz JAK2* aracıdır. Leptin reseptörü bir dimer (iki parçalı) şeklindedir. Hücre dışı parçasına leptinin bağlanması reseptörün yapısal değişikliğine, bu da hücreiçi reseptör bağlantılı JAK2 moleküllerinin fosforilasyonu ve aktivasyonuna neden olur. Daha sonra aktif JAK2 molekülleri, leptin reseptörü-JAK2 kompleksindeki diğer tirozin kalıntılarını fosforile ederek hücreiçi sinyal iletimine aracılık ederler. Hücreiçi diğer bir sinyal, *sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)* proteinlerin fosforilasyonudur. Bu da, leptinin etkisiyle hedef genlerin transkripsiyonunu aktive ederek protein sentezini başlatır. JAK2'nin fosforilasyonu, *mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK)* ve *fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)* gibi diğer hücreiçi enzim yolaklarının aktivasyonuna da yol açar. Leptinin bazı etkileri bu hücreiçi enzimlerin aktivasyonu sonucunda hızlı bir şekilde gerçekleşirken, diğer etkileri yeni protein sentezi gerektirir ve daha yavaş olarak gerçekleşir.

Hücre işlevinin hormonlar tarafından kontrolünde çok kullanılan diğer bir örnek, hormonun zar boyunca uzanan özgül bir transmembran reseptöre bağlanmasıdır. Bu durumda, reseptörün hücrenin içine uzanan ucu aktif *adenil siklaz* enzimini oluşturmaktadır. Bu siklaz da siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ın oluşumunu katalizler. cAMP, daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi, hücre işlevlerini kontrol etmek üzere hücrenin içinde çok sayıda etki gösterir. cAMP *ikinci haberci* olarak adlandırılır; çünkü hormonun kendisi doğrudan olarak hücreiçi değişiklikleri başlatmaz, onun yerine cAMP ikinci haberci olarak görev yaparak bu etkileri gerçekleştirir.

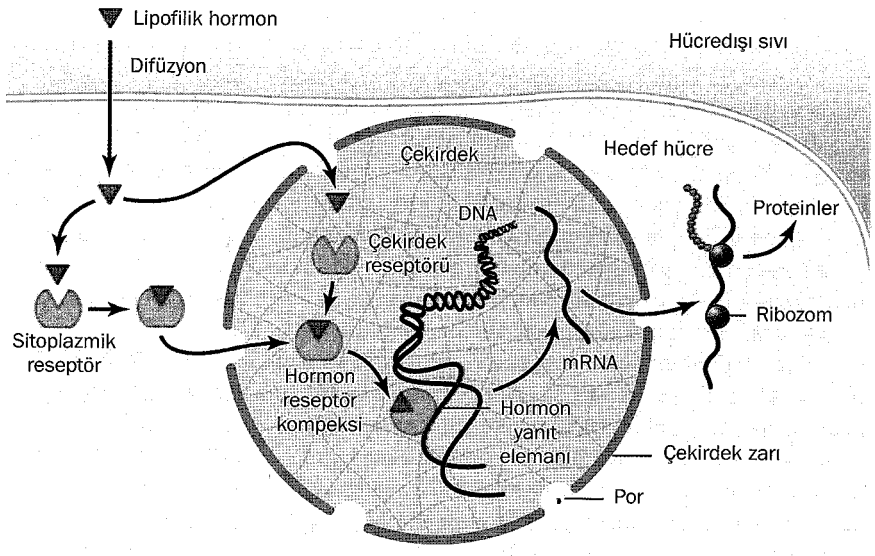
Atrial natriüretik peptid (ANP) gibi bazı peptit hormonlar için, cAMP'den biraz farklı olan *siklik guanozin monofosfat (cGMP)*, ikinci haberci olarak benzer şekilde görev yapar.

Hücreiçi Hormon Reseptörleri ve Genlerin Aktivasyonu. Özellikle adrenal ve gonad steroid hormonları, tiroid hormonları, retinoid hormonlar ve D vitamini olmak üzere, birçok hormon hücre zarındaki reseptörlere değil, hücre içindeki protein reseptörlere bağlanır. Bu hormonlar yağda çözünebildiklerinden kolayca zarı geçerek sitoplazma veya çekirdekteki reseptörlerle etkileşir. Aktifleşmiş hormon-reseptör kompleksi de hücre çekirdeğinde *hormon yanıt elemanı* olarak adlandırılan özgül bir düzenleyici (promoter) DNA dizisiyle bağlanarak özgül genlerin transkripsiyonunu ve haberci RNA (mRNA) oluşumunu ya aktive eder ya da baskılar (Şekil 74-6). Bu nedenle, hormonun hücreye girmesinden dakikalar, saatler veya hatta günler sonra hücrede yeni proteinler yapılır ve bunlar yeni ya da değişmiş hücresel işlevlerin düzenleyicileri olur.

Birçok farklı dokuda benzer hücre içi hormon reseptörleri bulunur ancak reseptörlerin etkilediği genler dokular arasında farklılık gösterir. Hücreiçindeki reseptör, bir genin cevabını ancak uygun gen düzenleyici proteinlerin kombinasyonu varsa kontrol edebilir ve bu düzenleyici proteinlerin birçoğu doku için özgüldür. Bu yüzden farklı dokuların bir hormona cevabı sadece reseptörlerin özgüllüğü ile belirlenmez, ama reseptörün düzenlediği genler de etkilidir.

Hücreiçi Hormon İşlevlerine Aracılık Eden İkinci Haberci Mekanizmalar

Daha önce hormonların hücredeki etkilerini gerçekleştirme yollarından birisinin, hücre zarında ikinci haberci olan cAMP'nin oluşumunu uyarmak olduğu belirtildi. cAMP'de hormonun hücre içi etkilerine neden olur. Bu durumda hormonun hücre üzerindeki tek doğrudan etkisi bir zar reseptörünü aktive etmesidir. Geri kalan etkileri, ikinci haberci gerçekleştirir.



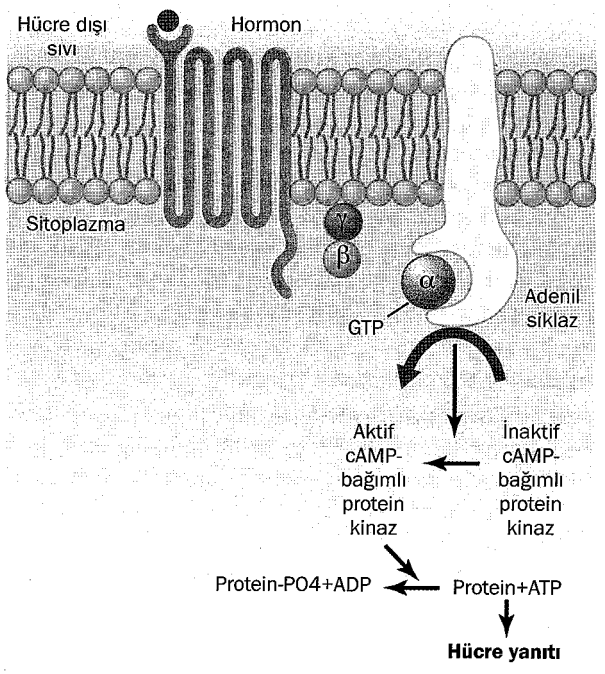
ŞEKİL 74-6

Steroidler gibi lipofilik hormonların, hedef hücredeki hücreiçi reseptörlerle etkileşme mekanizması. Hormon ile sitoplazma veya çekirdekteki reseptörlerin bağlanmasından sonra oluşan hormon reseptör kompleksi, DNA'daki hormon yanıt elemanı (promoter) ile bağlanır. Bu da gen transkripsiyonunu, haberci RNA (mRNA) oluşumunu ve protein yapımını uyarır veya baskılar.

TABLO 74-2

Adenil siklaz-cAMP İkinci Haberci Sistemini Kullanan Bazı Hormonlar

Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
Anjiyotensin II (epitel hücreleri)
Kalsitonin
Katekolaminler (β reseptörleri)
Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH)
Folikül uyarıcı hormon (FSH)
Glukagon
İnsan koryonik gonadotropini (HCG)
Luteinleştirici hormon (LH)
Paratiroid hormon (PTH)
Sekretin
Somatostatin
Tiroid uyarıcı hormon (TSH)
Vazopressin (V_2 reseptörü , epitel hücreleri)



ŞEKİL 74-7

Birçok hormonun hücre işlevleri üzerindeki kontrolünü gerçekleştirdiği siklik adenozin monofosfat (cAMP) mekanizması. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat.

cAMP, çeşitli hormonlar tarafından kullanılan tek ikinci haberci değildir. Özellikle önemli olan diğer ikisi, (1) kalsiyum iyonları ve bununla ilgili olan *kalmodulin* ve (2) zar fosfolipitlerinin yıkım ürünleridir.

Adenil Siklaz-cAMP İkinci Haberci Sistemi

Tablo 74-2'de adenil siklaz-cAMP mekanizması ile hedef dokuları uyaran hormonlardan bazıları ve Şekil 74-4'de adenil siklaz-cAMP ikinci haberci sistemi görülmektedir. Bu hormonlar reseptörlerine bağlandıklarında reseptör bir *G proteini*'yle eşleşir. Eğer G proteini adenil siklaz-cAMP sistemini uyarırsa, buna G_s proteini adı verilir. *G_s proteini* ile zara bağlı bir enzim olan adenil siklaz uyarıldığında, küçük bir miktar sitoplazmik *adenozin trifosfat* (ATP)'ın cAMP'ye dönüşümü katalizlenir. Daha sonra cAMP, hücredeki özel proteinleri fosforile eden *cAMP-bağımlı protein kinaz*'ı aktive eder, böylece hücrenin hormona yanıtına neden olan biyokimyasal reaksiyonlar başlar.

Hücre içinde cAMP'nin oluşması, genellikle *enzimler dizisi'ni* aktive eder. Yani, birinci enzim aktifleştiğinde ikinci bir enzimi, o da üçüncüsünü aktive eder ve böylece devam eder. Bu mekanizmanın önemi, aktifleşmiş az sayıdaki adenil siklaz molekülünün zarda hemen bir sonraki enzimin çok sayıdaki molekülünü, onun da daha çok sayıda üçüncü enzim molekülünü aktifleştirmesi ve bu olayın devam etmesidir. Bu yolla, hücre yüzeyine etki eden çok az miktarda hormon bile tüm hücrede güçlü bir aktivasyon dizisini başlatabilir.

Eğer bir hormonun reseptörlerine bağlanması, inhibitör bir G proteiniyle (G_i proteini) eşleşmeye neden olursa adenil siklaz baskılanır, cAMP oluşumu azalır ve hücrede baskılayıcı bir etkiye yol açar. Böylece bir hormon, reseptörünün stimülatör veya inhibitör G proteiniyle eşleşmesine göre cAMP miktarını ve hücre içindeki anahtar proteinlerin fosforilasyonunu azaltabilir veya artırabilir.

Her bir hedef hücrede cAMP'deki azalma veya artmaya bağlı olarak ortaya çıkan özgül etki, hücre içindeki olaylara bağlıdır. Örneğin, bazı hücrelerde bir tip enzim bulunurken, diğer hücrelerde başka enzimler bulunur. Bu nedenle, farklı hedef hücrelerde farklı işlevler ortaya çıkar. Bunlar, kas kasılmasına veya gevşemesine yol açan özgül hücreiçi kimyasalların yapımının başlatılması, hücrede salgılamanın başlatılması ve hücre geçirgenliğinin değiştirilmesi olabilir.

Sonuç olarak, bir tiroid hücresi cAMP ile uyarıldığında, metabolik hormonlar olan tiroksin ve triiyodotironin oluşurken, aynı cAMP adrenokortikal hücrede steroid hormonların salgılanmasını uyarır. cAMP'nin böbrek tübül epitel hücrelerindeki etkisi ise, bu hücrelerin suya geçirgenliğini artırmasıdır.

İkinci Haberci Sistemi Olarak Hücre Zarı Fosfolipitleri

Bazı hormonlar, reseptörlerin iç uzantılarına bağlı olan *fosfolipaz C* enzimini harekete geçiren transmembran reseptörleri aktive ederler (Tablo 74-3). Bu enzim de hücre zarındaki bazı fosfolipitlerin özellikle *fosfatidilinozitol bifosfat (PIP_2)*'ın iki ayrı ikinci haberci ürüne, *inozitol trifosfat (IP_3)* ve *diaçilgliserol (DAG)*'e parçalanmasını katalizler. IP_3 mitokondri ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarını serbestletir ve kalsiyum iyonları da düz kas kasılması, hücrelerin salgı işlevinde değişiklikler gibi ikinci habercinin bütün etkilerini başlatır.

Diğer lipit ikinci haberci olan DAG, *protein kinaz C (PKC)* enzimini aktive eder. PKC de hücre yanıtına yol açan çok sayıda proteinin fosforilasyonunu sağlar (Şekil 74-8). Bu etkilerin yanı sıra DAG'ın lipit bölümünü oluşturan ve *prostaglandinlerin* ve diğer lokal hormonların ön maddesi olan *araşidonik asit* vücuttaki dokularda çok sayıda etkiye yol açar.

TABLO 74-3

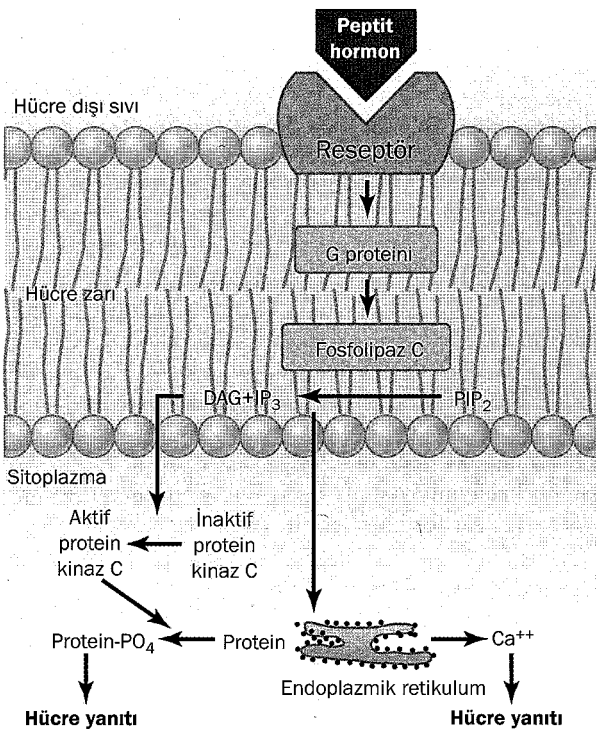
Fosfolipaz C İkinci Haberci Sistemini Kullanan Bazı Hormonlar

Anjiyotensin II (damar düz kası)
Katekolaminler (α reseptörleri)
Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)
Büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH)
Oksitosin
Tiroid serbestleştirici hormon (TRH)
Vazopresin (V_1 reseptör, damar düz kası)

Kalsiyum-Kalmodulin İkinci Haberci Sistemi

Kalsiyum iyonlarının hücrelere girmesine cevap olarak diğer bir ikinci haberci sistem çalışmaya başlar. Kalsiyumun girişi, (1) zar potansiyelindeki kalsiyum kanallarını açan değişiklikler ile veya (2) zar reseptörleriyle etkileşerek kalsiyum kanallarını açan hormonlar tarafından başlatılabilir.

Hücreye girince, kalsiyum iyonları *kalmodulin* adı verilen bir proteine bağlanır. Bu proteinin dört kalsiyum bölgesi vardır. Bu bölgelerin üç veya dört kadarı kalsiyum ile bağlandığında, kalmodulin yapısını değiştirir ve hücre içinde protein kinazların aktivasyonu veya baskılanması dahil birçok etkiye neden olur. Kalmoduline bağımlı pro-



ŞEKİL 74-8

Bazı hormonların hücre işlevlerini kontrol etmek için kullandığı hücre zarındaki fosfolipit ikinci haberci sistemi. DAG, diaçilgliserol; IP_3, inozitol trifosfat; PIP_2, fosfatidilinozitol bifosfat.

tein kinazların aktivasyonu, fosforilasyon ile hücrenin hormona yanıtını belirleyen proteinleri aktive veya inhibe eder. Örneğin, kalmodulinin özgül işlevlerinden biri *miyozin kinazı* aktive etmesidir; bu enzim de miyozine doğrudan etki ederek düz kasın kasılmasına neden olur.

Çoğu vücut hücrelerinde normal kalsiyum iyon konsantrasyonu yaklaşık 10^{-8}-10^{-7} mol/litredir. Bu konsantrasyon kalmodulin sistemini aktive etmeye yeterli değildir. Fakat kalsiyum iyon konsantrasyonu 10^{-6} ila 10^{-5} mol/litreye kadar artınca, kalmodulinin hücreiçi etkilerinin hepsini oluşturmaya yetecek kadar bağlantı oluşur. Kalsiyum iyon düzeyindeki bu değişim, iskelet kasında troponin C'nin aktivasyonu için gerekli olan ve dolayısıyla Bölüm 7'de açıklandığı gibi iskelet kasının kasılmasına yol açan değişimle hemen hemen aynıdır. Troponin C'nin hem işlevi hem de protein yapısı bakımından kalmodulinle benzerlik göstermesi ilginçtir.

Temel Olarak Hücrenin Genetik Mekanizmasına Etki Eden Hormonlar

Steroid Hormonlar Protein Yapımını Artırır

Hormonların, özellikle adrenal korteks, overler ve testisten salgılanan steroid hormonların bir diğer etki mekanizması hedef hücrelerde protein sentezine neden olmaktır. Bu proteinler de, hücrelerin diğer işlevlerini sağlayan enzim, taşıyıcı veya yapısal proteinler olarak görev yaparlar. Steroid işlevinde yer alan olaylar dizisi aşağıdaki gibidir:

1. Steroid hormon, hücre zarını difüzyonla geçerek sitoplazmaya girer ve orada özgül bir *reseptör proteinine* bağlanır.
2. Reseptör protein-hormon kompleksi çekirdeğe difüzyonla girer veya taşınır.
3. Daha sonra bu kompleks kromozomlardaki DNA ipliklerinin özgül noktalarına bağlanır ve haberci RNA'nın yapımı için gerekli özgül genlerin transkripsiyonu aktive edilir.
4. Haberci RNA difüzyonla sitoplazmaya geçer ve ribozomlarda yeni proteinlerin oluşumu için translasyon işlemini başlatır.

Örnek olarak, adrenal korteksten salgılanan hormonlarda biri olan *aldosteron*, özgül reseptör proteininin bulunduğu böbrek tübül hücrelerinin sitoplazmasına girer. Böylece bu hücrelerde yukarıda tanımlanan olaylar dizisi gerçekleşir. Hormonun girişinden yaklaşık 45 dakika sonra böbrek tübül hücrelerinde, sodyumun geri emilimini ve potasyumun salgılanmasını sağlayan proteinler görülmeye başlar. Böylece steroid hormonların tam etkisinin başlaması için en az 45 dakika olmak üzere, birkaç saat hatta günlerce sürebilen bir gecikme süresi gerekir. Bu etki şekli, vazopresin ve norepinefrin gibi peptit ve amino asit kökenli hormonların hemen anında gelişen etkilerinden çok farklıdır.

Tiroid Hormonları Hücre Çekirdeğinde Gen Transkripsiyonunu Artırır

Tiroid hormonları *tiroksin* ve *triiyodotironin*, çekirdekteki belirli genlerin transkripsiyonunu artırır. Bunun için hormonlar önce doğrudan çekirdekteki reseptör proteinlere bağlanır. Bu reseptörler olasılıkla kromozom kompleksinde yerleşik protein molekülleri olup Bölüm 3'de açıklandığı gibi genetik promoter veya operatörlerin işlevini kontrol ederler.

Tiroid hormonunun çekirdekteki işlevinin iki önemli özelliği aşağıdaki gibidir:

1. Olasılıkla yüz veya daha fazla değişik tipte hücreiçi proteinin yapımı için genetik mekanizmayı aktive ederler. Bu proteinlerin birçoğu hemen hemen tüm vücut hücrelerinde hücreiçi metabolik aktivitenin artışını sağlayan enzimlerdir.
2. Tiroid hormonları, çekirdekteki reseptörlere bağlandıktan sonra, günlerce veya haftalarca bile kontrol işlevlerini sürdürebilir.

Kandaki Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi

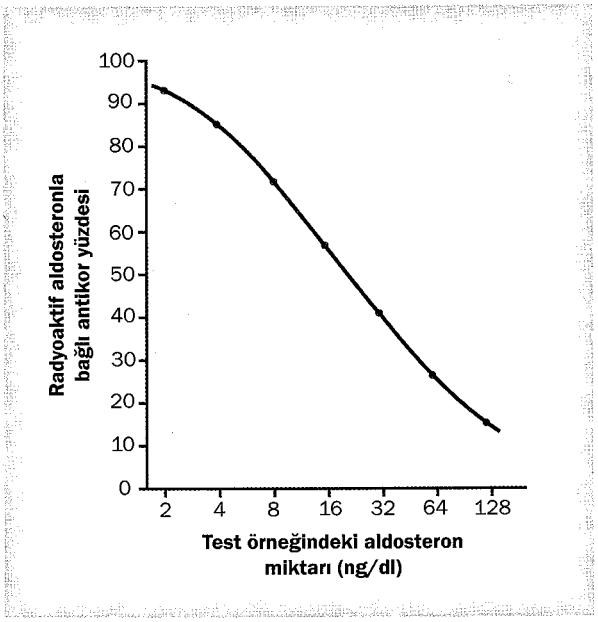
Hormonların çoğu, kanda son derece az miktarlarda bulunur, hatta bazıları mililitrede miligramın milyarda biri (1 pikogram) kadar düşük konsantrasyonlardadır. Bu nedenle olağan kimyasal yöntemlerle ölçmek olanaksızdır. Fakat yaklaşık 40 sene önce, hormonların, öncüllerinin ve metabolik son ürünlerinin ölçümünde devrim yaratan çok duyarlı bir yöntem geliştirilmiştir. Bu da *radyoimmün ölçüm (radioimmunoassay)* yöntemidir.

Radyoimmün Ölçüm

Radyoimmün ölçüm yönteminde ilk önce, ölçülecek hormona karşı çok özgül olan bir antikor yapılır.

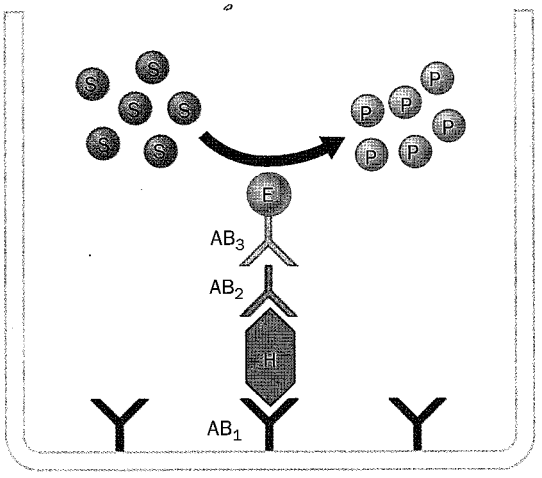
İkinci olarak, bu antikorun ufak bir miktarı; (1) ölçülecek hormonu içeren hayvanın vücut sıvısından bir miktar ile ve (2) aynı anda uygun miktarlarda radyoaktif izotop ile işaretlenmiş saflaştırılmış standart hormonla karıştırılır. Yalnız burada özel bir durum yerine getirilmelidir: hem radyoaktif maddeyle işaretli hormonun hem de sıvının içinde ölçülecek hormonun her ikisinin de tamamen bağlanabileceğinden daha az miktarda antikor olmalıdır. Böylece, analiz sıvısındaki doğal hormonla, radyoaktif standart hormon antikorun *bağlanma bölgeleri için yarışır*. Bu yarışmada, doğal ve radyoaktif hormonların bağlanan miktarları, hormonun analiz sıvısındaki konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Üçüncü olarak, bağlanma denge durumuna geldikten sonra, antikor-hormon kompleksi sıvının geri kalan kısmından ayrılır ve bu komplekste bağlı olan radyoaktif hormonun miktarı radyoaktif sayım yöntemleri ile ölçülür. Antikorla bağlanan radyoaktif hormon miktarı fazla ise, radyoaktif hormonla yarışacak ancak çok az miktarda doğal hormonun olduğu ve dolayısıyla doğal hormonun analiz sıvısında da az miktarda bulunduğu anlaşılır. Bunun tersine, eğer çok az miktarda radyoaktif hormon bağlanmışsa, bağlanma bölgeleri için yarışa-



ŞEKİL 74-9

Aldosteronun radyoimmünölçümü için "standart eğri". (Dr. Manis Smith'in izniyle)



ŞEKİL 74-10

Bir hormonun (H) miktarını ölçmek için kullanılan enzime-bağlı immünosorbent ölçümünün temel prensipleri. AB_1 ve AB_2, hormonu farklı bağlanma bölgelerinden tanıyan antikorlardır, AB_3 ise AB_2 yi tanır. E, AB_3 'e bağlı bir enzimdir, substrat (S)'dan renkli floresan ürünün (P) oluşumunu katalizler. Ürünün miktarı optik yöntemler kullanılarak ölçülür ve eğer küvette fazla antikor varsa buradaki hormonun miktarıyla orantılıdır.

bilecek çok büyük miktarda doğal hormonun olduğu anlaşılır.

Dördüncü olarak, ölçümü daha nicel duruma getirmek için, radyoimmün ölçüm işlemi, çeşitli konsantrasyonlarda işaretli olmayan "standart" hormon solüsyonlarıyla tekrarlanır. Bundan sonra Şekil 74-9'da görüldüğü gibi, bir "standart eğri" çizilir. "Bilinmeyen"in ölçüm işleminden kaydedilen radyoaktif sayım, standart eğri ile karşılaştırılarak analiz sıvısındaki hormonun "bilinmeyen" konsantrasyonu yüzde 10-15'lik bir hata ile bulunabilir. Bu yöntemle hormonun, bir gramın milyarda ve hatta trilyonda biri kadar ufak bir miktarı bile saptanabilir.

Enzime-Bağlı İmmünosorbent Ölçüm (ELISA)

Hormonlar da dahil olmak üzere herhangi bir proteinin ölçümünde enzime bağlı immünosorbent ölçümü (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) kullanılır. Bu test, basit enzim analizlerinin duyarlılığıyla antikorların özgüllüğünü birleştirir. Şekil 74-10, bu yöntemin temel elemanlarını göstermektedir. Yöntemde çoğunlukla 96 küçük küvet içeren plastik plakalar kullanılır. Her küvet ölçülecek hormona özgül bir antikorla (AB_1) kaplıdır. Küvetlere örnek veya standart konduktan sonra hormona özgül fakat hormonun farklı bir bölgesine bağlanan ikinci bir antikor (AB_2) eklenir. Eklenen üçüncü antikor (AB_3) ise AB_2' yi tanıyan bir antikordur, uygun substratı kalorimetrik veya floresan optik yöntemlerle kolayca belirlenebilecek bir ürüne çevirebilen bir enzimle eşleşir.

Her enzim molekülü, binlerce ürün molekülünün oluşumunu katalizlediğinden çok küçük miktardaki hormon molekülleri bile belirlenebilir. Rekabetçi radyoimmün ölçüm yöntemlerine göre ELISA yöntemleri çok fazla antikor kullandığından antikor-hormon komplekslerinde tüm hormon molekülleri tutulmaktadır. Bu yüzden örnekte veya standartta bulunan hormon miktarı oluşan ürün miktarıyla orantılıdır.

ELISA yöntemi klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü; (1) bu yöntemde radyoaktif izotoplar kullanılmaz, (2) ölçümün çoğu 96 küvetli plakalar kullanılarak otomatikleştirilebilir ve (3) hormon düzeyini belirlemede düşük maliyetli ve hassas bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell.New York:Garland Science,2002.

Aranda A,Pascual A:Nuclear hormone receptors and gene expression.Physiol Rev 81:1269,2001.

Clark AJ, Baig AH, Noon L, et al: Expression, desensitization, and internalization of the ACTH receptor (MC2R). Ann N Y Acad Sci 994:111,2003.

Katzmann DJ, Odorizzi G, Emr SD: Receptor downregulation and multivesicular-body sorting. Nat Rev Mol Cell Biol 3:893,2002.

Kelly MJ,Qiu J,Ronnekleiv OK:Estrogen modulation of G-protein-coupled receptor activation of potassium channels in the central nervous system.Ann N Y Acad Sci 1007:6, 2003.

Kuhn M: Structure, regulation, and function of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors, with a focus on guanylyl cyclase-A.Circ Res 93: 700, 2003.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: Williams Textbook of Endocrinolog, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al: Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. Physiol Rev 83: 965, 2003.

Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling. Physiol Rev 79: 1373, 1999.

Nadal A, Diaz M,Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. News Physiol Sci 16: 251, 2001.

Nagaich AK, Rayasam GV, Martinez ED, et al: Subnuclear trafficking and gene targeting by steroid receptors. Ann N Y Acad Sci 1024: 213, 2004.

Olson TS, Ley K: Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 283: R7, 2002.

O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, Changelian PS: A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. Nat Rev Drug Discov 3: 555, 2004.

Pires-daSilva A, Sommer RJ: The evolution of signaling pathways in animal development. Nat Rev Genet 4: 39, 2003.

Privalsky ML: The role of corepressors in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. Annu Rev Physiol 66: 315, 2004.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84: 489, 2004.

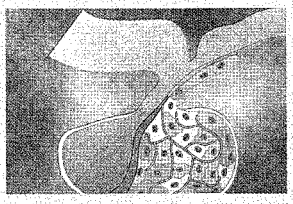
Spiegel AM, Weinstein LS: Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors.Annu Rev Med 55: 27, 2004.

Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. Physiol Rev 84: 137, 2004.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82: 923, 2002.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81: 1097, 2001.

Hipofiz Hormonları ve Bu Hormonların Hipotalamus Tarafından Kontrolleri



Hipofiz Bezi ve Hipotalamus İle İlişkisi

Hipofiz Bezi; Ön ve Arka Loblar Olmak Üzere İki Farklı Bölümden Oluşur. Hipofiz olarak da isimlendirilen *pitüiter bez* beyin tabanındaki kemik bir kovuk olan *sella turcicaya* yerleşmiş ve *hipofizer (pitüiter)* sap ile hipotalamusa bağlanmış (Şekil 75-1) yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5 ila 1 gram ağırlığında küçük bir bezdir. Fizyolojik olarak hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılır: *adenohipofiz* olarak da bilinen *ön hipofiz* ve *nörohipofiz* olarak da bilinen *arka hipofiz*. Bu iki bölümün arasındaki, insanlarda yok sayılabilecek kadar küçük, ancak bazı daha aşağı grup hayvanlarda çok daha büyük ve işlevsel olan nispeten damarsız bir bölge olan *pars intermedya* vardır.

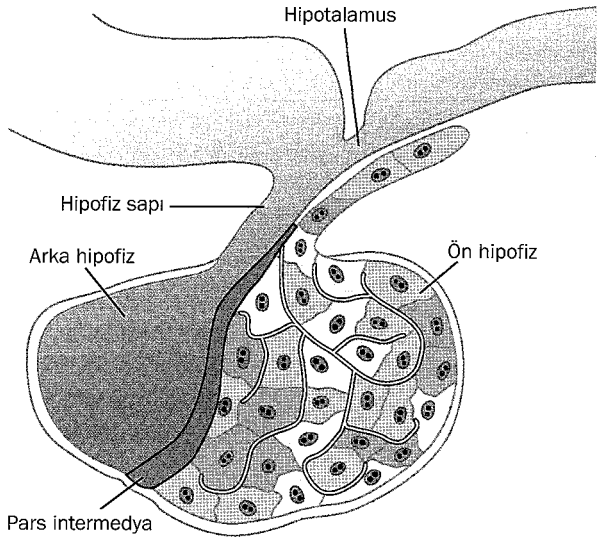
Embriyolojik olarak hipofizin iki bölümü farklı kaynaklardan gelişir. Ön hipofiz farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan *Rathke kesesinden* ve arka hipofiz hipotalamusun bir çıkıntısı olarak nöral dokudan köken alır. Ön hipofizin farinks epitelinden gelişmesi hücrelerinin epitele benzeyen yapısını açıklarken, arka hipofizin sinir dokusundan kaynaklanması bu bezde çok sayıda bulunan glia türündeki hücreyi açıklar.

Ön hipofizden altı adet önemli peptit ve daha az önemli çeşitli hormonlar salgılanır, *arka hipofizden* ise iki adet önemli peptit hormon salgılanır. Ön hipofiz hormonları Şekil 75-2'de gösterildiği gibi tüm vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde önemli rol oynarlar.

- *Büyüme hormonu* tüm vücutta protein yapımını, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyerek büyümeyi sağlar.
- *Adrenokortikotropin (kortikotropin)* glikoz, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen bazı adrenal korteks hormonlarının salgılanmasını kontrol eder.
- *Tiroid uyarıcı hormon (tirotropin)* triiyodotironin ve tiroksinin tiroid bezinden salgı hızını kontrol eder. Bu hormonlar vücuttaki hücre içi kimyasal tepkimelerin çoğunun hızını düzenler.
- *Prolaktin*, meme bezlerinin gelişimini ve süt yapımını sağlar.
- İki farklı gonadotropik hormon, *follikül uyarıcı hormon* ve *luteinleştirici hormon*, over ve testislerin büyümelerinin yanı sıra, bu dokuların hormonal ve üreme işlevlerini de kontrol eder.

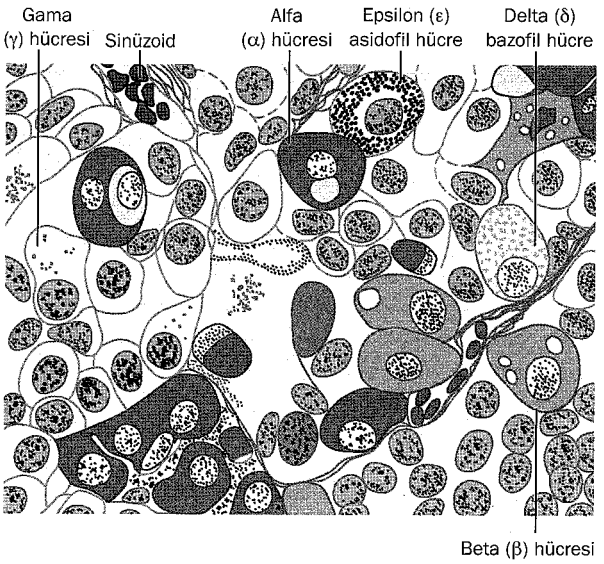
  Arka hipofizden salgılanan iki hormonun farklı görevleri vardır.
- *Antidiüretik hormon* (*vazopresin* olarak da isimlendirilir) idrarla su atılma hızını kontrol ederek vücut sıvılarındaki su yoğunluğunun düzenlenmesine yardım eder.
- *Oksitosin* bebeğin emmesi sırasında sütün meme bezlerinden meme başına atılmasına ve olasılıkla gebeliğin sonunda bebeğin doğumuna yardım eder.

Ön Hipofiz Bezi Hormon Sentezleyen ve Salgılayan Çok Sayıda Farklı Hücre Tipleri İçerir. Ön hipofizde yapılan her temel hormon için genellikle bir hücre tipi vardır. Fark-



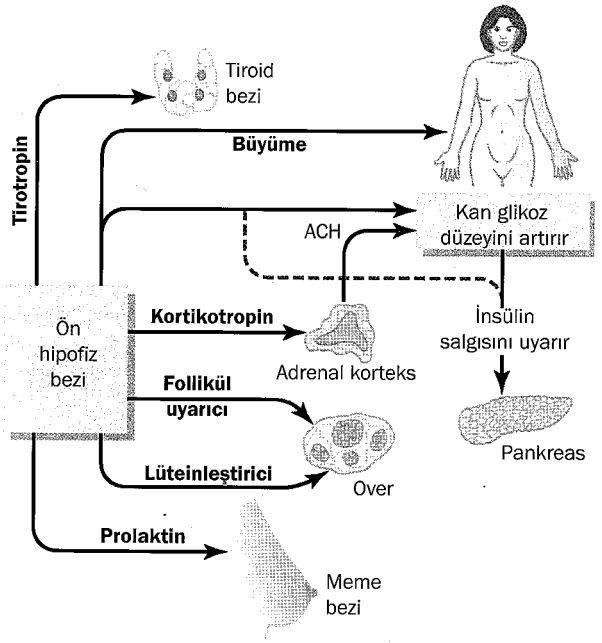
ŞEKİL 75-1

Hipofiz bezi.



ŞEKİL 75-3

Ön hipofiz bezinin hücresel yapısı. (Guyton; Physiology of the Human Body. 6th Ed. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1984'ten alınmıştır.)



ŞEKİL 75-2

Ön hipofiz hormonlarının metabolik işlevleri. ACH, Adrenal kortikosteroid hormonlar.

lı hormonlara bağlanan yüksek afiniteli antikorlara tutturulmuş özel boyalarla en az beş hücre tipi ayırt edilebilir (Şekil 75–3). Tablo 75-1'de bu hücre tipleri, ürettikleri hormonlar ve fizyolojik etkileri özet olarak verilmektedir. Bu hücre tipleri;

1. *Somatotroplar*- insan büyüme hormonu (hGH)
2. *Kortikotroplar*- adrenokortikotropin (ACTH)
3. *Tirotroplar*- tiroid uyarıcı hormon (TSH)
4. *Gonadotroplar*- Gonadotropik hormonlar; luteinleştirici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormonu (FSH) içerir.
5. *Laktotroplar*- prolaktin (PRL)

Ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık %30 ila 40'ı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar, %20 kadarı ACTH salgılatan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplamın sadece yüzde 3 ila 5'ini oluşturmasına karşın tiroid işlevini, cinsel işlevleri ve memelerden süt salgısını kontrol eden güçlü hormonlar salgılarlar.

Somatotroplar, asit boyalarla güçlü şekilde boyandıkları için *asidofil* olarak isimlendirilirler. Bu nedenle çok miktarda büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörleri *asidofilik tümör* olarak isimlendirilir.

Arka Hipofiz Hormonları Hipotalamustaki Hücre Gövdelerinde Sentezlenir. *Arka* hipofiz hormonlarını salgılayan hücrelerin gövdeleri hipofiz bezinde yerleşim göstermezler. Mag*noselüler nöronlar* olarak isimlendirilen bu büyük nöronlar hipotalamusun *supraoptik* ve *paraventriküler çekirdeklerinde* yerleşmiştir. Bu hormonlar, hipotalamustan arka hipofize giden nöronların sinir liflerinin aksoplazmasında taşınır. Bu konu, bu bölümün ilerleyen kısımlarında ayrıntılarıyla tartışılacaktır.

Hipotalamus Hipofiz Salgısını Kontrol Eder

Hipofizin hemen hemen tüm salgıları hipotalamustan kaynaklanan hormonal veya sinirsel sinyallerle kontrol edilir. Gerçekten de, hipofiz hipotalamusun altındaki normal yerinden çıkarılıp, vücudun başka bir bölgesine

TABLO 75-1

Ön Hipofiz Bezi Hücreleri, Hormonları ve Fizyolojik İşlevleri

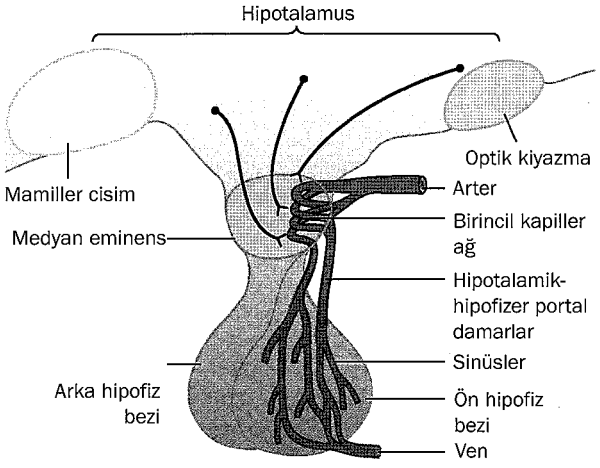
Hücre	Hormon	Kimyasal Yapı	Fizyolojik Etki
Somatotroplar	Büyüme hormonu (GH; somatotropin)	191 amino asitlik tek zincir	Vücut büyümesini artırır IGF-1 salgılanmasını ve lipolizi uyarır; İnsülinin karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine etkisini baskılar.
Kortikotroplar	Adrenokortikotropik hormon (ACTH; kortikotropin)	39 amino asitlik tek zincir	Adrenal kortekste glikokortikoid ve androjen yapımını uyarır, kortekste zona fasikulata ve zona retikülaris bölümlerinin büyüklüğünü sabitler.
Tirotroplar	Tiroid uyarıcı hormon (TSH; tirotropin)	İki alt birimli glikoprotein α (89 amino asit) β (112 amino asit)	Tiroid folliküler hücrelerinden tiroid hormonunun yapımını uyarır; folliküler hücrelerin büyüklüğünü korur.
Gonadotroplar	Follikül uyarıcı hormon (FSH)	İki alt birimli glikoprotein α (89 amino asit) β (112 amino asit)	Over folliküllerinin gelişimini uyarır; testislerde spermatogenezi düzenler.
	Luteinleştirici Hormon (LH)	İki alt birimli glikoprotein α (89 amino asit) β (115 amino asit)	Ovulasyona ve overlerde korpus luteum oluşmasına neden olur; overde östrojen ve progesteron yapımını, testiste testosteron yapımını uyarır.
Laktotroplar Mamotroplar	Prolaktin (PRL)	198 amino asitlik tek zincir	Süt yapımı ve salgılanmasını uyarır.

IGF, insulin benzeri büyüme faktörü

nakledilirse, çeşitli hipofiz hormonlarının (prolaktin dışında) salgı hızları çok düşer.

Arka hipofiz salgısı hipotalamustan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinirsel uyarılarla kontrol edilir. Buna karşın, ön hipofiz salgısı hipotalamusta salgılanan ve Şekil 75-4'de gösterildiği gibi *hipotalamus-hipofiz portal damarları* denilen ince kan damarları ile hipofize iletilen *hipotalamusun serbestleştirici* ve *hipotalamusun baskılayıcı hormonları* (ya da faktörler) ile kontrol edilir. Ön hipofizde, bu serbestleştirici ve baskılayıcı hormonlar bez hücreleri üzerinde etki göstererek, salgılarını kontrol eder. Bu kontrol sistemi, bu bölümde daha ileride tartışılmıştır.

Hipotalamus, sinir sisteminde pek çok kaynaktan sinyal alır. Bunun sonucunda, kişi ağrıyla karşılaştığında, ağrı sinyalinin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Benzer şekilde, bir kişinin güçlü heyecan verici veya üzücü düşünceleri varsa sinyalin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Hoşa giden ya da gitmeyen koku uyarıları doğrudan ya da amigdala çekirdekleri üzerinden hipotalamusa çok güçlü sinyal bileşenleri iletir. Hatta kandaki besinlerin, elektrolitlerin, su ve çeşitli hormonların yoğunlukları hipotalamusun farklı bölümlerini uyarır ya da baskılar. Bu nedenle, hipotalamus vücudun, iç iyilik durumunu sağlamaya yönelik bilginin toplanma merkezidir. Bu bilginin büyük bölümü çok önemli hipofiz hormonlarının salgısını kontrol etmek için kullanılır.



ŞEKİL 75-4

Hipotalamus-hipofiz portal sistemi.

Ön Hipofiz Bezinin Hipotalamus-Hipofiz Portal Kan Damarları

Ön hipofiz, bez hücreleri arasında yaygın kılcal sinüslere sahip damarlanması çok zengin bir bezdir. Bu sinüslere gelen kanın hemen hemen tamamı önce alt hipotalamustaki başka bir kılcal damar yatağından geçer. Kan daha sonra küçük hipotalamus-hipofiz portal damarlarından ön hipofiz sinüslerine akar. Şekil 75-4

hipotalamusun aşağıda pitüiter sapla bağlanan ve medyan eminens olarak isimlendirilen en alt bölümünü göstermektedir. Küçük arterler medyan eminens dokusunun içine girerken, ek olarak küçük damarlar yüzeye döner ve *hipotalamus-hipofiz portal sisteminin kan damarlarını* oluşturmak üzere birleşirler. Bunlar hipofiz sapıyla birlikte aşağıya uzanır ve ön hipofiz sinüslerini beslerler.

Hipotalamusun Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hormonları Medyan Eminense Salgılanır. Hipotalamustaki özel nöronlar ön hipofiz hormonlarının salgısını kontrol eden *hipotalamusun serbestleştirici ve baskılayıcı hormonlarını* sentezler ve salgılar. Bu nöronlar hipotalamusun çeşitli bölgelerinden kaynaklanır ve sinir liflerini medyan eminens ve hipotalamus dokusunun hipofiz sapına inen bir uzantısı olan *tuber sineryuma* gönderirler.

Bu liflerin sonlanmaları, merkezi sinir sistemindeki pek çok diğer sonlanmadan farklıdır, çünkü işlevleri bir nörondan diğerine sinyal iletmek değil, hipotalamusun serbestleştirici ve bâskılayıcı hormonlarını doku sıvılarına salgılamaktır. Bu hormonlar hipotalamus-hipofiz portal sistemi tarafından hemen emilir ve doğrudan ön hipofiz bezinin sinüslerine taşınır.

Hipotalamusun Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hormonları Ön Hipofiz Salgısını Kontrol Eder. Serbestleştirici ve baskılayıcı hormonların işlevi ön hipofiz hormonlarının salgısını kontrol etmektir. Ön hipofiz hormonlarının çoğu için serbestleştirici hormonlar önemliyken, prolaktin için olasılıkla kontrolün büyük kısmını hipotalamusun baskılayıcı bir hormonu yapar. Hipotalamusun serbestleştirici ve baskılayıcı temel hormonları Tablo 75-2'de özetlenmiştir, bunlar:

1. Tiroid uyarıcı hormonun salgılanmasına neden olan *tirotropin serbestleştirici hormon* (TRH)
2. Adrenokortikotropin salgılanmasına neden olan *kortikotropin serbestleştirici hormon* (CRH)
3. Büyüme hormonu salgılanmasına neden olan *büyüme hormonu serbestleştirici hormon* (GHRH); ve büyüme hormonu salgılanmasını baskılayan, *somatostatin* olarak da isimlendirilen *büyüme hormonu baskılayıcı hormon* (GHIH)
4. İki gonadotropik hormon olan, luteinleştirici hormon ve follikül stimüle edici hormon salgılanmasına neden olan, *gonadotropin serbestleştirici hormon* (GnRH)
5. Prolaktin salgılanmasını baskılayan *prolaktin baskılayıcı hormon* (PIH)

Prolaktin salgısını artıran ve olasılıkla ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını baskılayan başka hipotalamus hormonları da vardır. Önemli hipotalamus hormonlarının herbiri, kontrol ettikleri özgül hormon sistemleri tartışılırken bu ve daha sonraki bölümlerde daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Hiptalamustaki Özel Alanlar Özgül Hipotalamus Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hormonlarının Salgılanmasını Kontrol Eder. Hipotalamus hormonlarının tümü ya da çoğu ön hipofize taşınmadan önce medyan eminensteki sinir uçlarından salgılanır. Bu bölgenin elektriksel uyarılması bu sinir uçlarını uyarır ve bu nedenle bütün hipotalamus hormonların salıverilmesine neden olur. Bununla birlikte medyan eminensteki sinir sonlanmalarına ait olan nöron gövdeleri hipotalamusun farklı bölgelerinde veya beyin tabanıyla yakın ilişkili alanlarında yerleşmiştir. Hipotalamusun serbestleştirici ya da baskılayıcı hormonlarını salgılayan nöronların özgül yerleşimlerinin hala çok iyi bilinmemesi nedeniyle, burada bir tanımlama yapmaya çalışmak yanıltıcı olacaktır.

Büyüme Hormonunun Fizyolojik İşlevleri

Büyüme hormonu dışındaki diğer tüm ön hipofiz hormonları, birincil etkilerini tiroid bezi, adrenal korteks, overler, testisler ve meme bezlerini kapsayan hedef dokuları uyararak gösterirler. Büyüme hormonu dışında hipofiz hormonlarının herbirinin işlevi, ilgili hedef bezin işlevi ile çok yakından ilgili olduğu için, bu işlevler hedef bezlerle birlikte sonraki bölümlerde tartışılacak-

TABLO 75-2

Ön Hipofiz Bezinin Salgısını Kontrol Eden Serbestleştirici ve Baskılayıcı Hipotalamus Hormonları

Hormon	Yapı	Hipofiz Üzerindeki Birincil Etkisi
Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH)	3 aminoasitlik peptit	Tirotroplardan TSH salgısını uyarır
Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH)	10 aminoasitlik tek zincir	Gonadotroplardan FSH ve LH salgısını uyarır
Kortikotropin Serbestleştirici Hormon (CRH)	41 aminoasitlik tek zincir	Kortikotroplardan ACTH salgısını uyarır
Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon (GHRH)	44 aminoasitlik tek zincir	Somatotroplardan büyüme hormonu salgısını uyarır
Büyüme Hormonu Baskılayıcı Hormon (somatostatin)	14 aminoasitlik tek zincir	Somatotroplardan büyüme hormonu salgısını baskılar
Prolaktin Baskılayıcı Hormon (PIH)	Dopamin (katekolamin)	Laktotroplardan prolaktin salgısını baskılar

ACTH, adrenokortikotropik hormon; FSH, follikül uyarıcı hormon; LH, luteinleştirici hormon; TSH, tiroid uyarıcı hormon

tır. Diğer hormonların aksine, büyüme hormonu tek bir hedef bez üzerinden işlev görmez, tüm ya da hemen hemen tüm vücut dokularını doğrudan etkiler.

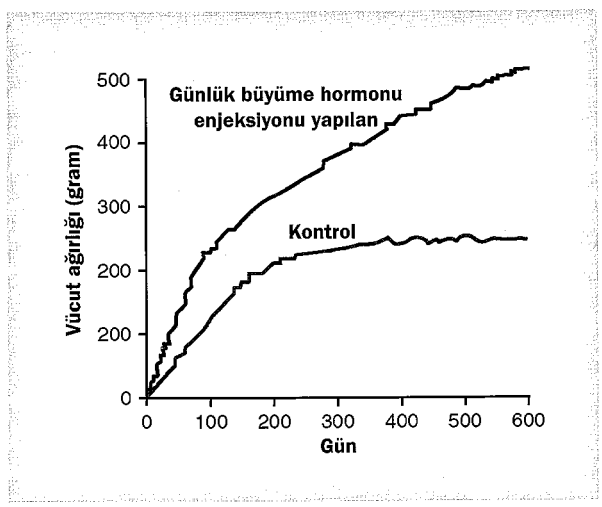
Büyüme Hormonu Vücuttaki Birçok Dokunun Büyümesini Sağlar

Somatotropik hormon ya da *somatotropin* olarak da isimlendirilen büyüme hormonu, tek zincirde 191 amino asit kapsayan, 22,005 molekül ağırlığında küçük bir protein molekülüdür. Vücutta büyüme yeteneğine sahip hemen tüm dokularda büyümeye neden olur. Hücre boyutlarını artırır ve mitozu artırarak daha fazla sayıda hücrenin gelişmesini ve kemik büyüme hücreleri veya öncü kas hücreleri gibi belli hücre tiplerinin özgül farklılaşmasını sağlar.

Şekil 75–5 birine her gün büyüme hormonu enjekte edilen ve diğerine edilmeyen iki kardeş sıçan yavrusunun tipik ağırlık şekillerini göstermektedir. Bu şekil yaşamın ilk günlerinde ve hatta erişkin yaşa eriştikten sonra da büyüme hormonu alan yavruda belirgin şekilde artmış büyümeyi göstermektedir. Gelişimin erken evrelerinde tedavi alan sıçanın tüm organlarında orantılı büyüme görülürken, erişkin yaşa gelince kemiklerinin çoğunda uzama dururken yumuşak dokuların birçoğu büyümeye devam etmektedir. Bunun nedeni, uzun kemiklerin epifizlerinin bir kez gövdeyle birleşmesinden sonra, kemikte daha fazla uzama olamaması, buna karşın vücudun diğer organlarında büyümenin yaşam boyu devam edebilmesidir.

Büyüme Hormonu Birçok Metabolik Etkiye Sahiptir

Büyüme hormonunun, büyümeye neden olan genel etkilerinin yanısıra, çok sayıda özgül metabolik etkileri vardır, bunlar; (1) vücut hücrelerinin çoğunda protein sentez hızında artış (2) yağ dokusundan artmış yağ asidi serbestlenmesi, kan serbest yağ asitlerinin artması ve yağ asitlerinin enerji için kullanılmasında artış ve (3) bütün vücutta glikoz kullanım hızında azalmadır. Sonuç olarak, büyüme hormonu vücut proteinini artırır, yağ depolarının kullanılmasını ve karbonhidratların korunmasını sağlar.



ŞEKİL 75-5

Büyüme hormonu enjekte edilen sıçan ve normal kardeşinin ağırlık artışlarının karşılaştırılması.

Büyüme Hormonu Dokularda Protein Depolanmasını Artırır

Büyüme hormonunun protein depolanmasını artırmasını sağlayan asıl mekanizma bilinmemekle birlikte, artmış protein depolanması ile sonuçlanabilecek bir seri farklı etkisi bilinmektedir.

Amino Asitlerin Hücre Zarından Taşınmasında Artış. Büyüme hormonu, en azından bazı ve olasılıkla çoğu amino asidin doğrudan hücre zarından hücre içine taşınmasını artırır. Böylece artan hücre içi amino asit miktarının, artmış protein yapımının en azından bir kısmından sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Amino asit taşınmasının bu şekilde kontrol edilmesi, Bölüm 67 ve 78'de tartışıldığı gibi insülinin hücre zarından glikoz taşınmasını kontrol edici etkisine benzemektedir.

Ribozomal Protein Yapımını Sağlayan RNA Translasyonunda Artış. Hücreiçi amino asit miktarının artmadığı durumlarda bile, büyüme hormonu RNA translasyonunu artırmaya devam eder. Bu da, sitoplazmada bulunan ribozomlarda artan miktarlarda protein yapımına neden olur.

RNA Oluşumu İçin Çekirdekte DNA Transkripsiyonunda Artış. Büyüme hormonu, daha uzun bir sürede (24 ila 48 saat) çekirdekte DNA transkripsiyonunu uyararak, artmış miktarlarda RNA yapılmasını sağlar. Böylece protein yapımı artar ve yeterli enerji, amino asitler, vitaminler ve büyüme için gereken diğer gereksinimlerin varlığında büyüme sağlanır. Bu etki, uzun dönemde belki de büyüme hormonu etkilerinin en önemlisidir.

Azalmış Protein ve Amino Asit Katabolizması. Protein yapımındaki artışa ek olarak hücresel protein yıkımında azalma vardır. Bunun olası bir nedeni büyüme hormonunun yağ dokusundan önemli miktarda serbest yağ asidini serbestleştirmesi ve bunların vücut hücrelerinin enerji gereksinimini karşılamada kullanılmasıdır. Yani, büyüme hormonu güçlü bir "protein koruyucu" gibi davranmaktadır.

Özet. Büyüme hormonu hücrelerde amino asit tutulması ve protein yapımının hemen hemen tüm aşamalarını artırırken, aynı zamanda protein yıkımını da azaltır.

Büyüme Hormonu Enerji İçin Yağ Kullanımını Artırır

Büyüme hormonunun yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestleşmesini sağlayan ve bu nedenle vücut sıvıların-

da yağ asidi miktarını artıran özel bir etkisi vardır. Ayrıca, büyüme hormonu tüm vücut dokularında yağ asitlerinin asetil koenzim A (asetil-CoA)'ya dönüşümünü ve enerji olarak kullanılmasını artırır. Bu nedenle, büyüme hormonunun etkisiyle enerji kaynağı olarak yağlar karbonhidrat ve proteinlere göre öncelikli olarak kullanılır.

Büyüme hormonunun yağ kullanımını artırıcı etkisi, proteinler üzerindeki anabolik etkisi ile birlikte yağsız vücut kütlesinde bir artışa neden olur. Ancak, büyüme hormonunun etkisiyle protein yapımındaki artış dakikalar içinde başlarken, yağ serbestleştirici etkisi saatler içinde başlar.

Büyüme Hormonunun "Ketojenik" Etkisi. Artmış miktarda büyüme hormonunun etkisiyle yağ dokusundan çok büyük miktarlarda yağ serbestleşmesi durumunda, karaciğerde çok miktarda asetoasetik asit yapılır ve vücut sıvılarına geçerek *ketoza* neden olur. Bu şekilde yağ dokusundan aşırı miktarda yağ serbestleşmesi, sıklıkla karaciğer yağlanmasına neden olur.

Büyüme Hormonu Karbonhidrat Kullanımını Azaltır

Büyüme hormonunun karbonhidrat metabolizması üzerine çeşitli etkileri vardır, bunlar; (1) iskelet kası ve yağ dokusu gibi dokulara glikoz alımının azalması (2) karaciğerde artmış glikoz yapımı (3) artmış insülin salgısıdır.

Bu etkilerin hepsi, iskelet kası ve yağ dokusuna glikoz alınmasını ve kullanılmasını uyaran insülinin etkisinin azalmasına ve karaciğerde glikoneogenezin (glikoz yapımını) baskılanmasına neden olan büyüme hormonuna bağımlı "insülin direnci"nden kaynaklanır. Bu, kan glikoz miktarında ve bunu telafi etmek için insülin salgısında artışa neden olur. Bu nedenle, büyüme hormonu etkileri *diyabetojenik* olarak isimlendirilir ve büyüme hormonunun aşırı salgılanması insülinin metabolik etkilerine çok dirençli olan tip II (insüline bağımlı olmayan) diyabetik hastalarda da gözlenen metabolik bozukluklara yol açar.

Büyüme hormonunun hangi mekanizma ile insülin direncine ve hücrelerde azalmış glikoz kullanımına neden olduğu bilinmemektedir. Ancak, yağ asidi miktarının büyüme hormonuna bağımlı artışı insülinin doku glikoz kullanımına etkisini bozabilir. Deneysel çalışmalar, kan yağ asidi düzeylerinin normalin üstünde yükselmesinin karaciğer ve iskelet kaslarının insülinin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerine olan duyarlıklarını hızla azalttığını göstermiştir.

Büyüme Hormonunun Büyüme Artırıcı Etkisi İçin İnsülin ve Karbonhidrat Gereksinimi. Büyüme hormonu, pankreası olmayan hayvanlarda büyüme etkisini gerçekleştiremez, aynı şekilde diyetinden karbonhidratlar çıkarılmış hayvanlarda da büyüme etkisi olmaz. Bu da, büyüme hormonunun etkili olabilmesi için yeterli insülin aktivitesi ve yeterince karbonhidrat sağlanmasının da gerekli olduğunu göstermektedir. Karbonhidratlar ve insüline gereksinim kısmen büyüme metabolizmasına gereken enerjiyi sağlar. Ancak başka nedenlerin de olduğu düşünülmektedir. Özellikle, insülinin glikoz taşınmasını artırmasına benzer şekilde, bazı aminoasitlerin hücreye taşınmasını uyarma yeteneği önemlidir.

Büyüme Hormonu Kıkırdak ve Kemik Büyümesini Uyarır

Büyüme hormonunun hemen hemen tüm vücut dokularında protein depolanmasına ve büyümede artışa neden olmasına karşın, en belirgin etkisi iskelet yapısının büyümesini artırmasıdır. Bu, büyüme hormonunun kemik üzerindeki çok yönlü etkilerine bağlıdır, bunlar; (1) kemik büyümesine neden olan kondrositler ve osteojenik hücrelerce protein depolanmasının artması, (2) bu hücrelerin çoğalma hızının artması, ve (3) kondrositlerin osteojenik hücrelere dönüşmesini sağlayan özgül bir etki aracılığı ile yeni kemik yapımının artmasıdır.

Kemik büyümesinde iki temel mekanizma vardır. Bunlarda ilki; büyüme hormonuna yanıt olarak uzun kemiklerin epifizlerinin, kemiğin gövdesinden ayrıldığı epifizlerin kıkırdak bölgelerinde boyca uzamasıdır. Bu şekilde büyümede yeni kıkırdak dokusu oluşumunu, kemik dokuya dönüşme izler. Böylece gövdede uzama oluşurken epifizler birbirinden gittikçe uzaklaşır. Aynı zamanda epifizlerin kıkırdakları kullanıldığı için, adölesan dönemin sonuna doğru, uzun kemik büyümesini sağlayacak ilave epifiz kıkırdak dokusu kalmaz. Bu sırada, gövde ve uçlardaki epifizler arasında kemik kaynaşması gerçekleşir ve kemik boyunda daha fazla uzama olamaz.

Kemik büyümesindeki ikinci mekanizma; bazı kemik boşluklarında ve kemik periostunda bulunan *osteoblastların*, eski kemiğin yüzeyinde yeni kemik depolamasıdır. Aynı zamanda, kemikteki osteoklastlar (Bölüm 79'da ayrıntılı şekilde tartışılmıştır) eski kemik dokusunu ortadan kaldırırlar. Depolanma hızı rezorbsiyon hızından fazla olduğunda kemik kalınlığı artar. *Büyüme hormonu osteoblastları güçlü bir şekilde uyarır*. Bu nedenle, büyüme hormonu etkisi altında kemikler yaşam boyunca kalınlaşır bu etki özellikle membranöz kemiklerde belirgindir. Örneğin, çene kemikleri adölesan dönemden sonra da uyarılarak büyür ve çene ve alt dişlerin öne doğru çıkıntı yapmasına neden olur. Benzer şekilde kafatası kemikleri de kalınlaşabilir ve gözlerin üzerinde kemik çıkıntı oluşmasına neden olabilir. .

Büyüme Hormonu, Etkilerinin Çoğunu "Somatomedinler" (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri Olarak da İsimlendirilir) Adı Verilen Maddeler Aracılığıyla Gerçekleştirir

Büyüme hormonu, doğrudan vücut dışında kıkırdak kondrosit kültürlerine uygulanırsa, genellikle kondrosit-

lerde çoğalma ya da genişleme görülmez. Ancak, canlı hayvanlara enjekte edilen büyüme hormonu aynı hücrelerde büyüme ve çoğalmaya neden olur.

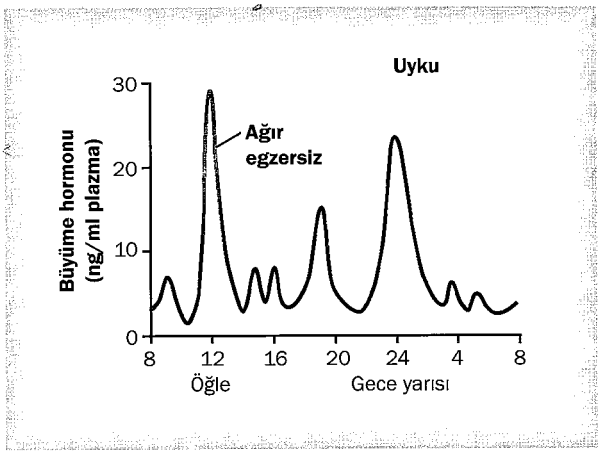
Kısaca, büyüme hormonu, karaciğerde (daha az olmak üzere diğer dokularda da) kemik büyümesinin tüm yönlerini artırmada güçlü etkisi olan *somatomedinler* olarak isimlendirilen çok sayıda küçük proteinin yapılmasına neden olur. Somatomedinlerin büyüme üzerindeki birçok etkisi insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzer. Bu nedenle somatomedinler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) olarak da isimlendirilir.

İzole edilen en az dört somatomedinin içinde en önemlisi *somatomedin C* (IGF–1)'dir. Somatomedin C'nin molekül ağırlığı 7500'dür ve plazma konsantrasyonu büyüme hormonu salgılanma hızını yakından takip eder.

Afrika pigmeleri kalıtsal bir yetersizlik nedeniyle yüksek miktarda somatomedin C sentezleyemez. Bu nedenle, plazma büyüme hormonu miktarı normal veya yüksek olduğu halde, plazma somatomedin C düzeyinin düşük olması bu insanların kısa boylu olmasını açıklar. Bazı cücelerde de (ör; Lévi-Lorain cüceliği) aynı sorun vardır.

Büyüme hormonunun tümü olmasa bile, kemik ve diğer dokulardaki büyüme etkilerinin çoğunun, büyüme hormonun direk etkisinden çok somatomedin C ve diğer somatomedinler aracılığı ile olduğu ileri sürülmektedir. Buna karşın, canlı hayvanlarda yapılan deneylerde, epifiz kıkırdaklarına doğrudan büyüme hormonu enjekte edildiğinde yalnızca kıkırdak alanlarında büyüme gözlenmiştir. Bu etki için gereken büyüme hormonu miktarının çok düşük olduğu saptanmıştır. Somatomedin hipotezinin bazı noktaları hala tartışılmaktadır. İlk olasılık, büyüme hormonunun dokuda yeterince somatomedin C yapımına neden olup, o dokuda büyümeyi sağlamasıdır. Büyüme hormonunun bazı dokularda büyüme artışından doğrudan sorumlu olabileceği ve somatomedin mekanizmasının ise, büyümeyi artıran alternatif bir yol olması, ama her zaman gerekmediği de, diğer bir olasılıktır.

Büyüme Hormonunun Etkisi Kısa, Somatomedin C'nin Etkisi Uzun Sürelidir. Büyüme hormonu kanda plazma proteinleri ile zayıf bağ yapar. Bu nedenle kandan dokulara hızla geçer, kandaki yarılanma süresi 20 dakikadan daha kısadır. Buna karşın somatomedin C kanda, kendisi gibi büyüme hormonuna yanıt olarak artan taşıyıcı bir proteine sıkı bağlanır. Sonuç olarak, somatomedin C kandan dokulara çok yavaş geçer, yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Şekil 75-6'da gösterildiği gibi, büyüme hormonu salgısındaki fırlamalar bu nedenle büyümeyi artırıcı etkinin süresini önemli derecede uzatır.



ŞEKİL 75-6

Büyüme hormonu salgısındaki tipik günlük değişimler. Özellikle ağır egzersizin büyüme hormonu salgısı üzerindeki güçlü etkisi ve derin uykunun ilk birkaç saatinde oluşan yüksek salgı hızı görülmektedir.

Büyüme Hormonu Salgısının Düzenlenmesi

Uzun yıllar boyunca, büyüme hormonunun asıl olarak büyüme dönemlerinde salgılandığına ve adölesan yaşta kandan kaybolduğuna inanılmıştı. Bu inanışın doğru olmadığı kanıtlanmıştır. Salgı, ergenlik döneminden sonra, yaşlanma ile birlikte azalır ve ileri yaşlılık döneminde adölesan dönemdekinin yaklaşık %25'ine düşer.

Büyüme hormonu, artan ve azalan dalgalar şeklinde salgılanır. Büyüme hormonu salgılanmasını kontrol eden kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak kişinin beslenme durumu ve stres gibi çok sayıda etkenin salgıyı uyardığı bilinmektedir, bunlar; (1) özellikle *ciddi protein eksikliği*'nin eşlik ettiği *açlık*, (2) *hipoglisemi* veya *kanda düşük yağ asidi konsantrasyonu* (3) *egzersiz* (4) *heyecan* ve (5) *travmadır*. Şekil 75-6'da gösterildiği gibi büyüme hormonu derin uykunun ilk iki saatinde de özgün olarak artar. Tablo 75-3 büyüme hormonunun salgısını etkilediği bilinen faktörleri özetlemektedir.

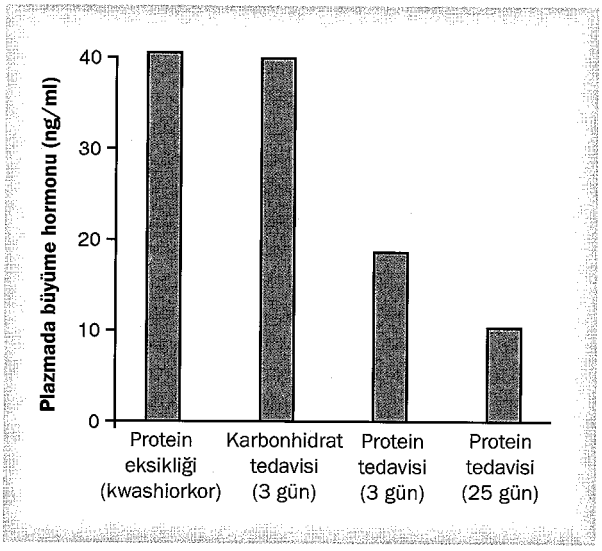
Erişkinlerde büyüme hormonunun normal plazma düzeyi 1,6 ila 3 ng/ml, çocuk veya ergende ise yaklaşık 6 ng/ml'dir. Uzamış açlık sırasında protein ve karbonhidrat depoları kullanıldıktan sonra bu değerler 50 ng/ml'ye kadar yükselebilir.

Akut durumlarda, hipoglisemi büyüme hormonu salgılanmasını protein alımındaki akut düşüşten daha güçlü uyarır. Buna karşın, kronik durumlarda büyüme hormonu salgısının hücresel protein eksikliği ile korelasyonu, glikoz yetmezliğinin derecesi ile ilişkisinden daha fazladır. Örneğin; açlık sırasında gözlenen ileri derecede yüksek büyüme hormonu düzeyleri, protein eksikliğinin miktarı ile yakından ilgilidir.

TABLO 75-3

Büyüme Hormonu Salgısını Uyaran veya Baskılayan Etkenler

Büyüme Hormonu Salgısını Uyaranlar	Büyüme Hormonu Salgısını Baskılayanlar
Azalmış kan glikoz düzeyi	Artmış kan glikoz düzeyi
Azalmış kan serbest yağ asidi düzeyi	Artmış kan serbest yağ asidi düzeyi
Açlık, veya oruç, protein eksikliği	Yaşlanma
Travma, stres, heyecan	Şişmanlık
Egzersiz	Büyüme hormonu baskılayıcı hormon (somatostatin)
Testosteron, östrojen	Büyüme hormonu (eksojen)
Derin uyku (evre II ve IV)	Somatomedinler (insülin benzeri büyüme faktörleri)
Büyüme hormonu serbestleştirici hormon	



ŞEKİL 75-7

Kwashiorkor hastalığında aşırı protein eksikliğinin, plazma büyüme hormonu konsantrasyonuna etkisi. Bu şekilde, büyüme hormonu konsantrasyonunun düşürülmesinde karbonhidrat tedavisinin yetersiz, protein tedavisinin ise etkili olduğu görülmektedir. (Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, Murray P: Am J Clin Nutr, 21:482,1968'den çizilmiştir.)

Şekil 75-7'de protein eksikliğinin ve daha sonra diyete protein eklenmesinin büyüme hormonu üzerine etkisi görülmektedir. İlk sütun *kwashiorkor* olarak isimlendirilen protein malnütrisyonlu çocuklarda gözlenen ileri derecede protein eksikliğinde çok yükselen büyüme hormonu düzeylerini göstermektedir. İkinci sütun, aynı çocukların gerekenden fazla karbonhidrat içeren diyetle tedavilerinden 3 gün sonraki düzeyleri ve yüksek karbonhidratın artmış büyüme hormonu miktarını düşüremediğini göstermektedir. Üçüncü ve dördüncü sütunlar, sırasıyla protein eklenmiş tedavinin 3. ve 25. günlerinde büyüme hormonu düzeylerindeki belirgin düşüşü göstermektedir.

Bu sonuçlar, ağır protein malnütriyonu durumunda tek başına yeterli kalori verilmesinin artmış büyüme hormonu yapımını düzeltmeye yetmediğini göstermektedir. Büyüme hormonunun normal seviyeye dönmesi için önce protein eksikliği düzeltilmelidir.

Büyüme Hormonu Salgısının Kontrolünde Hipotalamus, Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon ve Somatostatinin Rolü

Daha önceki bölümlerde tanımlanan büyüme hormonu salgısını kontrol eden çok sayıda etken göz önüne alınırsa, fizyologların büyüme hormonu salgılanmasının düzenlenmesindeki bilinmeyenleri açığa kavuşturma konusunda içinde bulundukları çıkmaz anlaşılabilir. Büyüme hormonu salgısının hipotalamustan salgılanan ve hipotalamus-hipofiz portal damarlarıyla ön hipofize taşınan iki faktörle kontrol edildiği bilinmektedir. Bunlar; *büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH) ve büyüme hormonu baskılayıcı hormondur* (GHIH; *somatostatin* olarak da isimlendirilir). Her ikisi de polipeptit olan hormonlardan GHRH 44 aminoasit, somatostatin ise 14 aminoasitten oluşmaktadır.

Hipotalamusun GHRH salgılayan bölümü, aynı zamanda kan glikoz miktarına hassas olan ve hiperglisemik durumlarda tokluk, hipoglisemik durumlarda ise açlık hissine neden olan ventromedyal çekirdektir. Somatostatin salgısı hipotalamusun diğer yakın bölgeleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, bireyin davranışsal beslenme içgüdülerini etkileyen sinyallerin, büyüme hormonu salgı hızını da değiştirdiklerine inanmak mantıklıdır.

Benzer şekilde duyguları, stres ve travmayı belirten hipotalamus sinyalleri de büyüme hormonu salgılanmasının hipotalamus ile kontrolünü etkileyebilir. Gerçekten de yapılan deneyler, herbiri hipotalamusun farklı bir nöron grubu tarafından salgılanan katekolaminler, dopamin ve serotoninin büyüme hormonu salgılanma hızını artırdığını göstermiştir.

Büyüme hormonu salgısının kontrolünün büyük bölümü olasılıkla, baskılayıcı hormon somatostatindan çok GHRH tarafından yürütülmektedir. GHRH, ön hipofiz bezindeki büyüme hormonu hücrelerinin dış yüzeyindeki özgül hücre zarı reseptörlerine bağlanarak büyüme hormonu salgısını uyarır. Reseptörler, hücre zarının içindeki adenil siklaz sistemini etkinleştirerek, hücreiçi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Bu artışın kısa ve uzun süreli etkileri vardır. Kısa süreli etki, hücre içine kalsiyum taşınmasının artması ve buna bağlı olarak dakikalar içinde büyüme hormonu içeren salgı veziküllerinin hücre zarı ile kaynaşması ve kana hormon serbestlenmesidir. Uzun süreli etki, çekirdekte yeni hormon sentezini uyaran genlerin ekspresyonunun artmasıdır.

Saatler boyunca, doğrudan kana büyüme hormonu verilen hayvanlarda, endojen büyüme hormonu salgı hızı azalır. Bu, büyüme hormonu salgısının da pek çok hormonda olduğu gibi negatif geribildirimle kontrol edildiğini göstermektedir. Bu geribildirim mekanizmasının özellikleri ve büyüme hormonu salgılanmasını GHRH'yi baskılayarak mı, yoksa büyüme hormonu salgılanmasını azaltan somatostatini artırarak mı kontrol ettiği kesin değildir.

Özet olarak; büyüme hormonu salgılanması ile ilgili bilgilerimiz tam bir resim çizmek için yetersizdir. Ancak, büyüme hormonunun açlık sırasında çok miktarda salgılanması ve protein yapımını ve doku büyümesini artıran uzun süreli etkilerine dayanarak; büyüme hormonu salgısının, uzun dönemde, asıl olarak dokuların kendilerinin uzun süreli beslenme düzeyleri, ve özellikle de dokulardaki proteinli besinlerin düzeyi ile kontrol edildiğini söyleyebiliriz. Yani, beslenme yetersizliği ve dokuda hücresel protein gereksiniminin artması –örneğin, kasların besin depolarının zorlandığı ağır bir egzersizden sonra- büyüme hormonunun salgılanma hızını artırmaktadır. Büyüme hormonu, yeni protein yapımını artırırken, hücrelerde bulunan proteinleri de korur.

Büyüme Hormonu Salgısındaki Bozukluklar

Panhipopitüiterizm. Bu terim bütün ön hipofiz hormonlarının salgısındaki azalma anlamına gelmektedir. Bu salgı azalması konjenital (doğumsal) olabileceği gibi yaşamın herhangi bir döneminde hipofiz bezini harap eden bir hipofiz tümörü nedeniyle aniden veya yavaş yavaş gelişebilir.

Cücelik. Cücelik olgularının çoğu çocukluk döneminde genel ön hipofiz salgısının yetersizliği (panhipopitüiterizm) sonucu oluşur. Genel olarak vücudun tüm fiziksel bölümleri birbirleriyle orantılı bir gelişme gösterir, ancak gelişme hızı çok azalmıştır. On yaşına gelmiş bir çocuk 4–5 yaşlarındaki bir çocuğun vücut gelişimine sahip olabilir, aynı kişi 20 yaşına geldiğinde 7–10 yaşında bir çocuğun vücut gelişimini gösterebilir.

Panhipopitüiter cüceliği olan bir kişi, puberteye girmez ve erişkin cinsel işlevlerin gelişmesi için yeterli miktarda gonadotropik hormonları hiçbir zaman salgılamaz. Öte yandan, bu tür cücelerin üçte birinde sadece büyüme hormonu eksiktir ve bu kişiler cinsel olarak olgunlaşır ve bazen de üreyebilir. Cüceliğin bir tipinde (Afrika pigmeleri ve Lévi-Lorain cüceleri) büyüme hormonu salgı hızı normal veya yüksektir, ama büyüme hormonun büyüme artırıcı etkisinde anahtar basamağı oluşturan somatomedin C yapımı kalıtsal olarak bozuktur.

İnsan Büyüme Hormonu ile Tedavi. Farklı hayvan türlerinden elde edilen büyüme hormonları birbirinden oldukça farklı oldukları için ya sadece bir türde ya da en fazla çok yakın türlerde büyümeye neden olurlar. Bu nedenle, daha düşük türlerden (primatlar bir dereceye kadar hariç) hazırlanan büyüme hormonları insanda etkili değildir. Diğerlerinden ayırt etmek için, insandaki büyüme hormonuna *insan büyüme hormonu* ismi verilmektedir.

Geçmişte, büyüme hormonu insan hipofiz bezinden hazırlanmak zorunda olduğu için deneysel amaçların dışında büyüme hormonu yetmezliği olan hastaları tedavi edecek miktarlarda hormon elde etmek zordu. Ancak, rekombinan DNA teknolojisinin başarılı şekilde uygulanması sonucunda insan büyüme hormonu *Escherichia coli* bakterisi tarafından üretilebilmektedir. Bu nedenle, hormon tedavi amaçlı kullanım için yeterli miktarlarda elde edilmektedir. Saf büyüme hormonu eksikliği bulunan cüceler, erken yaşta tedavi edilirse tamamen iyileşebilirler. Ayrıca, geniş metabolik etkileri nedeniyle, insan büyüme hormonunun diğer metabolik hastalıklarda da yararlı olabileceği kanıtlanabilir.

Erişkinde Panhipopitüiterizm. Erişkin yaşta ilk kez oluşan panhipopitüiterizm sıklıkla üç bozukluktan birinin sonucu olarak ortaya çıkar. İki tümoral durum, kranyofarinjiyoma veya kranyofob tümörler hipofiz bezine yaptıkları baskıyla işlevsel ön hipofiz hücrelerinin tümüyle ya da neredeyse tümüyle harap olmasına neden olabilir. Üçüncü neden pitüiter kan damarlarında trombozdur. Bu bozukluk bazen doğum sonrası annede gelişen dolaşımsal şok durumlarında ortaya çıkar.

Erişkin panhipopitüiterizminin genel etkileri (1) hipotiroidizm (2) adrenal bezlerde baskılanmış glukokortikoid yapımı (3) gonadotropik hormon yapımının baskılanması ve cinsel işlevlerde kayıp. Bu şekilde görülen tabloda letarjik (tiroid hormon eksikliğinden), kilo alan (büyüme, adrenokortikotropik, adrenokortikal ve tiroid hormonlarının yağ mobilize edici etkisinin eksikliği sonucu) ve tüm cinsel işlevlerini kaybetmiş bir hasta vardır. Hastalar, adrenokortikal ve tiroid hormonları verilerek, cinsel işlev bozukluğu dışında, tatmin edici düzeyde tedavi edilebilir.

Devlik. Bazen, ön hipofizin büyüme hormonu salgılayan asidofilik hücreleri ileri derecede aktifleşir ve bezde asidofilik tümörler bile oluşur. Sonuç olarak çok miktarda büyüme hormonu yapılır. Kemikler dahil olmak üzere tüm vücut dokuları hızla büyür. Bu durum adölesan dönemden önce, uzun kemiklerin epifizleri gövde ile kaynaşmasından önce oluşursa boy 2,4 m'ye kadar uzayabilir ve kişide devlik görülür.

Devlerde genellikle *hiperglisemi* vardır, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri hiperglisemiyi önlemek için fazla çalıştıkları için dejenere olma eğilimindedirler. Sonuç olarak devlerin yaklaşık %10'unda tam gelişmiş *diyabetes mellitus* tablosu görülür.

Devlik, genellikle hipofiz bezinin kendisini harap edene kadar büyüyen bir tümörü nedeniyle oluştuğu için tedavi edilmezse devlerin çoğunda panhipopitüiterizm gelişir. Hipofiz hormonlarının genel eksikliği, erken erişkin dönemde ölüme neden olur. Ancak devlik tanısı konduktan sonra ileri etkiler tümörün mikrocerrahi ile çıkarılması veya hipofiz bezine radyasyon uygulanması ile önlenebilir.



ŞEKİL 75-8

Akromegalisi olan bir hasta.

Akromegali. Eğer asidofilik bir tümör adölesan dönemden –yani uzun kemiklerin epifizlerinin gövde ile kaynaşmasından- sonra gelişirse, kişinin boyu daha fazla uzayamaz, ama kemikler kalınlaşabilir ve yumuşak dokular büyümeye devam edebilir. Şekil 75-8'de gösterilen bu durum *akromegali* olarak bilinir. Genişleme, özellikle el ve ayak kemikleri ile kafa, burun, alın çıkıntıları, supraorbital çıkıntılar, alt çene ve omurga bölümlerindeki kemikleri de içeren *membranöz kemiklerde* belirgindir, çünkü bu kemiklerin büyümeleri adölesan dönemde durmaz. Sonuç olarak, alt çene bazen 1,25 cm kadar öne çıkar, supraorbital çıkıntılardaki aşırı gelişme nedeniyle alın öne eğilir, burun normal boyutunun iki katına kadar büyür, ayaklara 50 numara ve daha büyük ayakkabılar gerekir, parmaklar ileri derecede kalınlaşır; öyle ki, eller normalin iki katı büyüklüğe ulaşır. Bunlara ek olarak, omurgadaki değişiklikler, klinik olarak *kifoz* denilen sırtta kamburluğa neden olur. Son olarak, dil, karaciğer, özellikle böbrekler gibi pek çok yumuşak dokulu organda aşırı büyüme olur.

Azalmış Büyüme Hormonu Salgısının Yaşlanma ile İlgili Değişikliklerde Olası Rolü

Büyüme hormonu salgılama yeteneğini kaybeden kişilerde yaşlanma sürecinin bazı özellikleri ivmelenir. Örneğin; uzun yıllar boyunca büyüme hormonu olmayan 50 yaşında bir kişi 65 yaşında birinin görünümüne sahip olabilir. Yaşlanmış görünüm, vücudun pek çok dokusunda protein depolanmasının azalması ve onun yerine yağ depolanmasının artmasının sonucu gibi görünmektedir. Fiziksel ve fizyolojik etkileri, deride kırışıkların artması, bazı organların işlevinin yavaşlaması ve kas kütlesi ve gücünde azalmadır.

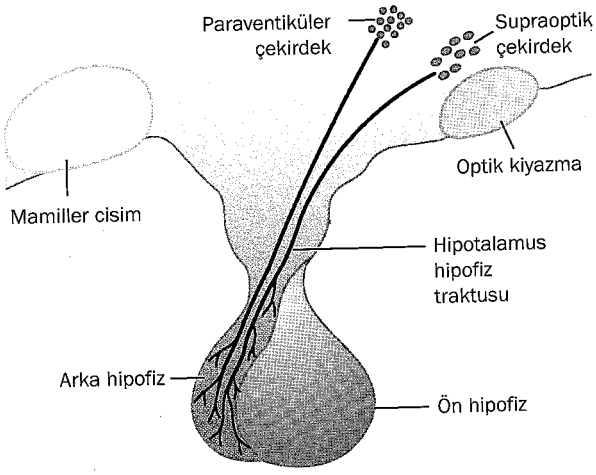
Yaşlanma sırasında diğer yönlerden normal olan bir kişinin ortalama plazma büyüme hormonu miktarları yaklaşık olarak aşağıdaki şekilde değişim gösterir:

	ng/ml
5-20 yaş	6
20-40 yaş	3
40-70 yaş	1,6

Buna göre, normal yaşlanma etkilerinin bazılarının azalmış büyüme hormonu salgısına bağlı olma olasılığı yüksektir. Gerçekten de, yaşlı kişilere uygulanan büyüme hormonu tedavisi ile ilgili çok sayıdaki test hormonun üç önemli yaşlanma karşıtı (antiaging) etkisini ortaya çıkartmıştır: (1) Özellikle kaslarda olmak üzere vücutta artmış protein depolanması; (2) azalmış yağ depolanması; ve (3) artmış enerji duygusu.

Arka Hipofiz Bezi ve Hipotalamus ile İlişkisi

Nörohipofiz olarak da isimlendirilen *arka hipofiz bezi*, asıl olarak glia benzeri *pituisit* hücrelerinden oluşmuştur. Pituisitler, hormon salgılamaz, Şekil 75-9'da gösterildiği gibi hipotalamusun *paraventriküler* ve *supraoptik çekirdeklerinden* köken alan sinir yolaklarının çok sayıdaki *terminal sinir lifleri* ve *sinir sonlanmaları* için destek doku olarak görev yaparlar. Bu yolaklar *pitüiter sap (hipofiz sapı)* üzerinden nörohipofize geçerler. Sinir sonlanmaları çok sayıda salgı granülü içeren yuvarlak ayakçıklardır. Bu sonlanmalar kılcal damar yüzeyinde yerleşmiştir ve iki arka hipofiz hormonu; (1) *vazopresin* olarak da isimlendirilen *antidiüretik hormon (ADH)* ve (2) *oksitosin* salgılar.



ŞEKİL 75-9

Arka hipofizin hipotalamus tarafından kontrolü.

Eğer, hipotalamus sağlam bırakılarak, pitüiter sap, hipofiz bezi üzerinden kesilirse, birkaç günlük geçici bir düşüşten sonra arka hipofiz hormonları normal olarak salgılanmaya devam eder. Bu durumda hormonlar arka hipofizdaki sinir sonlanmalarından değil sinir liflerinin hipotalamustaki kesik uçlarından salgılanır. Bunun nedeni, hormonların supraoptik ve paraventriküler çekirdekteki hücre gövdelerinde yapılmaları ve *nörofizin* denilen taşıyıcı proteinlerle birlikte arka hipofizdeki sinir sonlanmalarına taşınmalarıdır. Hormonların hipofize ulaşmaları birkaç gün gerektirir.

ADH asıl olarak *supraoptik çekirdeklerde, oksitosin ise paraventriküler çekirdeklerde yapılır.* Bu çekirdeklerin herbiri ürettiği asıl hormonun altıda biri kadar da ikinci hormonu yapabilir.

Sinir uyarıları lifler boyunca, supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden aşağıya iletildiğinde, zaman geçirmeden sinir sonlanmalarındaki salgı granüllerinden olağan salgı mekanizması olan *ekzositozla* salıverilen hormon emilerek komşu kılcal damarlara geçer. Nörofizin ve hormon birlikte salgılanır, ama birbirleriyle çok gevşek bağlanmış oldukları için hormon neredeyse hemen taşıyıcıdan ayrılır. Nörofizinin sinir sonlanmalarını terk ettikten sonra bilinen bir işlevi yoktur.

ADH ve Oksitosinin Kimyasal Yapısı

Oksitosin ve ADH (vazopresin) herbiri dokuz amino asit içeren polipeptitlerdir. Amino asit dizilimleri aşağıdaki şekildedir:

Vazopresin: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg $GlyNH_2$

Oksitosin: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-$GlyNH_2$

Vazopresindeki fenilalaninin yerini oksitosinde arjininin ve izolösinin yerini lösinin alması dışında bu iki hormonun neredeyse aynı olduğuna dikkat ediniz. Moleküllerin bu benzerliği işlevlerindeki kısmi benzerliği de açıklamaktadır.

ADH'nın Fizyolojik İşlevleri

Çok küçük miktarlarda (2 nanogram kadar az) ADH enjeksiyonu böbreklerden su atılımının azalmasına (antidiürez) neden olabilir. Bu antidiüretik etki Bölüm 28'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Kısaca ADH yokluğunda, toplayıcı tübüller ve kanallar suya neredeyse geçirimsiz olurlar, bu su geriemilimini engeller ve idrarla çok miktarda su kaybedilmesine ve ayrıca idrarın ileri derecede seyrelmesine neden olur. Bunun tersine ADH varlığında, toplayıcı kanallar ve tübüllerin suya geçirgenlikleri çok artar. Bu artış, tübüler sıvı bu kanallardan geçerken suyun çoğunun geriemilmesine, buna bağlı olarak da suyun vücutta tutulmasına ve çok yoğun bir idrar oluşmasına neden olur.

ADH'nın toplayıcı kanalları etkileyerek su geçirgenliğini artırma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. ADH yokluğunda, toplayıcı kanalların tübüler epitel hücrelerinin lümen tarafındandaki zarları suya neredeyse tamamen geçirimsizdir. Ancak hücre zarının hemen içinde su geçirgenliği yüksek gözenekleri içeren ve *akuaporin* denilen çok sayıda özgül vezikül vardır. ADH hücreye etki ederken önce adenil siklazı etkinleştiren zar reseptörleri ile bağlanır ve tübül epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP oluşmasına neden olur. Bu, özgül veziküllerdeki elemanların fosforilasyonu ve veziküllerin apikal zara yerleşmesi ve böylece suya geçirgenliği yüksek olan alanların artışı ile sonuçlanır. Bunların tümü 5–10 dakika içinde gerçekleşir. ADH yokluğunda ise tüm işlemler diğer bir 5–10 dakika içinde tersine döner. Bu işlem, geçici olarak suyun serbestçe tübül epitel hücreleri aracılığı ile tübül sıvısından böbrek interstisyel sıvısına geçmesine izin veren yeni gözenekler sağlar. Su daha sonra, toplayıcı tübüller ve kanallardan Bölüm 28'de böbrekte idrarın yoğunlaştırılması mekanizmalarında açıklandığı gibi ozmoz ile emilir.

ADH Yapımının Düzenlenmesi

Ozmotik Düzenleme. Hipotalamusu besleyen atardamara yoğun bir elektrolit çözeltisi enjekte edilirse, supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerdeki ADH nöronları arka hipofize, hemen dolaşıma yüksek miktarda ADH salıverilmesi için uyarı iletirler. ADH salgısı bu uyarılarla normalin 20 katına kadar artabilir. Tam tersi durumda, bu atardamara seyreltik bir çözelti enjekte edilirse, uyarılar ve buna bağlı olarak ADH salgısı neredeyse tamamen kesilir. Yani, vücut sıvılarındaki ADH dakikalar içinde çok düşükten çok yüksek miktarlara veya tam tersine değişebilir.

Hücre dışı sıvının ozmotik yoğunluğunun ADH salgısını etkileme mekanizması açık değildir. Hipotalamus içinde veya yakınında yerleşmiş *ozmoreseptör* denilen değişikliğe uğramış nöronlar vardır. Hücre dışı sıvı çok yoğun hale geldiğinde ozmoreseptör hücrelerdeki sıvı ozmozla dışarı çekilerek, hücre boyutlarının küçülmesine ve ek ADH salgılanması için uygun hipotalamus sinyallerinin başlamasına neden olur. Tam tersi durumda, hücre dışı sıvı çok seyreltik hale geldiğinde, su ozmozla ters yönde hücreye doğru hareket eder ve ADH salgısı için sinyali azaltır. Bazı araştırıcılar bu ozmoreseptörlerin hipotalamusta (hatta supraventriküler çekirdekte) olduğunu kabul ederken, diğerleri üçüncü ventrikülün anteroventral duvarında yerleşen zengin damarlanması olan *organum vaskulosumda* olduğuna inanmaktadır.

Mekanizma ne olursa olsun, yoğun vücut sıvıları supraoptik çekirdeği uyarırken seyreltik vücut sıvıları baskılar. Vücut sıvılarının toplam ozmotik basıncını kontrol eden bir geribildirim kontrol mekanizması vardır.

ADH'nın böbrek işlevleri ve vücut sıvı ozmolalitesini kontroldeki görevi ile ilgili diğer ayrıntılar Bölüm 28'de verilmiştir.

ADH'nın Vazokonstriktör ve Basınç Artırıcı Etkileri ve Azalmış Kan Hacmi ile Artan ADH Salgısı

Düşük miktarlarda ADH böbreklerde su tutulumuna neden olurken, daha yüksek miktardaki ADH'nın tüm vücutta arteryolleri daraltıcı, dolayısı ile arteryel basıncı artırıcı etkisi vardır. Bu etki nedeniyle ADH'nın diğer ismi *vazopresindir*.

Artmış ADH salgılanmasına neden olan uyaranlardan birisi azalmış kan hacmidir. Bu etki özellikle kan hacmi %15–25 veya daha fazla düştüğünde güçlü bir şekilde gözlenir, salgılanma hızı bazen normalin 50 katı ya da daha fazla artabilir. Bunun nedeni aşağıda açıklanmaktadır.

Atriyumlarda aşırı doluşla uyarılan gerim reseptörleri vardır. Uyarıldıklarında beyne ADH salgısını baskılayan sinyaller gönderirler. Karşıt durumda, dolumun yetersiz olmasına bağlı olarak reseptörler uyarılmadığında tam tersi olur ve ADH salgısı çok artar. Karotis, aort ve pulmoner bölgelerdeki baroreseptörlerin geriminin azalması da ADH salgılanmasını artırır. Kan hacmi-basınç geribildirim mekanizmalarının ayrıntıları için Bölüm 28'e başvurunuz.

Oksitosin Hormonu

Oksitosin Gebe Uterusta Kasılmaya Neden Olur. *Oksitosin* gebe uterusta özellikle gebeliğin sonlarına doğru kasılmaları kuvvetle uyarır. Bu nedenle doğum uzmanlarının çoğu bu hormonun en azından bebeğin doğumundan kısmen sorumlu olduğuna inanmaktadır. Bu, aşağıdaki verilerle de desteklenmektedir: (1) Hipofizektomi yapılan hayvanlarda, oksitosinin doğum sırasındaki olası etkisini işaret edecek şekilde doğum eyleminin süresi uzamıştır. (2) Plazma oksitosin düzeyi doğum sırasında özellikle son aşamada artar. (3) Gebe hayvanlarda serviksin uyarılması hipotalamusa giden ve oksitosin salgısını artıran sinirsel sinyaller oluşturur. Bu etkiler ve doğum işlemine yardım eden olası mekanizmalar Bölüm 82'de daha ayrıntılı tartışılmıştır.

Oksitosin Memelerden Süt Boşalmasına Yardım Eder. Oksitosin, emzirme sırasında da özellikle önemli bir görev yapar ve bu, doğumdaki görevinden daha iyi anlaşılmıştır. Oksitosin emzirme sırasında sütün alveollerden meme kanallarına geçmesini böylece emme sırasında bebeğin sütü alabilmesini sağlar.

Bu mekanizma şu şekilde işler: meme başındaki emmenin oluşturduğu uyarı, duysal sinirlerle hipotalamustaki paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerdeki oksitosin nöronlarına sinyal iletilmesine ve arka hipofizden oksitosin salıverilmesine neden olur. Oksitosin kanla memelere taşınır ve meme bezlerinin alveollerinin etrafında bulunan ve onları kafes gibi çevreleyen *miyoepitelyal hücrelerin* kasılmasına neden olur. Emmenin başlamasından sonra, bir dakikadan kısa bir zaman içerisinde süt akmaya başlar. Bu mekanizmaya *süt boşalması* veya *süt serbestleşmesi* denir. Bu konu, Bölüm 82'de emzirmenin fizyolojisi ile ilgili olarak daha ayrıntılı tartışılmaktadır

Kaynaklar

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Besser GM, Thorner MO: Comprehensive Clinical Endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science Limited, 2002.

Burbach JP, Luckman SM, Murphy D, Gainer H: Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system. Physiol Rev 81:1197, 2001.

Butler AA, Le Roith D: Control of growth by the somatropic axis: growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles. Annu Rev Physiol 63:141, 2001.

Cummings DE, Merriam GR: Growth hormone therapy in adults. Annu Rev Med 54:513, 2003.

Dattani M, Preece M: Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet 363:1977, 2004.

Dunn AJ, Swiergiel AH, Palamarchouk V: Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor–norepinephrine interactions during stress. Ann N Y Acad Sci 1018:25, 2004.

Edmondson SR,Thumiger SP,Werther GA,Wraight CJ: Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. Endocr Rev 24:737, 2003.

Eugster EA, Pescovitz OH: Gigantism. J Clin Endocrinol Metab 84:4379, 1999.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: struc-ture, function and regulation. Physiol. Rev81: 629, 2001

Goldspink G: Age-related muscle loss and progressive dysfunction in mechanosensitive growth factor signaling. Ann N Y Acad Sci 1019:294, 2004.

Isley WL: Growth hormone therapy for adults:not ready for prime time? Ann Intern Med 137:190, 2002.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

Lohmeier TE: Neurohypophysial hormones. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285:R715, 2003.

Longo VD, Finch CE: Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? Science 299:1342, 2003.

Moenter SM, Defazio RA, Straume M, Nunemaker CS: Steroid regulation of GnRH neurons. Ann N Y Acad Sci 1007:143, 2003.

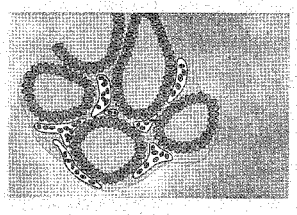
Murray RD: Adult growth hormone replacement: current understanding. Curr Opin Pharmacol 3:642, 2003.

Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Paisley AN, Trainer PJ: Medical treatment in acromegaly. Curr Opin Pharmacol 3:672, 2003.

Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals. Physiol Behav 77:731, 2002.

Tiroidin Metabolik Hormonları



Larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki tarafta yer alan ve erişkinde 15-20 gram ağırlığında olan tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezi, genellikle T_4 ve T_3 olarak adlandırılan *tiroksin* ve *triiyodotironin* hormonlarını salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynarlar. Tiroid salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolizma hızının normalin yüzde 40-50'si kadar düşmesine ve tiroid salgısının aşırı fazlalığı bazal metabolizma hızının normalin yüzde 60-100'ü kadar artmasına yol açar. Tiroid salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan *tiroid uyarıcı hormon (TSH)* tarafından kontrol edilir.

Tiroid bezi aynı zamanda, kalsiyum metabolizmasında önemli bir hormon olan ve Bölüm 79'da ayrıntılı olarak ele alınan kalsitonini salgılar.

Bu bölümün amacı tiroid hormonlarının yapımını ve salgılanmasını, metabolik işlevlerini ve salgılanmasının düzenlenmesini tartışmaktır.

Tiroid Hormonlarının Yapımı ve Salgılanması

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık yüzde 93'ü *tiroksin* ve yüzde 7'si *triiyodotironin*'dir. Fakat tiroksinin hemen hemen tamamı sonunda dokularda triiyodotironine dönüştürülür. Bu yüzden işlevsel olarak ikisi de önemlidir. Bu iki hormonun işlevleri nitelik olarak aynıdır, ancak etkinin hızı ve şiddeti yönünden farklılık gösterir. Triiyodotironin, tiroksinin yaklaşık dört katı güçtedir, fakat kanda tiroksinden çok daha az miktarlarda bulunur ve kanda kalış süresi çok daha kısadır.

Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi. Tiroid bezi Şekil 76-1'de gösterildiği gibi, *kolloid* denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıdaki kapalı *follikülden* (100-300 mikron çapında) oluşur, bunlar follikül içine salgı yapan *kübik epitel hücrelerle* çevrilidir. Kolloidin ana bileşeni, molekülü içinde tiroid hormonlarını kapsayan bir büyük glikoprotein olan *tiroglobulindir*. Salgı folliküle girdikten sonra, vücutta işlev görebilmesi için, önce follikül epitelinden geriye kana alınması gerekir. Tiroid bezinin kan akımı, dakikada bez ağırlığının yaklaşık beş katı kadardır ve olasılıkla adrenal korteks hariç tutulmak üzere, vücudun herhangi bir alanındakinden daha zengin bir kan desteğidir.

Tiroksin Yapımı İçin İyot Gereklidir

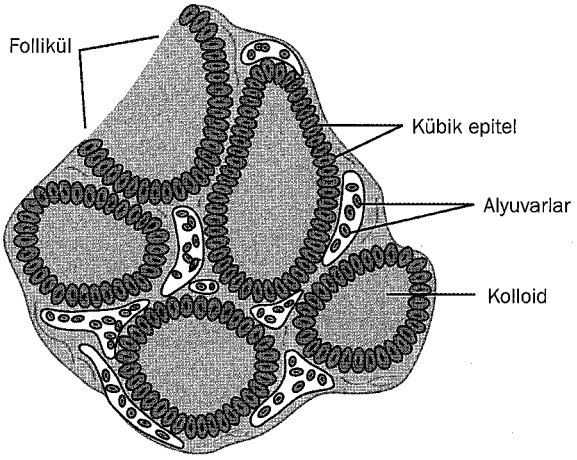
Tiroksinin normal oluşumu için iyodürler şeklinde her yıl yaklaşık 50 miligram veya yaklaşık *1 mg/hafta* iyot alınması gerekir. İyot yetersizliğini önlemek için basit sofra tuzu, yaklaşık olarak 100.000'de bir oranında sodyum iyodür katılarak iyotlanır.

Alınan İyodürlerin Akıbeti. Ağız yoluyla alınan iyodürler sindirim kanalından klorürle aynı şekilde kana emilir. Normalde, iyodürlerin çoğu böbreklerden hızla

atılır, ancak yaklaşık beşte biri seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından dolaşım kanından alınıp, tiroid hormonlarının yapımında kullanılır.

İyodür Pompası (İyodür Tutulması)

Tiroid hormonlarının yapımındaki ilk aşama Şekil 76-2'de gösterildiği gibi, iyodürlerin kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal zarının iyodürü aktif olarak hücreiçine pompalamak gibi özel bir yeteneği vardır. Bu olay *iyodür tutulması* olarak adlandırılır. Normal bezde iyodür pompası, iyodürü kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman, bu oran 250 kata kadar yükselebilir. İyodür tutulmasının hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi TSH düzeyidir. TSH, tiroid hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken, hipofizektomi önemli ölçüde azaltır.



ŞEKİL 76-1

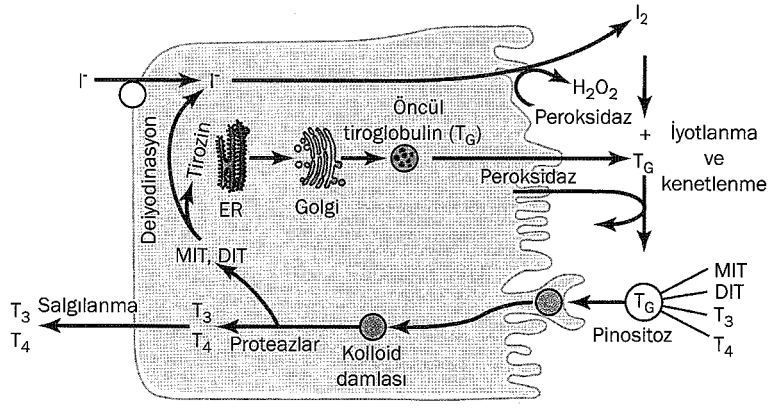
Tiroid bezinin mikroskobik görünüşü, triglobulinin folliküllere salgılandığını gösteriyor.

Tiroglobulin ve Tiroksin ile Triiyodotironin Oluşumunun Kimyası

Tiroid Hücrelerinde Tiroglobulin Oluşumu ve Salgılanması. Tiroid hücreleri Şekil 76-2'de gösterildiği gibi, protein salgılayan tipik glandüler hücrelerdir. Endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı, *tiroglobulin* denilen, 335.000 molekül ağırlığında, büyük bir glikoprotein molekülünü sentezleyip follikül içine salgılar.

Her tiroglobulin molekülü yaklaşık 70 tirozin amino asidi içerir ve bunlar tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddelerdir. Bu yüzden tiroid hormonları tiroglobulin molekülünün içinde oluşur. Yani tirozin amino asitlerinden oluşan tiroksin ve triiyodotironin hormonları, yapımları sırasında ve hatta daha sonra folliküler kolloidde depolanmış haldeyken tiroglobulin molekülünün parçası olarak kalırlar.

İyodür İyonunun Oksidasyonu. Tiroid hormonlarının oluşumunda gerekli ilk adım, daha sonra doğrudan tirozin amino asidiyle birleşebilecek iyodür iyonlarının ya yeni oluşan iyot (I^0) ya da I_3^- şeklinde *okside iyoda dönüşümüdür.* Bu oksidasyon, *hidrojen peroksitle* birlikte, iyodürleri okside edebilen güçlü bir sistem oluşturan *peroksidaz* enzimiyle sağlanır. Peroksidaz ya hücrenin apikal zarında ya da ona bağlı olarak bulunur ve oksitlenmiş iyodun, hücrede tam olarak, tiroglobulin molekülünün Golgi apareyinden çıkıp, zardan geçerek depolanmış kolloide girdiği noktada bulunmasını sağlar. Peroksidaz sistemi bloke edilirse veya hücrede kalıtsal yokluğu söz konusu ise, tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer.



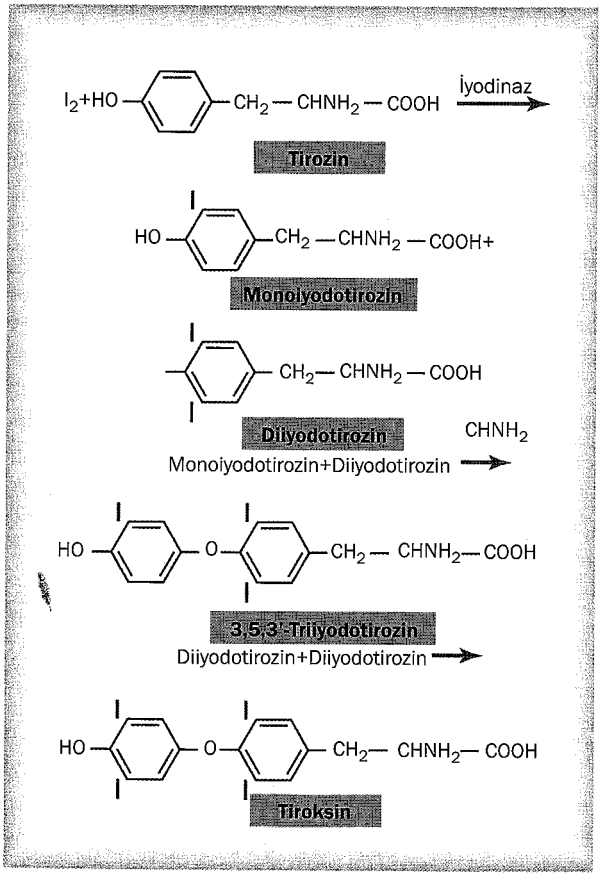
ŞEKİL 76-2

Tiroid bezinde iyodun taşınmasını, tiroksin ve triiyodotironinin oluşumunu ve kana serbestlenmesini sağlayan hücresel mekanizmalar.

Tirozinin İyotlanması ve Tiroid Hormonlarının Yapımı-Tiroglobulinin "Organikleşmesi". İyodürün tiroglobulin molekülüyle bağlanması, tiroglolobulinin *organikleşmesi* olarak isimlendirilir. Okside iyot, moleküler şekilde bile, doğrudan fakat yavaş olarak tirozin amino asidine bağlanır. Tiroid hücrelerinde okside iyot, işlemin saniyeler ya da dakikalar içinde gerçekleşmesini sağlayan *iyodinaz* enzimi (Şekil 76-2) ile bağlantılıdır. Bu yüzden tiroglobulin molekülü hemen hemen Golgi aygıtından serbestleşir serbestleşmez ya da apikal hücre zarından folliküle salgılanırken, iyot, tiroglobulin molekülü içindeki tirozin amino asitlerinin yaklaşık altıda birine bağlanmış olur.

Şekil 76-3, tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamalarını ve sonunda iki önemli tiroid hormonu olan tiroksin ve triiyodotironinin yapımını göstermektedir. Tirozin önce *monoiyodotirozine*, daha sonra *diiyodotirozine* iyotlanır. Bundan sonraki birkaç dakika, saat ve hatta günler içinde giderek artan miktarda iyodotirozin molekülleri birbiriyle *eşleşir*.

Eşleşme reaksiyonlarının ana hormon ürünü tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalan *tiroksindir*.



ŞEKİL 76-3

Tiroksin ve triiyodotironin yapımının kimyası.

Ayrıca bir molekül monoiyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin birbirine bağlanır ve *triiyodotironini* oluşturur, bu da depolanmış hormonun yaklaşık onbeşte biri kadardır.

Tiroglobulinin Depolanması. Tiroid bezi endokrin bezler içinde büyük miktarlarda hormon depolama yeteneği açısından eşsizdir. Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra her bir tiroglobulin molekülünde 30 tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü bulunur. Bu şekilde tiroid hormonları, follikülde, vücudun normal tiroid hormonu ihtiyacını 2-3 ay için karşılamaya yetecek düzeyde depo edilir. Bu yüzden tiroid hormon sentezi durduğu zaman, yetersizlik belirtileri bir kaç ay gözlenmez.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Tiroid Bezinden Serbestlenmesi

Tiroglobulinin kendisi dolaşım kanına ölçülebilir miktarlarda serbestlenmez, onun yerine tiroksin ve triiyodotironin önce tiroglobulin molekülünden ayrılarak serbest hale gelir, daha sonra kana serbestlenir. Bu olay şu şekilde gerçekleşir: Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar uzatır. Bunlar tiroid hücresinin apeksinden içeri giren *pinositik vezikülleri* oluşturur. Daha sonra hücre sitoplazmasındaki *lizozomlar* bu veziküllerle birleşerek kolloidle karışmış şekilde lizozom sindirim enzimlerini kapsayan, sindirim veziküllerini oluştururlar. Bu enzimlerden *proteazlar* tiroglobulin molekülünü sindirir ve tiroksinle triiyodotironini serbestleştirir. Bunlar daha sonra difüzyonla tiroid hücresinin tabanından onu çevreleyen kapillerlere geçer. Böylece tiroid hormonları kana serbestlenmiş olur.

Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinin yaklaşık dörtte üçü hiçbir zaman tiroid hormonu haline gelmez, monoiyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde kalır. Tiroglobulin molekülünün, tiroksin ve triiyodotironini serbestleştirmek üzere sindirimi sırasında, bu iyotlanmış tirozinler de tiroglobulin molekülünden ayrılır. Ancak, bunlar kana salgılanmazlar. Onun yerine bir *deiyodinaz enzimiyle* iyotları ayrılır ve hemen hemen hepsinin, ilave tiroid hormonu oluşturmak üzere bezin içinde yeniden kullanılması sağlanır. Deiyodinaz enziminin doğuştan yokluğunda yeniden kullanım işleminin gerçekleşememesi nedeniyle birçok kişide iyot yetersizliği gelişir.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Günlük Salgılanma Hızı. Tiroid bezinden serbestlenen tiroid hormonlarının normalde yaklaşık yüzde 93'ü tiroksin, yüzde 7'si triiyodotironindir. Fakat birkaç gün sonra, tiroksinin çoğu ilave triiyodotironin oluşturmak üzere yavaşça deiyodine olur. Bu yüzden sonuçta dokuya ulaşan ve dokular tarafından kullanılan temel hormon, günde toplam olarak 35 mikrogram dolaylarında olmak üzere triiyodotironindir.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Dokulara Taşınması

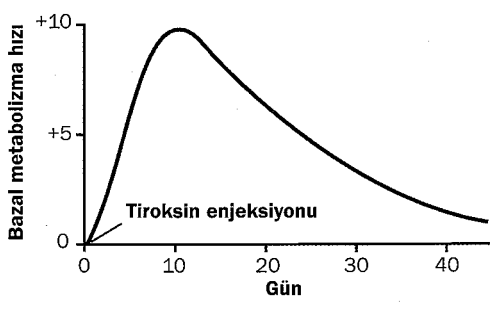
Tiroksin ve Triiyodotironin Plazma Proteinlerine Bağlanır. Kana girince tiroksin ve triiyodotironinin yüzde 99'u karaciğerde yapılan çeşitli plazma proteinleriyle hızla birleşir. Temel olarak *tiroksin-bağlayıcı globulin* ile, çok daha az olarak da *tiroksin-bağlayıcı prealbümin* ve *albüminle* bağlanırlar.

Tiroksin ve Triiyodotironin Doku Hücrelerine Yavaş Şekilde Serbestlenirler. Plazmadaki bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına ilgisi (afinitesi) fazla olduğundan, bu hormonlar özellikle tiroksin, doku hücrelerine yavaş bir şekilde serbestlenir. Kandaki tiroksinin yarısı yaklaşık 6 günde bir hücrelere serbestlenirken, triiyodotironinin yarısı ilgisinin daha düşük olması nedeniyle yaklaşık bir gün içinde hücrelere serbestlenir.

Doku hücrelerine girince bu hormonların her ikisi de, yine tiroksin triiyodotironinden daha kuvvetli olmak üzere, hücreiçi proteinlerine bağlanır. Böylece, tiroid hormonları yeniden, fakat bu kez hedef hücrelerde depolanır ve günler veya haftalar içinde yavaş yavaş kullanılır.

Tiroid Hormonlarının Etkileri Yavaş Başlar Uzun Sürer. İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonundan sonra, 2-3 güne kadar metabolizma hızında hemen hemen hiç bir değişiklik gözlenmez ve bu tiroksin aktivitesi başlamadan önce *uzun bir latent* döneminin varlığını gösterir. Aktivite bir kere başladıktan sonra Şekil 76-4'de görüldüğü gibi giderek artar ve 10-12 gün içinde en yüksek değere ulaşır. Bundan sonra, yaklaşık 15 günlük bir yarı ömürle azalır. Tiroksin aktivitesinin bir kısmı ise 6 haftadan 2 aya kadar devam eder.

Triiyodotironinin etkileri tiroksininkilerden yaklaşık dört kat hızlı oluşur. Latent dönemi 6-12 saat kadardır ve en yüksek hücresel aktivite 2-3 gün içinde oluşur.



ŞEKİL 76-4

Tek yüksek bir doz tiroksin verilmesinin bazal metabolizma hızı üzerindeki yaklaşık uzun süreli etkisi.

Bu hormonların uzun etkili olmalarının ve etkilerinde bir gecikme dönemi olmasının nedeni olasılıkla bu hormonların plazma ve doku hücrelerinde proteinlerle bağlanması ve daha sonra yavaş serbestlenmeleridir. Bununla birlikte, ilerideki tartışmalarda, gecikme döneminin bir kısmının da, bu hormonların hücrelerdeki etkilerini oluşturma şeklinden kaynaklanabildiğini göreceğiz.

Tiroid Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri

Tiroid Hormonları Çok Sayıda Genin Transkripsiyonunu Artırır

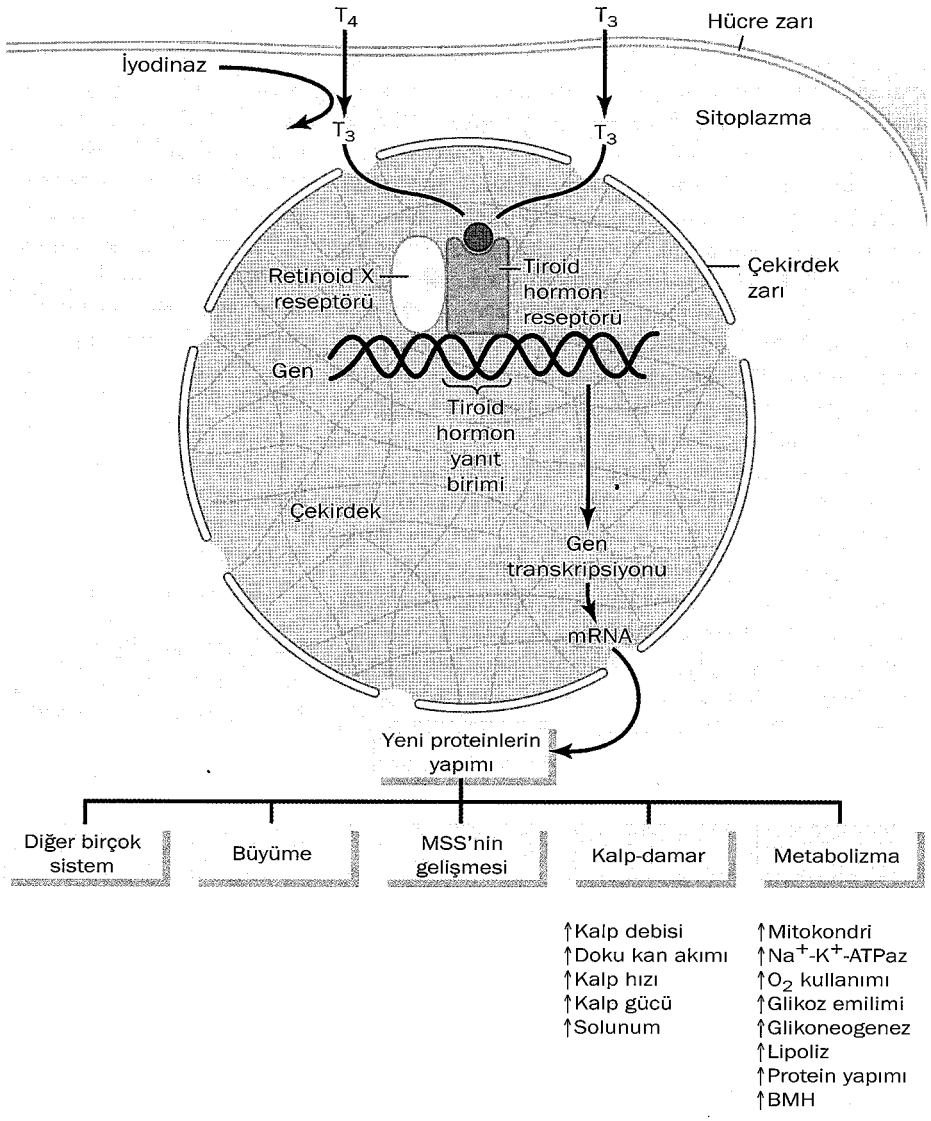
Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlamaktır (Şekil 76-5). Bu yüzden, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artış olur. Bütün bunların net etkisi, vücudun her tarafında işlevsel aktivitedeki genel artıştır.

Tiroidden Salgılanan Tiroksinin Büyük Kısmı Triiyodotironine Dönüşür. Genlere etki ederek genetik transkripsiyonunu artırmadan önce hemen hemen tiroksinlerin hepsinden, triiyodotironin oluşturmak üzere bir iyodür iyonu uzaklaştırılır. Hücreiçi tiroid hormon reseptörlerinin, triiyodotironine ilgisi oldukça fazladır. Sonuçta reseptörlere bağlanan tiroid hormon moleküllerinin yüzde 90'ından fazlası triiyodotironindir.

Tiroid Hormonları Çekirdek Reseptörlerini Aktive Eder. Tiroid hormon reseptörleri ya DNA ipliklerine bitişik veya hemen onlara yakın olarak bulunur ve genellikle, DNA'daki özgül *tiroid hormon* cevap elemanlarında *retinoid X reseptörü (RXR)* ile bir heterodimer (benzemez ikili) oluşturur. Tiroid hormonuyla bağlanınca reseptörler aktif hale gelir ve transkripsiyon (okuma) işlemini başlatır. Sonra çok sayıda farklı tiplerde haberci RNA oluşur. Bunu izleyen birkaç dakika ile saatler içinde, yüzlerce yeni hücre içi protein oluşturmak üzere sitoplazmik ribozomlarda RNA translasyonu gerçekleşir. Ancak bütün proteinler benzer oranlarda artmaz; bir kısmı sadece hafifçe, diğerleri en azından altı kat kadar artar. Tiroid hormonlarının etkilerinin hepsi değilse bile çoğunun bu yeni proteinlerin enzimatik ve diğer işlevlerine bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Tiroid Hormonları Hücresel Metabolik Aktiviteyi Artırır

Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda



ŞEKİL 76-5

Hedef hücrenin tiroid hormonu ile aktivasyonu. Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) hücre zarından kolayca difüzyonla geçer. T_4'ün çoğu, T_3 oluşturmak üzere deiyodine edilir. T_3 hormonu, genin tiroid hormon yanıt biriminde retinoid X reseptörüyle heterodimer şeklinde bağlı olan tiroid hormon reseptörüyle etkileşir. T_3'ün reseptörüyle etkileşmesi, protein yapımını sağlayan genlerin transkripsiyonunda (okunmasında) artış veya azalmaya neden olarak hücrede tiroid hormon yanıtını oluşturur. Tiroid hormonunun etkisi, birçok farklı sistemin hücrelerinde görülmektedir. mRNA, haberci ribonükleik asit.

hormon salgılandığı zaman, bazal metabolizma hızı normalin yüzde 60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentez hızındaki artışla eşzamanlı olarak protein katabolizma hızında da artış gözlenir. Genç kişilerde büyüme hızı büyük oranda artma gösterir. Zihinsel işlevler hızlandırılır ve diğer endokrin bezlerin çoğunun aktivitesi artırılır.

Tiroid Hormonları Mitokondrilerin Sayısını ve Aktivitesini Artırır. Tiroksin veya triiyodotironin bir hayvana verildiği zaman, vücut hücrelerinin çoğunda mitokondrilerin sayısı kadar büyüklüğü de artar. Hatta hayvanın metabolizma hızındaki artışla hemen hemen doğrudan orantılı olarak, mitokondrilerin toplam yüzey alanı artar. Bu yüzden tiroksinin ana işlevlerinden birinin, hücresel işlevlere enerji sağlamak için adenozin trifosfat (ATP) oluşum hızını artıran mitokondri sayı ve aktivitesini artırmak olduğu söylenebilir. Ancak mitokondrilerin sayı ve aktivitesindeki artış, hücrelerin aktivitesindeki artışın nedeni olabileceği gibi sonucu da olabilir.

Tiroid Hormonları Hücre Zarından İyonların Aktif Transportunu Artırır. Tiroid hormonlarına cevap olarak artan enzimlerden biri Na^+-K^+-ATPaz'dır. Bu enzim, bazı dokularda sodyum potasyumun her ikisinin de hücre zarından taşınmasını artırır. Bu olay enerji kullandığından ve vücutta ısı üretimini artırdığından, tiroid hormonunun vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisinin de bu olabileceği düşünülmektedir. Gerçekten de, tiroid hormonu ile hücrelerin birçoğu sodyum iyonuna karşı geçirgen hale gelir, bu da sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır.

Tiroid Hormonunun Büyümeye Etkisi

Tiroid hormonunun büyümeye hem genel hem de özel etkileri vardır. Örneğin, tiroid hormonunun, kurbağa larvalarının kurbağaya metamorfozu için gerekli olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir.

İnsanda tiroid hormonunun büyümeye etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroid olanlarda büyüme hızı büyük oranda geri kalır. Hipertiroid olanlarda ise çocuğun daha erken yaşlarda oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken yaşta kapandığından, büyüme süresi ve erişkinin sonunda ulaşacağı boy aslında kısalmıştır.

Tiroid hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlamaktır. Eğer fetüs yeterli miktarda tiroid hormonu salgılamazsa, hem doğumdan önce hem de sonra beynin büyüme ve gelişmesi büyük oranda geri kalır ve beyin normalden küçük olur. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde özel tiroid tedavisi yapılmazsa tiroid bezi olmayan çocuk, hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalır. Bu konu, bu bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Tiroid Hormonunun Özgül Vücut Mekanizmalarına Etkileri

Karbonhidrat Metabolizmasının Uyarılması. Tiroid hormonu, karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bunlar, glikozun hücreler tarafından tutulmasında artma, glikolizde artma, glikoneojenezde artma, sindirim sisteminden emilim hızında artma, hatta karbonhidrat metabolizmasında ikincil etkiler oluşturan insülin salgılanmasında artmadır. Bütün bu etkiler olasılıkla, tiroid hormonu tarafından hücresel metabolik enzimlerin hepsinde oluşturulan artışın sonucudur.

Yağ Metabolizmasının Uyarılması. Aslında yağ metabolizması, tiroid hormonunun etkisiyle hemen hemen her yönüyle artar. Özellikle lipitlerin hızla yağ dokusundan mobilize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının herhangi bir doku elemanından çok daha fazla oranda azalmasına yol açar. Bu durum, plazma serbest yağ asidi düzeyini de artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır.

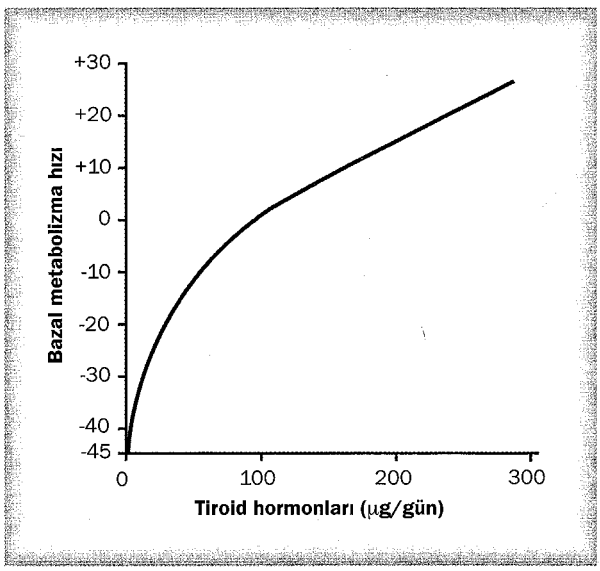
Plazma ve Karaciğer Yağlarına Etkisi. Tiroid hormonunun *artışı*, serbest yağ asitlerini *artırmasına* rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin miktarını *azaltır*. Bunun aksine, tiroid salgısının azalması, kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve hemen hemen daima karaciğerde aşırı yağ depolanmasına da yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki büyük artış, Bölüm 68'de tartışıldığı gibi genellikle ileri derecede aterosklerozla birliktedir.

Tiroid hormonunun plazma kolesterol düzeyini azaltma mekanizmalarından birisi, safrayla kolesterolün salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve sonunda feçesle kaybına yol açmasıdır. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerini artırması, bunun düşük dansiteli lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından bu lipoproteinlerdeki kolesterolün salgılanmasıdır.

Vitamin Gereksiniminin Artması. Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını artırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksinimini de artırır. Bu yüzden tiroid hormonu aşırı salgılandığında, aynı zamanda fazla miktarda vitamin alınmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir.

Bazal Metabolik Hızın Artması. Tiroid hormonu vücudun hemen hemen bütün hücrelerinde metabolizmayı artırdığından, aşırı miktarlardaki hormon, bazal metabolizma hızını bazen normalin yüzde 60-100'ü kadar artırır. Diğer taraftan, hiç tiroid hormonu üretilmediği zaman, bazal metabolizma hızı, hemen hemen normalin yarısına kadar düşer. Şekil 76-6, tiroid hormonunun günlük alımı ile bazal metabolizma hızı arasındaki yaklaşık ilişkiyi göstermektedir. Bazal metabolizma hızının çok yüksek olması için aşırı miktarda hormona gereksinim vardır.

Vücut Ağırlığında Azalma. Tiroid hormon düzeyinin çok artması hemen daima vücut ağırlığını azaltır, hormon



ŞEKİL 76-6

Tiroid hormonunun (T_4 ve T_3) günlük salgılanma hızı ile bazal metabolizma hızı arasındaki yaklaşık ilişki.

düzeyinin çok azalması ise neredeyse daima vücut ağırlığını artırır. Bu etkiler her zaman oluşmaz; çünkü tiroid hormonu iştahı artırır ve bu da metabolizma hızındaki değişiklikleri fazlasıyla karşılar.

Tiroid Hormonlarının Kalp-Damar Sistemine Etkisi

Kan Akımı ve Kalp Debisinde Artma. Dokularda metabolizmanın artışı oksijenin normalden daha hızlı kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin normalden daha fazla miktarda serbestlenmesine yol açar. Bu etkiler çoğu vücut dokusunda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Vücuttan ısı kaybı gereksiniminin artması nedeniyle, özellikle deri kan akımının hızı artar. Kan akımındaki artışın bir sonucu olarak kalp debisi de artar, aşırı tiroid hormonun varlığında bazen normalin yüzde 60 ya da daha fazlasına çıkar. Şiddetli hipotiroidizmde ise debi, normalin yüzde 50'sine kadar düşer.

Kalp Hızında Artma. Tiroid hormonunun etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Bu yüzden tiroid hormonunun olasılıkla kalbin uyarılabilirliğine doğrudan bir etkisi vardır ve bu da kalp hızını artırmaktadır. Bu etkinin özel bir önemi vardır. Çünkü kalp hızı, klinisyenlerin bir hastada tiroid hormonunun aşırı veya yetersiz olup olmadığını saptamak için kullandıkları duyarlı fiziksel bulgulardan birisidir.

Kalbin Atım Gücünde Artma. Tiroid hormon yapımında artış nedeniyle enzimatik aktivitenin artması, tiroid hormon miktarı hafifçe yüksek olduğu zaman bile kalp gücünü belirgin şekilde artırır. Bu, hafif ateş ve egzersiz sırasında görülen kalbin atım gücündeki artışla benzerlik gösterir. Bununla birlikte, tiroid hormonu belirgin olarak arttığında, uzun süreli aşırı protein katabolizması nedeniyle kalp kasının gücü azalır. Gerçekten de bazı ağır tirotoksikozlu hastalar, kalp debisinin yükselmesi sonucu kalp yükünün artmasına ve miyokard yetersizliğine bağlı olarak gelişen kalp yetmezliği nedeniyle ölürler.

Normal Arteryel Basınç. Tiroid hormonu verildikten sonra *ortalama* arteryel basınç genellikle değişmez. Bununla birlikte, hipertiroidizmde kalp atımları arasında dokulardan geçen kan akımının artması nedeniyle sistolik basıncın 10-15 mm Hg kadar artması ve diyastolik basıncın benzer bir miktarda düşmesiyle, nabız basıncı sıklıkla artar.

Solunumda Artma. Metabolizma hızının artması oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını artıran bütün mekanizmaları uyarır.

Mide-Barsak Hareketlerinde Artma. Daha önce tartışıldığı gibi, iştah ve besin alımındaki artışa ek olarak, tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını hem de mide-barsak kanalının hareketlerini artırır. Hipertiroidizmde sıklıkla ishal gözlenir. Tiroid hormon eksikliği kabızlığa yol açabilir.

Merkezi Sinir Sisteminde Uyarıcı Etkiler. Genel olarak tiroid hormonu beynin gelişim hızını artırır. Ancak sıklıkla da beyin işlevlerinin ayrışmasına neden olur, diğer taraftan tiroid hormon eksikliği bu işlevi azaltır. Hipertiroidili kişilerde aşırı sinirlilik, kaygı, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikonörotik eğilim gelişebilir.

Kasların İşlevine Etkisi. Tiroid hormonunda hafif artış genellikle kasların cevabını güçlendirir. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğu zaman, aşırı protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir. Diğer taraftan, tiroid hormonunun eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve kaslar kasıldıktan sonra yavaş gevşer.

Kas Tremoru. Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. Bu Parkinson hastalığındaki gibi veya titremedeki gibi kaba bir tremor değildir, çünkü saniyede 10-15 kez kadar hızlı bir frekansla oluşur. Tremor, uzatılan parmakların üzerine bir kağıt koyup, kağıdın titreşim derecesi izlenerek kolayca görülebilir. Bu tremorun, kas tonusunu kontrol eden omurilik alanlarındaki nöron sinapslarında işlevselliğin artmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Tremor, merkezi sinir sistemi üzerinde tiroid hormonunun etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir.

Uykuya Etkisi. Tiroid hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle hipertiroidili kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler. Diğer taraftan aşırı derecedeki uyku basması hissi (somnolans) bazen günde 12-14 saat kadar süren uykuyla birlikte hipotiroidizmin bir özelliğidir.

Diğer Endokrin Bezlere Etkisi. Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırır, ancak aynı zamanda da dokuların hormonlara gereksinimini artırır. Örneğin, tiroksin salgısının artması vücudun her yerinde glikoz metabolizmasını hızlandırır ve bu yüzden pankreastan da uygun şekilde insülin salgısının artmasını gerektirir. Tiroid hormonu kemik yapımıyla ilgili birçok metabolik aktiviteyi de artırır ve bu nedenle paratiroid hormon gereksinimini de artar. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır. Bu, ön hipofizden geribildirim mekanizmasıyla adrenokortikotropik hormon yapımında artışa ve sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artmasına yol açar.

Tiroid Hormonunun Cinsel İşlevlere Etkisi. Normal cinsel işlev için tiroid salgısının yaklaşık olarak normal dü-

zeyde olması gerekir. Erkeklerde tiroid hormon eksikliğinin libido kaybına yol açması olasıdır, diğer taraftan hormonun çok fazlalığı iktidarsızlığa yol açar.

Kadınlarda tiroid hormon eksikliği sıklıkla *menoraji* ve *polimenoreye* neden olur; bunlar sırasıyla aşırı ve sık menstruel kanamayı ifade eder. Ancak bazı kadınlarda tiroid yetmezliğinin düzensiz adet görmeye ve hatta bazen *amenoreye* yol açabilmesi şaşırtıcıdır.

Hipotiroidili bir kadında erkekte olduğu gibi libidonun çok azalmış olması da olasıdır. Hipertiroidili kadında kanamanın çok azalması anlamındaki *oligomenoreye* sık rastlanması ve bazen amenoreyle sonuçlanması durumu daha da karışık hale getirir.

Tiroid hormonunun gonadlara etkisi özel bir işleve odaklanamaz. Bu etki olasılıkla gonadlar üzerindeki doğrudan metabolik etkileri ve cinsel işlevleri kontrol eden ön hipofiz hormonları aracılığıyla ortaya çıkan uyarıcı ve baskılayıcı geribildirim etkilerinin ortaklaşa çalışmasının sonucudur.

Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi

Vücutta, metabolik aktiviteyi normal düzeylerde sürdürmek için tiroid hormonunun her zaman uygun miktarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için hipotalamus ve ön hipofiz bezi yoluyla işleyen özel geribildirim mekanizmaları tiroid salgı hızını kontrol eder. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi açıklanabilir.

TSH (Ön Hipofiz Bezinden) Tiroid Salgısını Artırır. *Tirotropin* olarak da bilinen ve yaklaşık 28.000 molekül ağırlığında bir glikoprotein olan TSH, bir ön hipofiz hormonudur. Bölüm 74'de de tartışılan bu hormon, tiroid bezinden tiroksin ve triiyodotironinin salgısını artırır. Tiroid bezindeki özgül etkileri aşağıdaki gibidir:

1. Folliküllerde daha önce depo edilmiş olan *tiroglobulinin proteolizinin artması* sonucu tiroid hormonlarının dolaşım kanına serbestlenmesi ve folliküler maddenin azalması,
2. Glandüler hücrelerde "iyodür tutulma" hızını artıran *iyodür pompa aktivitesinin artması*, bazen hücreiçi iyodür konsantrasyonunun hücredışına oranının normalin sekiz katına kadar çıkması,
3. Tiroid hormonlarını oluşturmak üzere *tirozinin iyotlanmasının artması*,
4. *Tiroid hücrelerinin büyüklüğünün ve salgı aktivitelerinin artması,*
5. *Tiroid hücreleri sayısının artmasına* ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroid epitelinin follikül içine çok sayıda katlantı oluşturması.

Özet olarak, TSH tiroid glandüler hücrelerinin bilinen tüm salgılama aktivitelerini artırır.

TSH verildikten sonra oluşan en önemli ilk etki, 30 dakika içinde kana tiroksin ve triiyodotironin serbestlenmesine yol açan tiroglobulin proteolizinin başlamasıdır. Diğer etkilerin tam olarak gelişmesi için saatler, hatta günler veya haftalar gerekir.

TSH'nın Uyarıcı Etkisine Siklik Adenozin Monofosfat Aracılık Eder. TSH'nın tiroid hücreleri üzerindeki çok sayıda ve değişik etkilerini açıklamak geçmişte güçtü. Ancak şimdi bu etkilerin hepsi değilse bile çoğunun hücrenin "ikinci haberci" *siklik adenozin monofosfat (cAMP)* sisteminin aktivasyonu sonucu olduğu kesindir.

Bu aktivasyonda ilk olay, TSH'nın tiroid hücrelerinin bazal zar yüzeyindeki özgül TSH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu olay, membranda *adenil siklazı* aktive eder, o da hücrede cAMP oluşumunu artırır. Sonunda cAMP bir *ikinci haberci* olarak davranarak hücrenin her tarafında çok sayıda fosforilasyona yol açan protein kinazı aktive eder. Sonuç, hem tiroid hormon salgısında ani bir artış, hem de uzun sürede tiroidin kendi glandüler dokusunun gelişmesidir.

Tiroid hücre aktivitesinin kontrolündeki bu yol, Bölüm 74'de tartışıldığı gibi vücudun diğer birçok hedef dokusunda cAMP'nin "ikinci haberci" işlevlerinin benzeridir.

TSH'nın Ön Hipofizden Salgılanması Hipotalamusun Tirotropin-Serbestleştirici Hormonu Tarafından Düzenlenir

TSH'nın ön hipofizden salgılanması bir hipotalamus hormonu olan *tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH)* tarafından kontrol edilir. TRH, hipotalamusun medyan eminensindeki sinir uçlarından salgılanır ve sonra buradan Bölüm 74'de açıklandığı gibi, hipotalamus-hipofiz portal sistemiyle ön hipofize taşınır.

TRH saf olarak elde edilmiştir. *Tripeptit amid-piroglutamil-histidil-prolin-amid-* yapısında basit bir maddedir. TRH, ön hipofiz bez hücrelerini doğrudan etkileyerek TSH salgısını artırır. Hipotalamustan ön hipofize giden portal sistem tıkandığı zaman ön hipofizden TSH salgı hızı büyük oranda azalır, fakat sıfıra kadar düşmez.

TRH'nın, ön hipofizin TSH salgılayan hücrelerinde TSH oluşturmasının moleküler mekanizmasında ilk adım, hücrelerin zarındaki TRH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu, *fosfolipaz ikinci haberci sistemini aktive ederek* büyük miktarda fosfolipaz C oluşumuna yol açar. Bunu kalsiyum iyonları ve diaçil gliserol dahil birçok ikinci haberci ürünün oluşumu izler ve sonunda TSH'nın serbestlenmesi sağlanır.

Soğuk ve Diğer Sinirsel Uyarıların TRH ve TSH Salgısı Üzerine Etkisi. Hipotalamustan TRH salgısını ve buna bağlı olarak ön hipofizden TSH salgı hızını artırdığı en iyi bilinen uyarılardan biri, hayvanın soğukla karşılaşmasıdır.

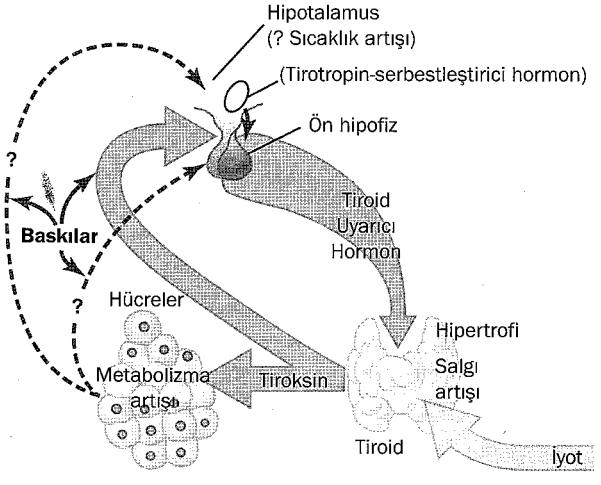
Bu etki hemen hemen kesinlikle hipotalamusun vücut sıcaklığını kontrol eden merkezlerinin uyarılmasının sonucudur. Sıçanların birkaç hafta şiddetli soğukta kalması, tiroid hormonu serbestlenmesini bazen normalin yüzde 100'ünden fazla, bazal metabolizma hızını ise yüzde 50 kadar artırabilir. Gerçekten de, kutup bölgelerine göç eden kişilerde bazal metabolizma hızının, normalin yüzde 15-20 üstüne çıktığı bilinmektedir.

Çeşitli duygusal reaksiyonlar da TRH ve TSH serbestlenmesini etkileyerek dolaylı olarak tiroid hormonlarının salgılanmasını değiştirir. Diğer taraftan, sempatik sinir sistemini büyük oranda uyaran heyecan ve endişe durumları TSH salgısında akut bir azalmaya sebep olur. Çünkü bu durumlar olasılıkla metabolik hızda ve vücut ısısında artışa yol açarak ısı kontrol merkezinde zıt bir etki oluşturmaktadır.

Hipofiz sapı kesildikten sonra, bu duygusal etkilerin ve soğuğun etkisinin gözlenmemesi, her iki etkinin de hipotalamus aracılığıyla oluşturulduğunun göstergesidir.

Ön Hipofizden TSH Salgısının Azalmasında Tiroid Hormonunun Geribildirim Etkisi

Vücut sıvılarında tiroid hormonunun artması, ön hipofizden TSH salgısını azaltır. Tiroid hormonunun salgı hızı normalin yaklaşık 1,75 katına yükseldiği zaman TSH salgı hızı hemen hemen sıfıra düşer. Ön hipofiz hipotalamustan ayrıldığı zaman bile bütün bu baskılayıcı geribildirim etkisinin neredeyse tamamı oluşmaya devam eder. Bu yüzden, Şekil 76-7'de görüldüğü gibi, artan tiroid hormonunun, TSH salgısını, esas olarak ön hipofiz bezine doğrudan etki ederek baskılaması olasıdır. Bu geribildirim mekanizmasından bağımsız olarak etkisi, serbest tiroid hormonlarının vücut sıvılarındaki düzeyini hemen hemen sabit tutmaktadır.



ŞEKİL 76-7

Tiroid salgısının düzenlenmesi.

Antitiroid Maddeler

Tiroid salgısını baskılayan ilaçlar antitiroid maddeler olarak isimlendirilir. Bu maddelerin en iyi bilinenleri *tiyosiyanat, propiltiyourasil* ve yüksek konsantrasyonlardaki *inorganik iyodürlerdir*. Bunların herbirinin, tiroid salgısını engelleme mekanizması bir diğerinden farklıdır ve aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Tiyosiyanat İyonları İyodür Tutulmasını Azaltır. İyodür iyonlarını tiroid hücrelerine pompalayan aynı aktif pompa, tiyosiyonat iyonları, perklorat iyonları ve nitrat iyonlarını da pompalayabilir. Böylece yeterince yüksek konsantrasyonda tiyosiyanat veya diğer iyonlardan bir tanesinin verilmesi, hücrelere iyodür taşınmasının yarışmalı baskılanmasına, yani iyodür tutulma mekanizmasının baskılanmasına yol açabilir.

Glandüler hücrelere iyodür sağlanmasındaki azalma tiroglobulin oluşumunu durdurmaz; sadece oluşan tiroglobulinin iyotlanmasını ve böylece tiroid hormonlarının oluşmasını önler. Tiroid hormonlarının bu yetersizliği de ön hipofizden TSH salgısını artırır ve bu da hala yeterli miktarlarda tiroid hormonları yapmamasına karşın tiroid bezinin fazla büyümesine yol açar. Böylece tiroid salgısını engellemek için tiyosiyanatlar ve diğer bazı iyonların kullanımı, *guatr* diye adlandırılan tiroid bezinin fazlaca büyümesine neden olabilir.

Propiltiyourasil Tiroid Hormon Oluşumunu Azaltır. Propiltiyourasil (ve metimazol ile karbimazol gibi diğer benzer maddeler) iyodürler ve tirozinden tiroid hormon oluşumunu engeller. Bunun mekanizması kısmen, tirozinin iyotlanması için gerekli peroksidaz enzim aktivitesinin engellenmesine, kısmen de tirozin veya triiyodotironin oluşturmak üzere iyotlanmış iki tirozinin kenetlenmesinin engellenmesine bağlıdır.

Propiltiyourasil, tiyosiyanat gibi tiroglobulinin oluşumunu engellemez. Bu yüzden tiroglobulinde tirozin ve triiyodotironin yokluğu, ön hipofiz bezinden geribildirim ile TSH salgısının artışının çok güçlenmesine neden olabilir. Bu da glandüler dokunun gelişmesini uyarıp guatr oluşumuna neden olur.

Yüksek Miktarda İyodürler Tiroid Bezinin Büyüklüğünü ve Aktivitesini Azaltır. Kanda iyodürler *yüksek düzeyde* (normal plazma düzeyinin 100 katı kadar) bulunduğu zaman tiroid bezinin birçok aktivitesi azalır. Ancak çoğu kez sadece birkaç hafta süreyle azalmış olarak kalır. Bu etki, iyodür tutulma hızını ve aynı zamanda tiroid hormonu oluşturmak için tirozinin iyotlanma hızını azaltır. Daha da önemlisi, yüksek iyodür konsantrasyonu nedeniyle tiroid glandüler hücreleri tarafından kolloidin follikülerden normal endositozu da engellenmiştir. Bu olay depolanmış kolloidden tiroid hormonlarının serbestlenmesindeki ilk adım olduğundan, tiroid hormonunun kana salgılanmasında neredeyse ani bir kesilme gerçekleşir.

Yüksek miktardaki iyodürler, diğer antitiroid ajanların çoğunun yol açtığı zıt etkilerin aksine tiroid akti-

vitesinin bütün safhalarını azalttığından, tiroid bezinin büyüklüğünü ve özellikle kanlanmasını azaltır. Bu nedenle, tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılmasından 2-3 hafta önce gerekli cerrahi işlemleri ve özellikle kanamayı azaltmak için sıklıkla hastalara iyodür verilir.

Tiroid Hastalıkları

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmin etkilerinin çoğu, daha önce tartışılan tiroid hormonunun fizyolojik etkilerinden kolayca anlaşılabilir. Fakat özellikle hipertiroidizmin gelişmesine, tanısına ve tedavisine ilişkin bazı özgül etkilerden söz edilmesi gerekir.

Hipertiroidizmin Nedenleri (Toksik Guatr, Tirotoksikoz, Graves Hastalığı). Hipertiroidizmli hastaların çoğunda tiroid bezi normalin iki üç katına kadar büyür; çok fazla hiperplazi oluşur ve folliküllerin hücrelerin içine doğru katlantılar oluşturması nedeniyle hücre sayısındaki artış bezin büyüklüğündeki artıştan birkaç kat daha fazla olur. Ayrıca her hücre kendi salgılama hızını da birkaç kat artırır. Radyoaktif iyot tutulmasıyla ilgili çalışmalar, bu hiperplastik bezlerin bazılarının normalin 5-15 katı kadar tiroid hormonu salgıladıklarını göstermiştir.

Tiroid bezindeki değişiklikler, aşırı TSH salgısı ile oluşturulanlara benzer. Ancak hemen hemen tüm hastalarda plazma TSH konsantrasyonunun artmadığını, aksine normalin altında ve sıklıkla hemen hemen sıfır olduğunu görülmektedir. Diğer taraftan, hemen hemen bütün bu hastaların plazmasında, TSH'ya benzer etkilere sahip olan başka maddeler bulunmuştur. Bu maddeler TSH ile aynı zar reseptörlerine bağlanan immünoglobulin antikorlardır. Bunlar hücrelerin cAMP sisteminde devamlı bir aktivasyon başlatır ve bu hipertiroidizmle sonuçlanır. Bu antikorlara *tiroid uyarıcı immünoglobulin adı* verilir ve TSI şeklinde gösterilir. Bunlar tiroid bezi üzerine, TSH'nın bir saatlik etki süresine karşın, 12 saat kadar süren uyarıcı bir etki gösterir. TSI'nin yol açtığı yüksek tiroid hormonu salgısı da ön hipofizin TSH salgısını baskılar.

Hipertiroidizme neden olan antikorlar hemen hemen kesin olarak tiroid dokusuna karşı oluşan otoimmünitenin sonucu olarak gelişirler. Olasılıkla kişinin hayatının herhangi bir döneminde tiroid hücrelerinden aşırı miktarda tiroid hücre antijeni serbestlenmiş ve bu da tiroid bezinin kendisine karşı antikorların oluşumuna yol açmıştır.

Tiroid Adenomu. Hipertiroidizm bazen tiroid dokusunda gelişen ve büyük miktarlarda tiroid hormonu salgılayan lokal bir adenom (bir tümör)'un sonucudur. Bu, daha sık görülen hipertiroidizm tipinden farklıdır ve genellikle herhangi bir otoimmün hastalık ile ilgili değildir. Adenomun ilginç bir etkisi, büyük miktarlarda tiroid hormonu salgılamaya devam ettiği sürece tiroid bezinin geri kalan kısmının salgı işlevinin neredeyse tamamen baskılanmasıdır. Çünkü adenom tarafından salgılanan tiroid hormonu, hipofiz bezinde TSH yapımını baskılamaktadır.

Hipertiroidizmin Belirtileri

Daha önce tartışılan tiroid hormonlarının fizyolojisi dikkate alındığında hipertiroidizm belirtilerinin neler olabileceği anlaşılabilir. Bunlar başlıca, (1) uyarılabilirliğin çok artması, (2) ısıya karşı dayanıksızlık, (3) terlemenin artması, (4) az ya da çok kilo kaybı, (bazen 45 kilograma kadar) (5) değişen şiddette ishal, (6) kas zayıflığı, (7) sinirlilik veya diğer psişik bozukluklar, (8) aşırı yorgunluk fakat uyuyamama ve (9) ellerde tremordur.

Ekzoftalmi. Hipertiroidizmli hastaların çoğunda Şekil 76-8'de gösterildiği gibi göz kürelerinde değişik derecelerde dışarı çıkma gelişir. Bu duruma *ekzoftalmi* denir. Hipertiroidli hastaların yaklaşık üçte birinde önemli derecede ekzoftalmi oluşur ve bu durum bazen o kadar ileri derece de olur ki göz fırlaması optik siniri gerip görme yeteneğini bozacak dereceye ulaşır. Çok daha sıklıkta, kişi göz kırptığında veya uykuda göz kapakları kapanmadığı için gözler zedelenir. Sonuçta gözlerin epitel yüzeyi kurur, tahriş olur ve sıklıkla enfekte olur ve bu da korneada ülser gelişmesine yol açar.

Orbita arkasındaki dokuların ödemle şişmesi ve ekstraoküler kaslarda dejeneratif değişiklikler göz fırlamasının nedenidir. Hastaların çoğunda kanda göz kaslarıyla etkileşen immünoglobulinler bulunur. Ayrıca TSI miktarı yüksek olan hastalarda bu immünoglobulinler en yüksek düzeydedir. Böylece ekzoftalminin hipertiroidizm gibi, otoimmün bir olay olduğunu düşündürecek birçok neden vardır. Hipertiroidizm tedavi edildiğinde genellikle ekzoftalmi büyük ölçüde geriler.



ŞEKİL 76-8

Ekzoftalmik hipertiroidizmli hasta. Gözlerin fırlamasına ve üst göz kapaklarının geri çekilmesine dikkat ediniz. Bu hastanın bazal metabolizma hızı + 40'dır. (Dr. Leonard Posey'in izniyle.)

Hipertiroidizm İçin Tanı Testleri. Genel bir hipertiroidizm olgusu için en doğru tanı testi, uygun radyoimmün analiz yöntemleri kullanarak plazmada "serbest" tiroksin (ve bazen triiyodotironin) miktarının doğrudan ölçülmesidir.

Kullanılan diğer bazı testler ise şunlardır:

1. Ağır hipertiroidizmde bazal metabolizma hızı genellikle +30 ile +60'a kadar yükselir.
2. Plazmadaki TSH miktarı radyoimmün analiz ile ölçülür. Tirotoksikozun sık görülen tipinde, ön hipofizin TSH salgısı dolaşan büyük miktarlardaki tiroksin ve triiyodotironin tarafından o kadar baskılanır ki plazmada hemen hemen hiç TSH bulunmaz.
3. TSI miktarı radyoimmün analiz ile ölçülür. Tirotoksikozda sıklıkla yüksek, tiroid adenomunda ise düşüktür.

Hipertiroidizm Tedavisinin Fizyolojisi. Hipertiroidizm için en doğrudan tedavi tiroid bezinin büyük bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bezin cerrahi olarak çıkarılması için, genellikle ameliyattan önce hastanın hazırlanması istenir. Bu hazırlık, genellikle birkaç hafta propiltiyourasil verilerek yapılır, hastanın bazal metabolizma hızı normale dönene kadar sürdürülür. Daha sonra ameliyattan önceki 1-2 hafta yüksek miktarda iyodür verilerek bezin küçülmesi ve kanlanmasının azalması sağlanır. Çağdaş yöntemlerin gelişmesinden önce cerrahi girişim nedeniyle ölüm oranı 25'de 1 kadarken, gelişmiş hastanelerde ameliyat öncesi bu işlemlerin uygulanmasıyla oran 1000'de birden aza düşürülmüştür.

Hiperplastik Tiroid Bezinin Radyoaktif İyotla Tedavisi. Enjekte edilen iyodür dozunun yüzde 80 ila 90'ı enjeksiyondan sonraki bir gün içinde hiperplastik toksik tiroid bezi tarafından alınır. Enjekte edilen iyot radyoaktif ise, tiroid bezi salgı hücrelerininin çoğunu tahrip edebilir. Hastaya genellikle 5 miliküri radyoaktif iyot verilir ve durumu birkaç hafta sonra yeniden değerlendirilir. Hasta hala hipertiroid ise, tiroid normale dönene kadar ilave dozlar uygulanır.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizmin etkileri genellikle hipertiroidizmin tersidir, ancak burada da hipotiroidizme özgü bazı fizyolojik mekanizmalar söz konusudur. Hipertiroidizm gibi hipotiroidizm de olasılıkla tiroid bezine karşı gelişen bir otoimmünite ile başlatılır. Bu immünite uyarıcı olmaktan çok tahrip edicidir. Hastaların çoğunda tiroid bezlerinde önce "tiroidit" yani tiroid inflamasyonu oluşur. Bu, bezin giderek bozulmasına ve sonunda fibrozuna yol açar, tiroid hormonu salgısı azalır veya durur. Aşağıda belirtilen, *tiroid guatrı* denilen tiroid bezlerinde büyümeyle beraber seyreden diğer birçok hipotiroidi tipleri de vardır.

Besinsel İyot Eksikliğine Bağlı Endemik Kolloid Guatr. "Guatr" deyimi çok büyümüş tiroid bezi anlamına gelir. İyot metabolizması tartışılırken belirtildiği gibi, yeterli miktarda tiroid hormonu oluşması için *her sene* yaklaşık 50 miligram iyot almak gerekir. Dünyanın bazı bölgelerinde özellikle İsviçre Alpleri, Andlar ve A.B.D.'nin Büyük Göller Bölgesinde toprakta, yiyeceklerde bu kadar az miktarı bile sağlayacak düzeyde iyot yoktur. Bu nedenle iyotlanmış sofra tuzu kullanımından önce bu bölgelerde yaşayan birçok kişide *endemik guatr* diye adlandırılan aşırı büyük tiroid bezinin oluştuğu görüldü.

Büyük endemik guatrların gelişme mekanizması şöyledir: İyot yokluğu hem tiroksin hem de triiyodotironin yapımını engeller. Sonuç olarak ön hipofizde TSH yapımını baskılayacak hormon olmaması, ön hipofizden aşırı miktarda TSH salgılanmasına yol açar. TSH da tiroid hücrelerinin folliküllere çok büyük miktarlarda tiroglobulin kolloidi salgılamasına neden olur ve bez gittikçe büyür. Fakat iyot yokluğu nedeniyle, tiroglobulinde tiroksin ve triiyodotironin oluşumu gözlenmez ve bu yüzden ön hipofizde TSH yapımı baskılanamaz. Folliküller aşırı boyutlara ulaşır ve tiroid bezi normalin 10 ile 20 katı kadar büyüyebilir.

İdyopatik Nontoksik Kolloid Guatr. İyot yetersizliği olmayan kişilerde de sıklıkla endemik kolloid guatrdakine benzer şekilde tiroid bezleri büyüyebilir. Bu guatrlı bezler normal miktarda tiroid hormonu salgılayabilir, ancak daha sık olarak endemik guatrdaki gibi, hormon salgısı baskılanmıştır.

İdyopatik kolloid guatrlı hastalarda tiroid bezinin büyümesinin esas nedeni bilinmemektedir, ancak bu hastaların çoğu hafif tiroidit belirtileri gösterirler. Bu nedenle, tiroiditin hafif hipotiroidi oluşturduğu ve bunun da TSH salgısını artırdığı ve bezin inflamasyonsuz kısımlarında ilerleyici büyümeye yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu düşünce bu bezlerin neden genellikle nodüler olduğunu, yani bazı kısımları büyürken diğer kısımlarının tiroidit nedeniyle haraplandığını açıklayabilir.

Kolloid guatrlı bazı kişilerin tiroid bezinde, tiroid hormonlarının oluşumu için gerekli enzim sisteminde bir bozukluk vardır. Bu bozukluklar arasında sıklıkla rastlananlar şunlardır:

1. *İyodür tutulma mekanizmasının yetersizliği* ve bu nedenle tiroid hücrelerine yeterince iyot pompalanamaması,
2. *Peroksidaz sisteminin yetersizliği* ve buna bağlı olarak iyodürlerin iyoda okside edilememesi,
3. *Tiroglobulin molekülünde, iyotlanmış tirozinlerin bağlanmasının yetersiz olması* ve bu nedenle tiroid hormonlarının son haline dönüşememesi,
4. İyotlanmış, ancak tiroid hormonlarını oluşturmak üzere bağlanmamış tirozinlerden, iyodun (bu, iyodun yaklaşık üçte ikisidir) açığa çıkışını engelleyen *deiyodinaz enziminin yetersizliği* ve böylece iyot eksikliğinin gelişmesi.

Son olarak, bazı besinler propiltiyourasil tipinde antitiroid etkiye sahip *guatrojenik maddeleri* içerirler ve böylece tiroid bezinin TSH uyarısı ile büyümesine yol açar. Bu tip guatrojenik maddeler özellikle bazı şalgam ve lahana türlerinde bulunur.

Hipotiroidizmin Fizyolojik Özellikleri. Hipotiroidizm, tiroidit, endemik kolloid guatr, idyopatik kolloid guatr, radyasyon ile tiroid bezinin haraplanması veya tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması gibi nedenlerden hangisi ile

oluşursa oluşsun fizyolojik etkileri aynıdır. Bunların arasında yorgunluk ve günde 12 ila 14 saat uyuma ile görülen aşırı uyku hali, ileri derecede kas güçsüzlüğü, kalp atım hızının yavaşlaması, kalp debisinin azalması, kan hacminin azalması, bazen kilo artışı, kabızlık, zihinsel yavaşlık, saç büyümesinin yavaşlaması ve derinin pullanması şeklinde ortaya çıkan vücudun birçok trofik işlevinin yetersizliği, kurbağanınkine benzeyen boğuk bir ses gelişmesi ve ağır olgularda miksödem diye adlandırılan tüm vücutta ödemli bir görünümün oluşması gibi etkiler vardır.

Miksödem. *Miksödem*, tiroid hormon işlevinin hemen hemen hiç olmadığı hastalarda gelişir. Şekil 76-9, böyle bir hastada göz altı torbalanmalarını ve yüzün şişmesini göstermektedir. Bu hastalıkta bilinmeyen nedenlerle, proteine bağlı kondroitin sülfat ve hiyalüronik asit miktarının çok artışı, interstisyel alanlarda aşırı miktarda doku jeli oluşumuna ve dolayısı ile bu alanlarda toplam sıvı miktarının artmasına yol açar. Aşırı sıvı, jel yapısı nedeniyle oldukça hareketsizdir ve oluşan ödem çukur yapmayan tiptedir.

Hipotiroidizmde Ateroskleroz. Daha önce belirtildiği gibi, tiroid hormonunun yokluğu, yağ ve kolesterol metabolizmasındaki değişiklik ve karaciğerden safrayla uzaklaştırılan kolesterolün azalması nedeniyle kan kolesterol miktarını artırır. Kan kolesterolünün artışı, genellikle ateroskleroz artışıyla ilişkilidir. Bu nedenle, hipotiroidili hastaların birçoğunda özellikle miksödem olanlarda ateroskleroz gelişir. Bu da periferik damar hastalığı, sağırlık ve sonunda erken ölüme yol açan koroner arter hastalığı ile sonuçlanır.



ŞEKİL 76-9

Miksödemli bir hasta. (Dr. Herbert Langford'un izniyle.)

Hipotiroidizmde Tanı Testleri. Daha önce hipertiroidizm tanısı için tanımlanan testler hipotiroidizmde tam ters sonuç verirler. Kandaki serbest tiroksin düşüktür. Miksödemde bazal metabolizma hızı -30 ila -50 arasındadır. Bir test dozunda TRH verildiğinde, ön hipofizden salgılanan TSH genellikle çok artar (ön hipofizin TRH'ya karşı duyarsız olduğu nadir hipotiroidizm olguları hariç).

Hipotiroidizmin Tedavisi. Şekil 76-4, tiroksinin bazal metabolizma hızına etkisini ve bu etkinin normalde bir aydan daha uzun süreli olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, günde bir veya birden fazla tiroksin tabletinin ağız yoluyla alınması ile vücutta tiroid hormon aktivitesinin sabit bir düzeyde tutulması kolaylıkla sağlanır. Ayrıca hipotiroidili hastanın uygun şekilde tedavisi o kadar başarı sağlar ki, önceden miksödemli olan hastaların 50 yıldan uzun süreli tedaviyle 90'lı yaşlara kadar yaşaması söz konusu olabilir.

Kretinizm

Kretinizm, fetal hayat, bebeklik veya çocukluk dönemindeki aşırı hipotiroidizm sonucu gelişir. Bu hastalık özellikle büyümede yetersizlik ve zihinsel gerilik ile tanımlanır. Tiroid bezinin doğumsal yokluğu *(konjenital kretinizm)*, tiroid bezinde genetik bir bozukluk nedeniyle yeterli tiroid hormonu yapılamaması veya diyette iyot yokluğu nedeniyle *(endemik kretinizm)* ortaya çıkar. Endemik kretinizmin şiddeti besinlerle alınan iyot miktarına bağlı olarak çok değişir ve coğrafik olarak toprağında iyot eksikliği bulunan bir endemik bölgenin tüm halkının kreten olma eğilimi gösterdiği bilinmektedir.

Tiroid bezi olmayan bir yeni doğanda, doğum öncesinde anne tarafından bir miktar (ancak genellikle yetersiz) tiroid hormonu sağlandığından görünüm ve işlevler normal olabilir; ancak doğumdan birkaç hafta sonra yeni doğanın hareketleri yavaşlar ve hem fiziksel hem de zihinsel büyüme çok geri kalır. Tedavisi ne zaman yapılırsa yapılsın, kretinizmli yenidoğanın fiziksel büyümesi normale döndürülebilir; ancak kretinizm doğumdan sonraki birkaç hafta içinde tedavi edilmezse zihinsel gelişme geriliği düzeltilemez. Bunun nedeni, normal zihinsel gelişimin doğumdan sonraki bu kritik döneminde, merkezi sinir sistemi nöronlarının büyüme, dallanma ve miyelinleşmesinin geri kalmasıdır.

Kretinizmli çocukta tipik olarak iskeletin büyümesi, yumuşak dokunun büyümesinden çok daha fazla baskılanır. Bu orantısız büyümenin sonucu olarak olasılıkla yumuşak dokular aşırı büyür ve kretinizmli çocuklar şişman, tıknaz, kısa boylu bir görünüm kazanır. Bazen dil, iskelet büyümesine oranla o kadar büyür ki yutkunma ve nefes almayı engeller. Bu durum da bazen bebeğin boğulmasına neden olabilen tipik bir gırtlaktan solumaya yol açar.

Kaynaklar

Besser GM, Thorner MO: Comprehensive Clinical Endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science, 2002.

Burger AG: Environment and thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 89: 1526, 2004.

Cooper DS: Hyperthyroidism. Lancet 362: 459, 2003.

De La Vieja A, Dohan O, et al: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev 80: 1083, 2000.

Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests. Lancet 357: 619, 2001.

Dohan O,De La Vieja A,Paroder V,et al:The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev 24: 48, 2003.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.

Marino M, McCluskey RT: Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. Am J Physiol Cell Physiol 279: C1295, 2000

O'Reilly DS: Thyroid function tests—time for a reassessment. BMJ 320: 1332, 2000.

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis. N Engl J Med 348: 2646, 2003.

Roberts CG, Ladenson PW: Hypothyroidism. Lancet 363: 793, 2004.

Silva JE: The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. Ann Intern Med 139: 205, 2003.

Stassi G, De Maria R: Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. Nat Rev Immunol 2: 195, 2002.

Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev 82: 473, 2002.

Tomer Y,Davies TF: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. Endocr Rev 24: 694, 2003

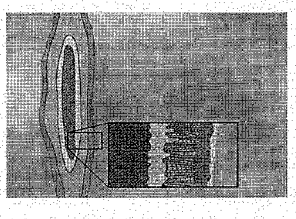
Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH: The genetics of autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 87: 5385, 2002.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82: 923, 2002.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81: 1097, 2001.

Zhang J, Lazar MA: The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev Physio 62: 439, 2000.

Böbreküstü Bezi Korteks Hormonları



Her biri yaklaşık 4 gram ağırlığında olan böbreküstü bezleri (*adrenal bezler*) her iki böbreğin üst kutbunda yerleşmişlerdir. Şekil 77-1'de görüldüğü gibi, böbreküstü bezi iki farklı bölümden oluşmuştur: Böbreküstü bezi medullası (*adrenal medulla*) ve böbreküstü bezi korteksi (*adrenal korteks*). Bezin merkezinde yer alan ve %20'sini oluşturan medulla, işlevsel olarak sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir. Sempatik uyarıya yanıt olarak *epinefrin* ve *norepinefrin* hormonlarını salgılar. Bu hormonlar tüm vücutta sempatik sinirlerin doğrudan uyarılmasında ortaya çıkan etkilere neden olur. Bu hormonlar ve etkileri Bölüm 60'da sempatik sinir sistemiyle ilişkili olarak ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Adrenal korteks, *kortikosteroidler* olarak adlandırılan tamamen farklı bir grup hormon salgılar. Bu hormonların hepsi steroid kolesterolden sentezlenir ve benzer kimyasal formüle sahiptir. Bununla birlikte, moleküler yapılarındaki küçük ayrılıklar birçok farklı ve çok önemli işlevleri gerçekleştirmelerini sağlar.

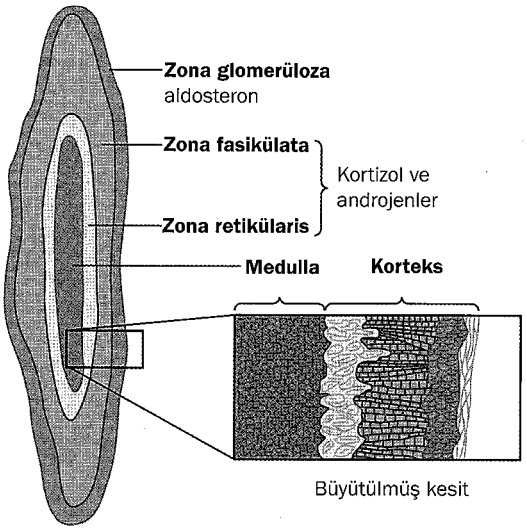
Kortikosteroid Mineralokortikoidler, Glikokortikoidler ve Androjenler. Adrenal korteksten iki ana tür adrenokortikal hormon salgılanır: *mineralokortikoidler* ve *glikokortikoidler*. Bunlara ek olarak, az miktarda seks hormonları özellikle *androjenik hormonlar* salgılanır ve bunlar vücutta erkek seks hormonu olan testosterona benzeri etkilere neden olurlar. Normal koşullarda önem taşımamalarına rağmen, böbreküstü bezi korteksinin bazı anormalliklerinde aşırı miktarlarda salgılanarak (bölümde daha sonra tartışılacak) erkekleştirici etkilere neden olabilirler.

Mineralokortikoidler, hücredışı sıvıların elektrolitlerini (mineralleri) -özellikle sodyum ve potasyumu- etkilemeleri nedeniyle bu ismi alırlar. *Glikokortikoidler* ise, kan glikoz konsantrasyonunu artırmada önemli bir etkiye sahip olmaları nedeniyle bu ismi alırlar. Ayrıca protein ve yağ metabolizmasındaki etkileri vücut işlevi açısından karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri kadar önem taşır. Böbreküstü bezi korteksinde 30'dan fazla steroid izole edilmiştir ancak sadece ikisi insan vücudunun normal endokrin işlevi açısından önemlidir. Bunlar mineralokortikoidlerden başlıca *aldosteron* ve glikokortikoidlerden *kortizoldür*.

Adrenokortikal Hormonların Sentez ve Salgılanması

Adrenal Korteks Üç Farklı Tabakaya Sahiptir. Şekil 77-1 böbreküstü bezi korteksinin üç farklı tabakadan oluştuğunu göstermektedir.

1. Kapsülün hemen altında yer alan ve ince bir hücre tabakasından oluşan *zona glomerüloza* korteksin yaklaşık olarak yüzde 15'ini oluşturur. Bu hücreler adrenal bezde *aldosteron* salgılayan tek hücre grubudur, çünkü *aldosteron sentezi* için gerekli olan *aldosteron sentaz* enzimi içerirler. Bu hücrelerin salgıları temel olarak hücre dışı sıvıdaki *anjiyotensin II* ve *potasyum* konsantrasyonları tarafından kontrol edilir. Her iki durum, aldosteron salgılanmasını uyarır.
2. Ortada yer alan ve en geniş tabaka olan *zona fasikülata* adrenal korteksin yaklaşık yüzde 75'ini oluşturur. Bu tabakadan glikokortikoidler olan



ŞEKİL 77-1

Adrenokortikal hormonların böbreküstü bezi korteksinin farklı bölgelerinden salınımı.

kortizol ve *kortikosteronun* yanı sıra az miktarda *adrenal androjenler* ve *östrojenler* salgılanır. Bu hücrelerin salgıları büyük ölçüde *adrenokortikotropik hormon* (*ACTH*) aracılığı ile hipotalamus-hipofiz aksı tarafından kontrol edilir.

3. Korteksin derin tabakası olan *zona retikülaris*'ten adrenal androjenler *dehidroepiandrosteron* (*DHEA*) ve *androstenedion* ile az miktarda östrojen ve bazı glikokortikoidler salgılanır. Bu hücrelerin salgısı da AKTH tarafından kontrol edilir. Ancak, kontrolde hipofizden salgılanan *kortikal androjen-uyarıcı hormon* gibi diğer faktörler de rol oynar. Adrenal androjen yapımını kontrol eden mekanizmalar, glikokortikoidler ve mineralokortikoidler kadar iyi anlaşılamamıştır.

Aldosteron ve kortizol salgısı birbirinden bağımsız mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Aldosteron salgısını artıran anjiyotensin II gibi faktörler zona glomerülozada hipertrofiye yol açarken, diğer iki bölgeyi etkilemezler. Benzer şekilde, ACTH gibi kortizol ve adrenal androjen salgısını artıran faktörler zona fasikülata ve zona retikülariste hipertrofiye neden olurken, zona glomerülozaya çok az etki ederler veya hiç etkilemezler.

Adrenokortikal Hormonlar Kolesterolden Türeyen Steroidlerdir. Adrenal korteksten salgılananlar dahil insandaki steroid hormonların tümü kolesterolden sentezlenir. Adrenal korteks hücreleri, asetattan az miktarda kolesterol sentez edebilmelerine rağmen, steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır. Yüksek miktarda kolesterol içeren LDL'ler plazmadan intertisyel sıvıya sızarlar ve adrenokortikal hücre zarlarındaki *kaplı çukurlar* adı verilen yapılarda yer alan özgün reseptörlere bağlanırlar. Bu yapılar daha sonra *endositoz* ile hücre içine alınırlar ve lizozomlarla kaynaşan vezikülleri oluştururlar. Bu olayın sonucunda adrenal steroid hormonların sentezinde kullanılan kolesterol serbestleşir.

Kolesterolün adrenal hücrelere taşınması geribildirim mekanizmalarıyla düzenlenmektedir. Örneğin, adrenal steroid sentezini uyaran ACTH adrenokortikal hücrelerdeki LDL reseptörlerinin sayısını ve LDL'den kolesterol serbestleşmesini sağlayan enzimlerin aktivitesini artırır.

Hücreye giren kolesterol mitokondriye girer ve burada *kolesterol desmolaz* enzimi ile *pregnenolon*'a parçalanır. Bu olay adrenal steroidlerin oluşumundaki hız kısıtlayıcı basamaktır (Şekil 77-2). Adrenal korteksin tüm tabakalarında, bu ilk basamak aldosteron ve kortizol salgısını kontrol eden farklı faktörler tarafından uyarılır. Örneğin, kortizol salgısını uyaran ACTH ve aldosteron salgısını uyaran anjiyotensin II kolesterolün pregnenolona dönüşümünü artırırlar.

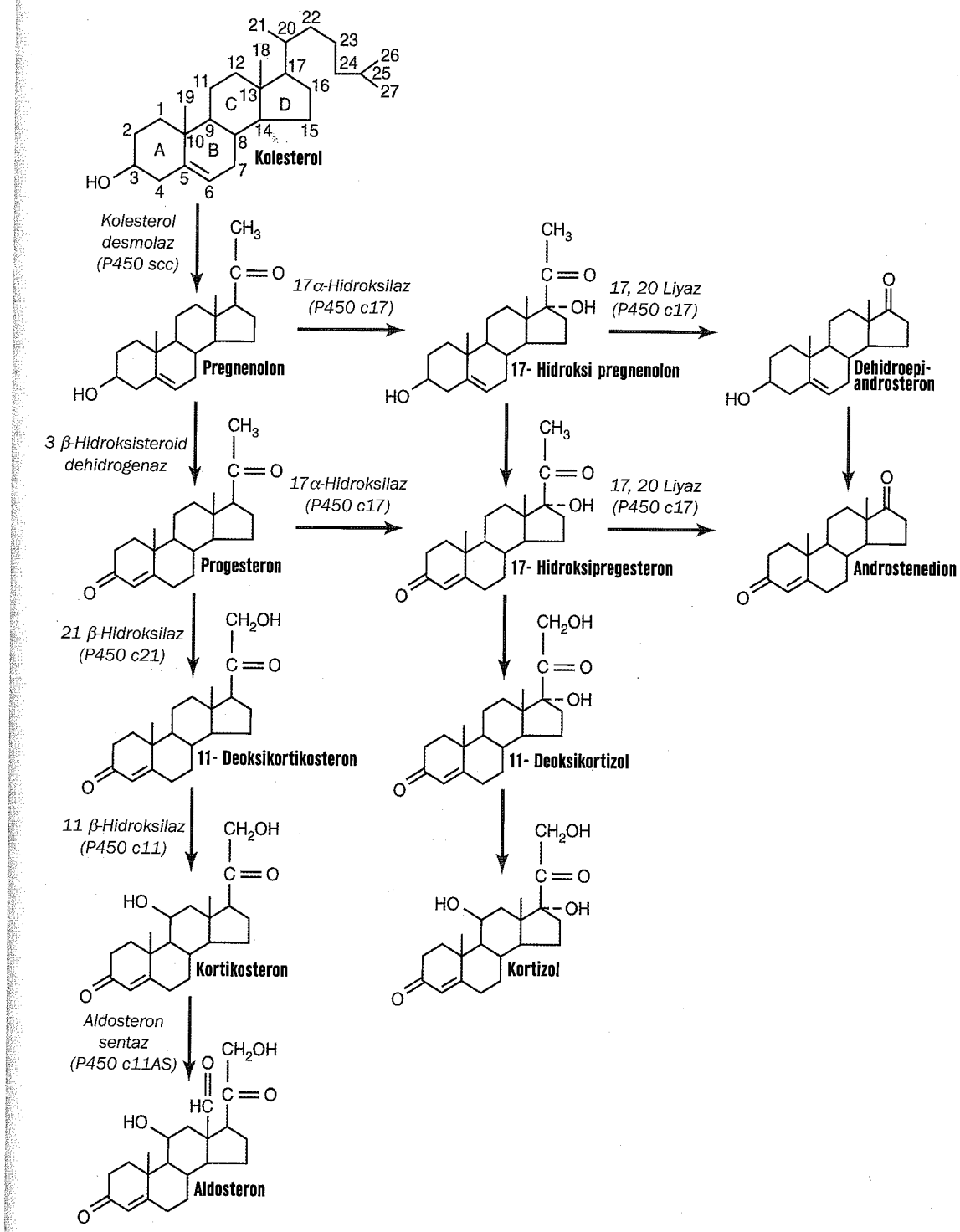
Adrenal Steroidlerin Sentez Yolları. Şekil 77-2 adrenal korteksin önemli steroid ürünleri olan aldosteron, kortizol ve androjenlerin oluşumundaki başlıca aşamaları göstermektedir. Temelde tüm bu aşamalar hücrenin iki organelinde *mitokondri* ve *endoplazmik retikulumda* gerçekleşir. Bu aşamaların bir kısmı bu organallerin birinde, bir kısmı da diğerinde ortaya çıkar. Her bir aşama özgün bir enzim sistemiyle katalize edilir. Şemada yer alan tek bir enzimin değişikliği bile çok farklı tiplerde ve oranlarda hormonların yapılmasına neden olabilir. Örneğin, bu yoldaki enzimlerden sadece birinin aktivitesindeki değişiklik, aşırı miktarda erkeksileştirici seks hormonlarının veya normal koşullarda kanda bulunmayan diğer steroid bileşiklerin oluşumuna neden olabilir.

Şekil 77-2, en önemli mineralokortikoid ve glikokortikoid olan aldosteron ve kortizolün kimyasal formüllerini göstermektedir. Kortizolda 3 no'lu karbonda ketooksijen yer alır ve 11 ve 21 no'lu karbonlar da hidroksillidir. Mineralokortikoid aldosteron, 18 no'lu karbona bağlı oksijen atomuna sahiptir.

Temel mineralokortikoid ve glikokortikoid hormonlar olan aldosteron ve kortizolün yanısıra, bu aktivitelerin birine veya her ikisine sahip diğer steroidler de az miktarlarda böbreküstü bezi korteksinden salgılanır. Ayrıca, normalde adrenal kortekste yapılmayan birçok güçlü steroid hormonlar sentezlenmiştir ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Sentetik olanlar dahil önemli kortikosteroid hormonlar Tablo 77-1'de özetlendiği gibi şunlardır:

Mineralokortikoidler

- Aldosteron (çok güçlü, mineralokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 90'ından sorumlu)
- Dezoksikortikosteron (aldosteronun otuzda biri kadar güçlü ancak çok az miktarda salgılanır)
- Kortikosteron (hafif mineralokortikoid aktiviteye sahip)
- 9α-Florokortizol (sentetik, aldosterondan hafifçe daha güçlü)



ŞEKİL 77-2

Steroid hormonların adrenal kortekstеki sentez basamakları. Enzimler yatık olarak yazılmıştır.

TABLO 77-1

Erişkinde Adrenal Steroid Hormonlar; Sentetik Steroidler ve Göreceli Glikokortikoid ve Mineralokortikoid Etkileri

Steroidler	Ortalama Plazma Konsantrasyonu (serbest ve bağlı µg/100 ml)	Ortalama Salgılanan Miktar (mg/24 saat)	Glikokortikoid Etkileri	Mineralokortikoid Etkileri
Adrenal Steroidler				
Kortizol	12	15	1	1
Kortikosteron	0,4	3	0,3	15,0
Aldosteron	0,006	0,15	0,3	3000
Deoksikortikosteron	0,006	0,2	0,2	100
Dehidroepiandrosteron	175	20	-	-
Sentetik Steroidler				
Kortizon	-	-	1,0	1,0
Prednizolon	-	-	4	0,8
Metilprednizon	-	-	5	-
Dekzametazon	-	-	30	-
9a-florokortizol	-	-	10	125

Steroidlerin kortizole göre glikokortikoid ve mineralokortikoid aktiviteleri, kortizol 1,0 alınmıştır.

- Kortizol (mineralokortikoid aktivitesi çok az ancak fazla miktarda salgılanır)
- Kortizon (sentetik, hafif mineralokortikoid aktiviteye sahip)

Glikokortikoidler

- Kortizol (çok güçlü, glikokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 95'inden sorumlu)
- Kortikosteron (toplam glikokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 4'ünden sorumlu ancak kortizola göre daha az güçlü)
- Kortizon (sentetik, hemen hemen kortizol kadar güçlü)
- Prednizon (sentetik, kortizolden 4 kat daha güçlü)
- Metilprednizon (sentetik, kortizolden 5 kat daha güçlü)
- Dekzametazon (sentetik, kortizoldan 30 kat daha güçlü)

Bu listeden bu hormonların bir kısmının hem glikokortikoid hem de mineralokortikoid aktiviteye sahip olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle kortizolün az miktarda mineralokortikoid aktiviteye sahip olması önemlidir. Çünkü kortizolün aşırı salındığı bazı sendromlar, güçlü glikokortikoid etkilerle birlikte önemli miktarda mineralokortikoid etkilere neden olurlar.

Mineralokortikoid aktivitesi hemen hemen hiç bulunmayan sentetik hormon dekzametazon, çok fazla glikokortikoid aktiviteye sahiptir ve özellikle özgün glikokortikoid aktivitenin uyarılmasında önem taşır.

Adrenokortikal Hormonlar Plazma Proteinlerine Bağlanırlar. Plazmada kortizolün yaklaşık yüzde 90-95'i plazma proteinlerine bağlanır. Bunlar özellikle, *kortizol-bağlayan globülin* veya *transkortin* olarak bilinen bir globülin ve daha az miktarda da albümindir. Plazma proteinlerine yüksek derecede bağlı olması nedeniyle, kortizolün plazmadan uzaklaştırılması yavaştır. Bu nedenle kortizolün 60-90 dakikalık nispeten uzun yarı ömre sahiptir. Diğer taraftan, dolaşımdaki aldosteronun sadece yüzde 60'ı plazma proteinleri ile birleşir. Böylece yaklaşık yüzde 40'ı serbest şekildedir. Aldosteronun yarı ömrü oldukça kısadır (20 dak). Hormonların bağlı ve serbest şekillerinin her ikisi de hücredışı sıvıda taşınır.

Adrenal steroidlerin plazma proteinlerine bağlı olması, serbest hormon konsantrasyonlarındaki olası dalgalanmaları (kısa süreli stres sırasında kortizol salınışında ve ACTH'nın dönemsel salgılanmasında olduğu gibi) azaltıcı bir etki gösterir. Bu depo işlevi adrenal hormonların vücut genelinde eşit bir şekilde dağılmalarına da yardımcı olur.

Adrenokortikal Hormonlar Karaciğerde Metabolize Olurlar. Adrenal steroidler başlıca karaciğerde yıkılır ve özellikle *glukuronik asit* ve daha az ölçüde sülfatları oluşturmak üzere konjüge olurlar. Bu maddeler inaktiftir ve mineralokortikoid veya glikokortikoid aktiviteleri yoktur. Bu konjüge maddelerin yaklaşık yüzde 25'i safrayla ve daha sonra dışkıyla atılırlar. Kalan yüzde 75'i dolaşıma katılır, ancak plazma proteinlerine bağlanmazlar ve plazmada ileri derecede çözünür durumdadırlar. Bu nedenle, kolayca böbreklerde filtre edilir ve idrarla atılırlar. Karaciğer hastalıklarında adrenokortikal hormonların inaktivasyon hızı ileri derecede bozulur ve böbrek hastalıklarında inaktif konjugatların atılmaları azalır.

Aldosteronun kanda normal konsantrasyonu yaklaşık 100 ml'de 6 nanogram (bir gramın altı milyarda biri) ve salgılanma hızı 150 µg/gün'dür.

Kanda kortizol konsantrasyonu ortalama 12 µg/100 ml ve salgılanma hızı ortalama 15-20 mg/gün'dür.

Mineralokortikoidlerin İşlevleri-Aldosteron

Mineralokortikoid Yetersizliği Böbreklerden Aşırı Miktarda Sodyum Klorür Kaybına ve Hiperkalemiye Yol Açar. Böbreküstü bezi korteks salgısının toplam kaybı, aşırı tuz tedavisi veya mineralokortikoid enjeksiyonu yapılmadığı durumda genellikle 3 gün ile 2 hafta içerisinde ölüme neden olur.

Mineralokortikoidlerin yokluğunda, hücredışı sıvıda potasyum konsantrasyonu belirgin derecede artarken sodyum ve klor konsantrasyonları azalır ve toplam

ekstrasellüler sıvı hacmi ile kan hacmi belirgin ölçüde azalır. Kısa sürede kalp debisi azalır, ölümle sonuçlanan şok benzeri bir durum gelişir. Bu olayların tümü *aldosteron* veya diğer bazı mineralokortikoidlerin verilmesiyle önlenebilir. Bu nedenle, mineralokortikoidler böbreküstü bezi korteks hormonlarının akut "hayat kurtarıcı" bölümünü oluştururlar. Glikokortikoidler, daha ileride tartışılacağı gibi, fiziksel ve mental "stresin" zararlı etkilerine karşı koymada aynı ölçüde gereklidir.

Aldosteron Adrenalden Salgılanan Başlıca Mineralokortikoiddir. Adrenokortikal salgılardaki mineralokortikoid aktivitenin hemen hemen yüzde 90'ı aldosteron tarafından sağlanır. Korteksten salgılanan başlıca glikokortikoid olan kortizol de önemli miktarda mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Aldosteronun mineralokortikoid aktivitesi kortizolden yaklaşık olarak 3000 kat fazladır fakat kortizolün plazma konsantrasyonu aldosteronunkinden hemen hemen 2000 kat fazladır.

Aldosteronun Böbrek ve Dolaşıma Etkileri

Aldosteron Böbreklerden Sodyum Geriemilimini ve Potasyum Salgılanmasını Artırır. Bölüm 27'den hatırlanacağı gibi, aldosteron tübül epitel hücrelerinden özellikle *toplayıcı tübüllerdeki esas hücrelerde* ve daha az ölçüde distal tübül ve toplayıcı kanalda sodyum emilimini artırırken eşzamanlı olarak potasyum atımını artırır. Böylece, aldosteron, hücredışı sıvıda sodyumun korunmasına neden olurken, potasyumun idrarla atılmasına yol açar.

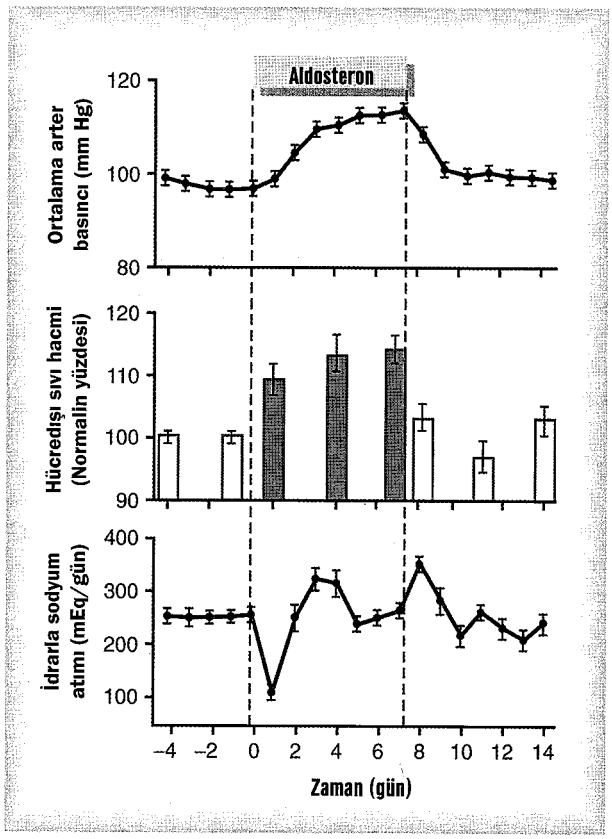
Plazmada aldosteronun yüksek konsantrasyonda bulunması idrarla sodyum kaybını günde sadece birkaç miliekivalan olacak şekilde ileri derecede azaltabilir. Aynı zamanda idrarla potasyum kaybı birkaç kat artar. Böylece plazmadaki yüksek aldosteronun net etkisi hücredışı sıvıda potasyumu azaltırken toplam sodyum miktarını artırmaktır.

Buna karşılık, aldosteron salgısının yokluğu, idrarla günde 10-20 gram sodyum kaybına neden olabilir. Bu miktar vücuttaki tüm sodyumun onda biri ile beşte birine eşittir. Aynı zamanda, potasyum da hücredışı sıvıda korunur.

Yüksek Miktarda Aldosteron Hücredışı Sıvı Hacmini ve Arteryel Basıncı Artırır; Plazma Sodyum Konsantrasyonuna Çok Az Etki Gösterir. Aldosteron böbreklerden sodyumun atılma hızını azaltmada güçlü bir etkiye sahip olmasına rağmen, hüredışı sıvının sodyum konsantrasyonunda sadece birkaç miliekivalan artışa neden olur. Bunun nedeni, sodyumun tübüllerden geriemilimi sırasında eşzamanlı olarak eşit miktarda suyun da ozmotik olarak geriemilmesidir. Ayrıca, hücredışı sıvı sodyum konsantrasyonundaki küçük artışlar susamayı uyarır ve su alımını artırır. Böylece, hücredışı sıvı hacmi, sodyum konsantrasyonu hemen hiç değişmeksizin sadece tutulan sodyum kadar artar.

Aldosteron vücudun en güçlü sodyum tutucu hormonlarından biri olmakla birlikte, yüksek miktarda aldosteron salgılanması sodyum birikiminde geçici bir etkiye yol açar. Aldosterona bağlı olarak hücredışı sıvı hacminde bir veya iki günden fazla süren artma Bölüm 19'da açıklandığı gibi arteryel basınçta artışa neden olur. Arteryel basınçta artma su ve tuzun böbrekler tarafından atılımını ileri derece artırır. Bu olaya *basınç diürezi* ve *basınç natriürezi* denir. Böylece, hücredışı sıvı hacmi normalin yüzde 5-15 üstüne çıktığında, arteryel basınç da 15-25 mm Hg artar ve bu kan basıncındaki artış fazla aldosterona rağmen tuz ve suyun böbreklerden atımını normale döndürür (Şekil 77-3).

Basınç natriürezi ve diürezinin bir sonucu olarak böbreklerden tuz ve suyun atımında görülen bu sekon-



ŞEKİL 77-3

Köpeklerde, aldosteron infüzyonunun arter basıncı, hücredışı sıvı hacmi ve sodyum atımı üzerine etkisi. Aldosteronun normal plazma konsantrasyonunu yaklaşık 20 kat artıracak şekilde infüze edilmesine karşın, infüzyonun 2. gününde arter basıncının artması ve idrarla sodyum atılmasının normale dönmesi ile birlikte sodyum birikmesinden "kaçış" olayına dikkat ediniz. (Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ'nin bulgularından: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". Hypertension 6 (suppl I): I-183-I-192,1984.)

der artışa *aldosterondan kaçma* denir. Bunu izleyerek, vücudun tuz ve su kazanma hızı sıfır olur; su ve tuz alımı ile böbreklerden su ve tuz atımı arasında denge sağlanır. Ancak, aynı zamanda kişide fazla aldosterona maruz kaldığı sürece hipertansiyon gelişir.

Tersine, aldosteron *salgısı* sıfır olduğu zaman idrarla büyük miktarlarda tuz kaybedilir ve böylece sadece hücredışı sıvıda sodyum klorür miktarı azalmakla kalmaz, aynı zamanda hücredışı sıvı hacmi de azalır. Sonuçta şiddetli hücredışı sıvı su kaybı ve kan hacminde azalma *dolaşım şokuna* yol açar. Bu durumda, derhal tedaviye başlanmazsa böbretüstü bezlerinin aldosteron salgılanmasını aniden durdurmasını izleyen birkaç gün içinde ölüm meydana gelir.

Yüksek Miktarda Aldosteron Hipokalemi ve Kas Zayıflığına Neden Olur; Aldosteronun İleri Derecede Azalması Hiperkalemi ve Kardiyak Toksisiteye Neden Olur. Yüksek miktarda aldosteron sadece potasyumun hücredışı sıvıdan idrarla aşırı miktarda kaybına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda potasyumun hücredışı sıvıdan vücudun birçok hücresine taşınmasını da uyarır. Böylece, bazı adrenal tümör tiplerinde olduğu gibi, aşırı aldosteron salgısı plazma potasyum konsantrasyonunda ciddi bir azalmaya neden olur. Sıklıkla normal değeri olan 4,5 mEq/L'den 2 mEq/L'ye kadar azalır. Bu duruma *hipokalemi* denir. Potasyum konsantrasyonu normalin yarısına indiği zaman, sıklıkla ağır kas zayıflığı gelişir. Bu durum, sinir ve kas lifi zarlarında normal aksiyon potansiyeli iletisini engelleyen elektriksel uyarılabilirlik değişikliklerine bağlıdır.

Diğer taraftan, aldosteron yetersiz olduğu zaman hücredışı sıvı potasyum konsantrasyonu normalin çok üstüne çıkar. Normalin yüzde 60-100'ün üzerine çıktığı zaman kalp kasılması zayıflar ve aritmi gelişir. Potasyumun giderek daha yüksek konsantrasyonlarda artması kaçınılmaz olarak kalp yetersizliğine yol açar.

Yüksek Miktarda Aldosteron Tübüler Hidrojen Salgısını Artırır ve Hafif Derecede Alkaloza Yol Açar. Aldosteron toplayıcı tübüllerin esas hücrelerinde sodyumun geriemilimi için potasyum değişimini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda kortikal toplayıcı tübüllerin *interkale hücrelerinde* sodyumla değişmeli olarak hidrojen iyonlarının salgılanmasına da neden olur. Bunun belirgin sonucu, hücredışı sıvıda hidrojen iyon konsantrasyonunun azalmasıdır. Bu etki genellikle hafif derecede alkaloza neden olur.

Aldosteron, Ter Bezleri, Tükürük Bezleri ve Barsak Epitel Hücrelerinde Sodyum ve Potasyum Taşınmasını Uyarır

Aldosteron hemen daima ter ve tükürük bezlerinde böbrek tübülleri üzerine gösterdiği etkileri gösterir. Bu bezlerin her ikisi de büyük miktarda sodyum klorür içeren primer salgı yaparlar ancak sodyum klorürün büyük kısmı salgı kanallarından geçerken geriemilirken, potasyum ve bikarbonat iyonları ise salgılanır. Aldosteron, kanallardan sodyum klorür geriemilimini ve potasyum sekresyonunu büyük ölçüde artırır. Ter bezlerindeki etkisi sıcak ortamda vücut tuzunu korumak açısından önemlidir. Tükürük bezlerindeki etkisi fazla miktarda tükürük kaybedildiği zaman tuzu korumak için gereklidir.

Aldosteron ayrıca barsaklardan sodyum emilimini belirgin şekilde artırır. Bu durum özellikle kolonda dışkıyla sodyum kaybını önler. Diğer taraftan, aldosteron yokluğunda, sodyum emilimi yetersizdir ve bu durumda klorür ve diğer anyonlar ile suyun emilimi de azalır. Emilemeyen sodyum klorür ve su ishale yol açarak vücuttan tuz kaybını daha fazla artırır.

Aldosteron Etkisinin Hücresel Mekanizması

Uzun yıllardan beri mineralokortikoidlerin vücuttaki tüm etkileri bilinmesine rağmen, aldosteronun tübül hücrelerinde sodyum transportunu artırmadaki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sodyum geriemiliminde artışa yol açan hücresel olayların sırası aşağıdaki gibidir.

Önce aldosteron, hücre zarı lipitlerinde çözünebilirliği sayesinde tübül epitel hücrelerine kolaylıkla difüze olur.

İkinci olarak aldosteron, tübül hücrelerinin sitoplazmasında ileri derecede özgün olan bir *reseptör proteinle* birleşir. Bu protein sadece aldosteron ile veya ona benzer bileşiklerle birleşmeye izin veren stereomoleküler bir yapı gösterir.

Üçüncü olarak, aldosteron-reseptör kompleksi veya bu kompleksin ürünü çekirdeğe difüze olur. Bunun sonucunda, sodyum ve potasyum transportuyla ilişkili bir veya daha fazla haberci RNA tipi oluşturmak üzere DNA'nın bir veya daha fazla özgün bölgesi uyarılır.

Dördüncü olarak, haberci RNA sitoplazmaya geriye difüze olur ve ribozomlarla birleşerek protein oluşumuna neden olur. Yapılan proteinler (1) bir veya daha fazla enzimin ve (2) hücre zarında sodyum, potasyum ve hidrojen transportu için gerekli olan tüm zar taşıma proteinlerinin bir karışımıdır. Özellikle yapımı artan enzimlerden biri *sodyum-potasyum adenozin trifosfataz*'dır. Bu enzim böbrek tübül hücrelerinin *bazolateral zarlarında* sodyum ve potasyum değişimini sağlayan pompanın temel parçası olarak çalışır. Belki aynı öneme sahip diğer bir protein de, aynı tübül hücresinin *lümen tarafındaki zarına* gömülü bir kanal proteinidir ve sodyum iyonlarının tübül lümeninden hücreye hızla difüzyonuna imkan verir. Daha sonra sodyum, hücrenin bazolate-

ral zarında yerleşmiş sodyum-potasyum pompasıyla pompalanır.

Böylece aldosteron, sodyumun taşınmasında hızlı bir etkiye sahip değildir. Zira sodyumun taşınması için gerekli özgün hücreiçi madde veya maddelerin oluşumuna yol açan olaylar dizisi zaman almaktadır. Hücrede yeni RNA'nın belirmesi için yaklaşık 30 dakika, sodyum taşınma hızının artmaya başlaması için yaklaşık 45 dakika gereklidir. Etki, ancak birkaç saat sonra en yüksek düzeye ulaşır.

Aldosteron ve Diğer Steroid Hormonların Olası Genom Dışı Etkileri

Son çalışmalar aldosteron dahil birçok steroidin 60 ile 90 dakikalık gecikmeyle yavaş olarak genomik etki geliştirdiği ve gen ekspresyonu (okunması) ile yeni protein sentezini ortaya çıkardığı gibi, birkaç saniye veya dakikada ortaya çıkan hızlı *genom dışı etkilerine* de işaret etmiştir.

Bu genom dışı etkilerin, peptit hormonların sinyal iletisinde kullanılana benzer biçimde, ikinci haberci sistemlerle eşleşen hücre zarı reseptörlerine steroidlerin bağlanması sonucu ortaya çıktığına inanılmaktadır. Örneğin aldosteronun böbrek toplayıcı tübüllerinin epitel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde cAMP oluşumunu iki dakikadan daha az bir sürede artırdığı gösterilmiştir. Bu süre gen okunması ve yeni protein sentezi için oldukça kısadır. Diğer tip hücrelerde aldosteronun fosfatidil inositol ikinci haberci sistemini hızla uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte aldosteronun hızlı etkisinden sorumlu reseptörlerin kesin yapısı ve steroidlerin bu genom-dışı etkilerinin fizyolojik önemi saptanamamıştır.

Aldosteron Salgısının Düzenlenmesi

Aldosteron salgısının düzenlenmesi hücredışı sıvı elektrolit konsantrasyonları, hücredışı sıvı hacmi, kan hacmi, arter basıncı ve böbrek işlevinin birçok özel yönlerinin düzenlenmesi ile yakından ilişkilidir. Bu konu, Bölüm 28 ve 29'da ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bununla birlikte, burada aldosteron salgısının kontrolünün önemli noktaları sıralanacaktır.

Zona glomerüloza hücreleri tarafından salgılanan aldosteron, zona retikülaris ve zona fasikülata hücreleri tarafından salgılanan kortizol ve androjenlerden hemen tamamen bağımsız bir şekilde kontrol edilir.

Aldosteronun düzenlenmesinde temel rol oynayan dört faktör bilinmektedir. Olası önem sırasına göre bunlar aşağıdaki gibidir:

1. Hücredışı sıvıda potasyum konsantrasyonunun artması aldosteron salgısını önemli ölçüde artırır.
2. Renin-anjiyotensin sistem aktivitesinin artması da aldosteron salgısını önemli ölçüde artırır.
3. Hücredışı sıvıda sodyum iyon konsantrasyonunun artması aldosteron salgısını *çok az azaltır.*
4. Ön hipofiz bezinden salgılanan ACTH, aldosteron salgısı için gereklidir ancak salgı hızını kontrol etme etkisi azdır.

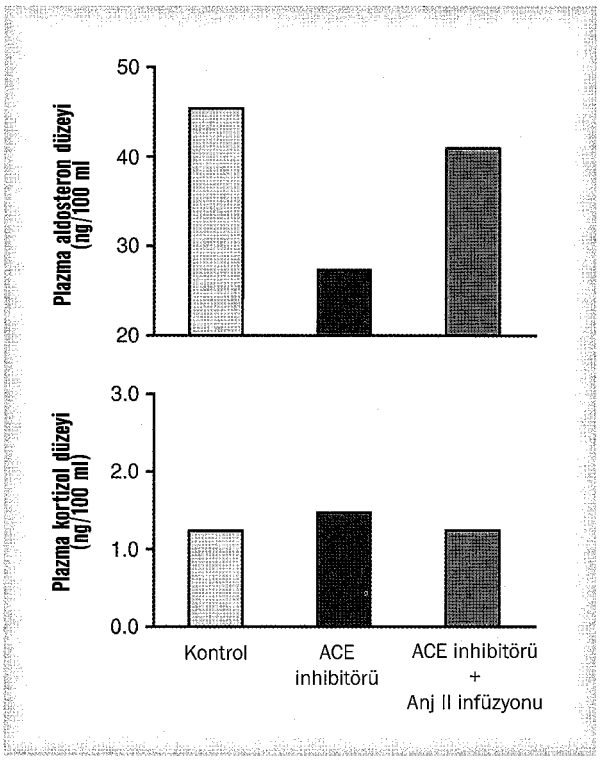
Yukarıdaki faktörlerden *potasyum iyon konsantrasyonu* ve *renin-anjiyotensin sistemi* aldosteron salgısının düzenlenmesinde çok güçlüdür. Potasyum konsantrasyonunun yüzdesinde küçük bir artış aldosteron salgısında çok fazla artışa neden olabilir. Benzer şekilde, böbrek kan akımının azalmasına yanıt olarak ortaya çıkan renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu genellikle aldosteron salgısını birkaç katına çıkarabilir. Daha sonra, aldosteron (1) fazla potasyum iyonlarının atımına yardım etmek için ve (2) kan hacmini ve arteryel basıncı artırmak için böbreklere etki eder. Böylece, renin-anjiyotensin sistemi normal aktivite düzeyine geri döner. Bu geribildirim kontrol mekanizmaları yaşamın devamı için gereklidir ve işlevlerini anlamak için Bölüm 28 ve 29 tekrar okunmalıdır.

Şekil 77-4 anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü ile anjiyotensin II oluşumunun engellenmesinin plazma aldosteron konsantrasyonu üzerine etkilerini göstermektedir. Anjiyotensin II oluşumunun önlenmesinin, plazma aldosteron konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltırken, kortizol konsantrasyonunda önemli bir değişikliğe yol açmadığına dikkat ediniz. Bu durum, sodyum alımı ve hücredışı sıvı hacmi azaldığında, anjiyotensin II'nin aldosteron salgısını uyarmadaki önemli rolünü göstermektedir.

Buna karşılık, aldosteron salgısı kontrolünde sodyum iyon konsantrasyonu ve ACTH'ın etkileri genellikle önemsizdir. Hücredışı sıvı sodyum iyon konsantrasyonunda yüzde 10-20 azalma, aldosteron salgısını iki katına çıkarabilir. Ön hipofiz bezinden salgılanan az miktardaki ACTH, genellikle gereken miktarda aldosteronun adrenal korteksten salgısı için yeterlidir. Ancak ACTH'ın tamamen yokluğu aldosteron salgısını belirgin olarak azaltabilir.

Glikokortikoidlerin İşlevleri

Mineralokortikoidler akut olarak adrenalleri çıkarılmış bir hayvanın yaşamını kurtarabildiği halde, hayvan normal duruma dönemez. Protein, karbonhidrat ve yağların kullanımını sağlayan metabolik sistemleri oldukça düzensizdir. Hayvan farklı tipteki fiziksel ve hatta mental strese karşı koyamaz ve solunum yolu enfeksiyonları gibi ufak rahatsızlıklar ölüme neden olabilir. Bu nedenle,



ŞEKİL 77-4

Sodyum verilmeyen köpeklerde anjiyotensin II (Anj II) oluşumunu önlemek için 7 gün süreyle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) verilmesi ve ACE inhibisyonundan sonra plazma Anj II düzeyini normale döndürmek için ekzojen Anj II verilmesinin etkileri. Anj II'nin engellenmesinin kortizol düzeyini çok hafifçe etkileyerek temelde plazma aldosteron düzeyini azalttığına dikkat ediniz. Bu durum sodyumun azaldığı koşullarda Anj II'nin, aldosteron salgısını uyarmadaki önemli rolünü göstermektedir. (Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, Coleman TG'nin bulgularından: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237-F424 1979.).

glikokortikoidler hayvanın yaşam süresinin uzamasında mineralokortikoidler gibi önemli işlevlere sahiptir. Bunlar aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

Adrenokortikal hormonların glikokortikoid aktivitesinin en az yüzde 95'i hidrokortizon olarak da bilinen *kortizol* salgısından kaynaklanır. Buna ek olarak, az salgılanmakla birlikte önemli miktarda glikokortikoid aktivite *kortikosteron* ile sağlanır.

Kortizolün Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

Glikoneojenezin Uyarılması. Kortizol ve diğer glikokortikoidlerin en iyi bilinen metabolik etkisi, karaciğerde glikoneojenezi (proteinler ve diğer bazı maddelerden karbonhidrat oluşumu) uyarma yeteneğidir. Sıklıkla glikoneojenez hızını 6-10 kat artırırlar. Bu kortizolün başlıca iki etkisine bağlıdır.

1. *Kortizol karaciğer hücrelerinde amino asitleri glikoza çevirmek için gerekli tüm enzimleri artırır.* Aldosteronun böbrek tübül hücrelerindeki işlevine benzer biçimde, karaciğer hücre çekirdeklerinde DNA transkripsiyonunu aktive eder ve glikoneojenez için gerekli enzimlerin haberci RNA'larının oluşumunu sağlar.
2. *Kortizol başta kas olmak üzere karaciğer dışı dokulardan amino asitlerin mobilizasyonuna neden olur.* Sonuç olarak, karaciğerde glikoneojenez olayına katılmak için daha fazla amino asit plazmada hazır olarak bulunur ve böylece glikoz yapımı artar.

Glikoneojenezin artmasının etkilerinden biri, karaciğer hücrelerindeki glikojen deposunun belirgin şekilde artmasıdır. Kortizolün bu etkisi, epinefrin ve glukagon gibi diğer glikolitik hormonların, yemek aralarında olduğu gibi, gereken durumlarda glikozu harekete geçirmelerine olanak sağlar.

Hücreler Tarafından Glikoz Kullanımının Azaltılması. Kortizol aynı zamanda, vücutta tüm hücrelerin glikoz kullanım hızını orta derecede azaltır. Bu azalmanın nedeni bilinmemekle birlikte, fizyologların birçoğu hücreye glikozun girişi ile yıkımı arasında bir noktada kortizolün doğrudan glikoz kullanım hızını yavaşlattığına inanmaktadırlar. Öne sürülen bu mekanizma glikokortikoidlerin NAD^+ oluşturmak için nikotinamid-adenin dinükleotidin (NADH), oksidasyonunu yavaşlattığı gözlemlerine dayandırılmıştır. NADH'ın glikoliz için oksitlenmesi gerektiğinden, hücreler tarafından glikoz kullanımının azalmasından bu etki sorumlu tutulmuştur.

Kan Glikoz Konsantrasyonunun Artması ve "Adrenal Diyabet". Glikoneojenez hızının artması ve hücrelerde glikoz kullanım hızında ılımlı azalma, kan glikoz konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu durum insülin salgısını uyarır. Ancak, kanda insülin düzeyinin artması plazma glikozunun kontrolünde normalde olduğu gibi etkili değildir. Tam olarak anlaşılamayan nedenlerle, yüksek miktarda glikokortikoid iskelet kası ve yağ dokusu başta olmak üzere birçok dokunun, insülinin glikoz alımı ve tüketimini uyarıcı etkilerine karşı duyarlılıklarını azaltır. Olası bir açıklama glikokortikoidlerin etkisi ile yağ dokusundan mobilize olan yüksek miktardaki yağ asitlerinin, insülinin dokulardaki etkilerini bozmalarıdır. Bu yolla, aşırı glikokortikoid salgısı, aşırı miktarda büyüme hormonu bulunan kişilerde görülene benzer şekilde karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır.

Kan glikoz konsantrasyondaki artma bazen çok fazla olur (normalin yüzde 50 veya daha fazlası) ve bu duruma *adrenal diyabet* denir. Adrenal diyabette insülin verilmesi kan glikoz konsantrasyonunu sadece orta derecede düşürür, pankreatik diyabette alınan yanıtı

oluşturmaz; çünkü dokular insülinin etkilerine dirençlidir.

Kortizolün Protein Metabolizmasına Etkileri

Hücresel Proteinlerde Azalma. Kortizolün vücudun metabolik sistemlerine temel etkilerden biri, karaciğer hariç diğer vücut hücrelerinde protein depolarını azaltmasıdır. Bu hem protein sentezinin azalmasından, hem de hücrelerde protein katabolizmasının artmasından kaynaklanır. Bu etkilerin her ikisi de, daha ileride tartışılacağı gibi karaciğer dışı dokulara amino asit transportunun azalmasından meydana gelir. Bu durum, olasılıkla temel neden değildir; zira kortizol aynı zamanda özellikle kas ve lenfoid dokular olmak üzere pek çok karaciğer dışı dokuda RNA'nın oluşumunu ve onu izleyen protein sentezini de azaltır.

Kortizolün aşırı fazlalığında, kaslar o derece güçsüzleşir ki oturmakta olan bir kişi ayağa kalkamayabilir. Lenfoid dokuların bağışıklık işlevleri normale göre ileri derecede düşme gösterebilir.

Kortizol Karaciğer ve Plazma Proteinlerini Artırır. Vücutta proteinler azalırken, karaciğer proteinleri artmaya başlar. Buna ek olarak, plazma proteinleri (karaciğerde yapılan ve sonra kana geçen) de artar. Bu artışlar tüm vücutta görülen protein azalmasının dışındadır. Bu farklılığın kortizolün karaciğere amino asit taşınmasını artırmasına (diğer hücrelerde görülmez) ve protein sentezi için gerekli karaciğer enzimlerini artırmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Kan Amino Asitlerinin Artması, Karaciğer Dışı Dokulara Amino Asit Taşınmasının Azalması ve Karaciğer Hücrelerine Taşınmanın Artması. İzole dokulardaki çalışmalar, kortizolün kas hücrelerine ve belki diğer karaciğer dışı hücrelere amino asit taşınmasını azalttığını göstermiştir.

Karaciğer dışı hücrelere amino asit taşınmasının azalması onların hücre içi konsantrasyonunu ve dolayısıyla protein sentezini azaltır. Ancak hücrelerde proteinlerin katabolizmasının devamı ile mevcut proteinlerden amino asitlerin serbestlemesi devam eder ve bunlar hücre dışına difüze olarak plazma amino asit konsantrasyonunu artırır. Böylece, *kortizol karaciğer dışı dokulardan amino asitleri mobilize eder* ve doku protein depolarını azaltır.

Plazma amino asit konsantrasyonunun ve kortizole bağlı olarak karaciğer hücrelerine amino asit taşınmasının artması sonucu karaciğerde amino asitlerin kullanımı artar. Buna bağlı olarak: (1) karaciğerde amino asitlerin deaminasyon hızı artar, (2) karaciğerde protein sentezi artar, (3) karaciğer tarafından plazma protein yapımı artar ve (4) amino asitlerin glikoza dönüşümü yani glikoneojenez artar. Böylece, kortizolün vücudun metabolik sistemlerine birçok etkisi başlıca periferik dokulardan amino asitleri mobilize etme yeteneğine ve aynı zamanda karaciğer etkileri için gerekli olan karaciğer enzimlerini artırmasına bağlanabilir.

Kortizolün Yağ Metabolizmasına Etkileri

Yağ Asitlerinin Mobilizasyonu. Kortizol kastan amino asit mobilizasyonunu artırdığı şekilde, yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu da hızlandırır. Bu da plazmada serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu ve dolayısıyla enerji için kullanımlarını artırır. Kortizol hücrelerden yağ asitlerinin oksidasyonunu artırmada doğrudan bir etkiye sahip gibi gözükmektedir.

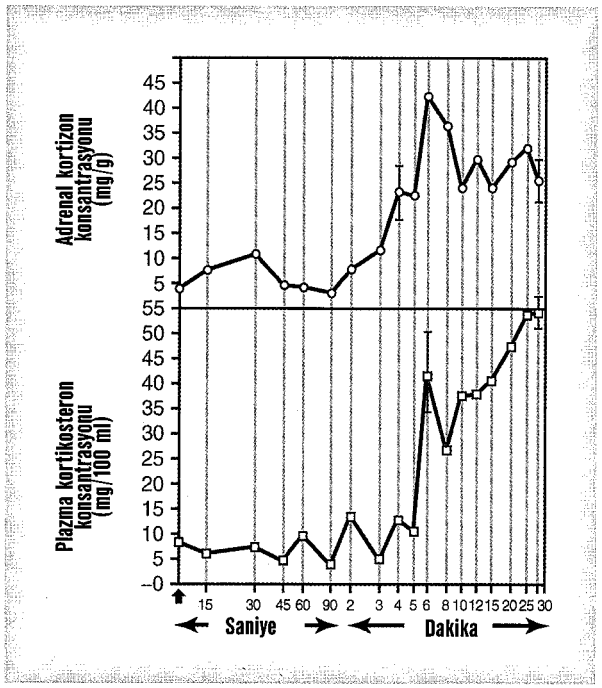
Kortizolün yağ asitlerinin mobilizasyonunu artırma mekanizması bilinmemektedir. Etkinin kısmen glikozun yağ hücrelerine taşınmasının azalmasına bağlı olması muhtemeldir. Hatırlanacağı gibi, glikozdan kaynaklanan α-gliserofosfat, bu hücrelerde trigliseritlerin depolanması ve devamı için gereklidir. Yokluğunda yağ hücrelerinden yağ asitleri serbestlemeye başlar.

Yağ asitlerinin oksidasyonunun artmasıyla birlikte, kortizola bağlı yağların mobilizasyonunun artması sonucu, hücreler açlık ve stres durumlarında metabolik sistemlerini glikoz kullanımından yağ asitlerinin kullanımına kaydırırlar. Bu kortizol mekanizmasının tamamen ortaya çıkabilmesi için saatler gereklidir. Bölüm 78'de tartışılan insülindeki azalmaya yanıt olarak gelişen benzer kaymaya göre çok daha yavaş ve daha az güçlüdür. Enerji için yağ asitlerinin kullanımının artması, vücutta glikoz ve glikojenin uzun süreli korunmasında önemli bir faktördür.

Yüksek Miktarda Kortizola Bağlı Oluşan Şişmanlık. Kortizol yağ dokusundan yağ asitlerinin orta derecede mobilizasyonuna neden olmasına rağmen, fazla kortizol salgılayan kişilerde özel bir tip şişmanlık gelişir. Vücudun göğüs ve baş bölgelerinde fazla yağ toplanarak bizon gibi gövde ve yuvarlak bir yüz "aydede yüz" oluşumuna neden olur. Sebebi bilinmemesine rağmen bu tip şişmanlığın gıda alımının aşırı şekilde uyarılmasından kaynaklandığı, böylece vücudun bazı dokularında yağ oluşumunun mobilizasyon ve oksidasyondan çok daha hızlı geliştiği öne sürülmüştür.

Kortizol Stres ve İnflamasyona Dirençte Önemlidir

Fiziksel ve nörojenik streslerin hemen her tipi ön hipofizden hızla aşırı ACTH salgılanmasına neden olur ve bunu izleyen dakikalar içinde adrenal korteksten kortizol salgısı artar. Şekil 77-5'de görüldüğü gibi bir deneyde, sıçanın iki bacak kemiğinin kırılmasını ta-



ŞEKİL 77-5

Tibya ve fibulanın kırılmasıyla oluşan strese sıçanın böbreküstü bezi korteksinin hızlı yanıtı. (Sıçanda kortizol yerine kortikosteron salgılanır.) (Drs. Guillemin, Dear, and Libscomb'ın izinleriyle.)

kiben 4-20 dakika içinde kortikosteroid oluşumu ve sekresyonunun altı kat arttığı gösterilmiştir.

Kortizol salgısını artıran farklı stres tiplerinin bir kısmı şunlardır:

1. Hemen her tip travma
2. Enfeksiyon
3. Aşırı sıcak veya soğuk
4. Norepinefrin ve diğer sempatomimetik ilaçların enjeksiyonu
5. Cerrahi
6. Deri altına nekroz yapıcı maddelerin enjeksiyonu
7. Hayvanın hareketinin kısıtlanması
8. Hemen her tip yıpratıcı hastalık

Stres halinde, kortizol salgısının çok fazla arttığını bilmemize rağmen bunun neden hayvan için yararlı olduğundan emin değiliz. Bir olasılıkla, glikokortikoidler amino asitlerin ve yağların depolardan hızla mobilizasyonuna neden olarak onları vücudun farklı dokuları tarafından enerji ve glikoz dahil diğer bileşiklerin sentezi için kullanılabilir hale getirirler. Gerçekten de, proteinlerin ciddi şekilde azaldığı doku hasarı durumlarında, hücrenin yaşamı için gerekli olan yeni proteinleri oluşturmada yeni amino asitler kullanılabilir. Ayrıca, amino asitler muhtemelen pürinler, primidinler ve kreatin fosfat gibi hücre yaşamının devamı ve yeni hücrelerin oluşumu için gerekli olan maddeleri sentez etmek için de kullanılırlar.

Ancak bunların hepsi varsayımdır. Kortizolün hemen hemen diğer tüm proteinler serbestlenmedikçe kasın kasılabilir proteinleri ve nöronların proteinleri gibi hücrenin yapısal proteinlerini mobilize etmemesi, bu varsayımı desteklemektedir. Kortizolün labil proteinleri mobilize etme yönündeki seçici etkisi sayesinde hücrelere yaşam için temel olan maddelerin sentezlenmesi için amino asitler sağlanmış olur.

Yüksek Kortizol Düzeyinin Anti-İnflamatuvar Etkileri

Travma, bakteri enfeksiyonu veya başka bir şekilde doku hasarı oluştuğu zaman daima inflamasyon başlar. Bazı koşullarda inflamasyon, travmaya veya romatoid artritteki gibi hastalığın bizzat kendisine göre daha fazla harabiyet yapar. Büyük miktarda kortizol verilmesi genellikle inflamasyonu durdurur veya verilmeye başlandığında etkilerin birçoğu gerileyebilir. Kortizolün inflamasyonu önleme etkilerini açıklamaya başlamadan önce Bölüm 33'de ayrıntılı olarak tartışılan inflamasyon olayındaki temel aşamaları gözden geçirelim.

İnflamasyonun 5 ana aşaması vardır. Bunlar: (1) inflamasyonu aktive eden histamin, bradikinin, proteolitik enzimler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi kimyasal maddeler hasarlı dokudan salınır; (2) dokulardan salınan ürünlerin bir kısmı inflamasyon alanının kan akımında artışa yol açar ve bu etkiye *eritem* denir; (3) kılcal geçirgenlikteki artış nedeniyle kapillerlerden hasarlı alana büyük miktarda plazma sızar ve bunu izleyen aşamada doku sıvısı pıhtılaşır ve sonuçta *gode bırakmayan ödem oluşur*; (4) bu alanın lökositler tarafından infiltrasyonu ve (5) günler veya haftalar sonra doku iyileşmesine yardım eden fibröz doku oluşumu gerçekleşir.

Büyük miktarda kortizol salgısı veya kişiye enjekte edilmesi iki temel *anti-inflamatuvar etkiye* yol açar: (1) inflamasyon başlamadan önce inflamasyonun erken aşamaları engellenir veya (2) eğer inflamasyon başlamışsa inflamasyonun hızla gerilemesine neden olur ve iyileşme hızını artırır. Bu etkiler aşağıda açıklanmıştır.

Kortizol Lizozomları Stabilize Ederek ve Diğer Etkilerle İnflamasyon Gelişimini Önler. Kortizol inflamasyonu önlemede aşağıdaki etkilere sahiptir:

1. *Kortizol lizozomal zarları stabilize eder.* Bu etki anti-inflamatuvar etkileri içinde en önemli olanıdır; çünkü hücreiçi lizozomal zarların parçalanmasını normale göre daha zorlaştırır. Böylece, inflamasyona neden olan harap olmuş hücrelerden salınan ve başlıca lizozomlarda depolanan proteolitik enzimlerin miktarı oldukça azalır.

2. *Kortizol muhtemelen proteolitik enzimlerin serbestlenmesinin azalmasına* sekonder bir etki olarak kılcal damar geçirgenliğini azaltır. Bu da dokulara plazma kaybını önler.
3. *Kortizol lökositlerin inflamasyon alanına göçünü ve harap olmuş hücrelerin fagositozunu azaltır.* Bu etki muhtemelen kortizolün vazodilatasyona, kapiller permeabilitede artışa ve lökositlerin mobilizasyonunda artışa neden olan prostaglandinler ve lökötrienlerin yapımını azaltmasına bağlıdır.
4. *Kortizol immün sistemi baskılar, lenfosit yapımını belirgin olarak azaltır.* Özellikle T lenfositler baskılanır. İnflamasyon alanında T hücreleri ve antikor miktarının azalması inflamasyonu başlatacak olan doku reaksiyonunu azaltır.
5. *Kortizol, hipotalamustaki sıcaklık kontrol merkezinin temel uyarıcılardan biri olan interlökin-1'in lökositlerden serbestlenmesini azaltarak ateşi düşürür.* Ateşin düşmesi vazodilatasyon derecesini azaltır.

Böylece, kortizol inflamasyonunun bütün yönlerini azaltmada genel bir etkiye sahiptir. Bunun ne kadarının kortizolün lizozomal ve hücre zarlarını stabilize etme etkisinden, ne kadarının zarar görmüş hücre zarlarında araşidonik asitten prostaglandinler ve lökötrienlerin oluşumunu azaltma etkisinden ve ne kadarının da kortizolün diğer etkilerinden kaynaklandığı bilinmemektedir.

Kortizol İnflamasyonun Gerilemesini Sağlar. İnflamasyonun iyice geliştiği durumda bile kortizol verilmesi, sıklıkla inflamasyonu saatler ya da günler içinde azaltabilir. Derhal ortaya çıkan etkisi inflamasyona neden olan faktörleri bloke etmesidir. Ancak buna ek olarak, iyileşme hızı da artar. Bu durum muhtemelen büyük miktarda kortizolün salgılandığı diğer birçok fiziksel strese karşı koymada rol oynayan iyi tanımlanamamış faktörlerden kaynaklanır. Bu durum amino asitlerin mobilizasyonu ve zarar görmüş dokuyu onarmak için kullanılmalarına, bu kritik metabolik sistemlere fazladan glikoz sağlamak için glikojenezin artmasına veya hücresel enerji için hazır yağ asidi miktarının artmasına bağlı olabilir. Belki de kortizolün inflamasyon ürünlerini inaktive etme veya uzaklaştırma etkilerine bağlıdır.

Anti-inflamatuvar etkisinin ortaya çıkmasındaki kesin mekanizma ne olursa olsun kortizolün bu etkisi romatoid artirit, romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi bazı hastalıklarla savaşmada önemli rol oynar. Tüm bu hastalıklar ağır bölgesel inflamasyonla tanımlanır ve vücuttaki zararlı etkileri hastalığın diğer etkilerinden çok inflamasyonun bizzat kendisine bağlıdır. Kortizol veya diğer glikokortikoidler bu hastalara uygulandığında, hemen daima değişmez bir biçimde 24 saat içinde inflamasyon azalmaya başlar. Hatta kortizol hastalık halini düzeltmese bile inflamatuvar yanıta bağlı zararlı etkileri önler ve bu da çoğu zaman tek başına hayat kurtarıcıdır.

Kortizolün Diğer Etkileri

Kortizol Alerjik Reaksiyonlara Karşı İnflamatuvar Yanıtı Durdurur. Antijen ve antikor arasındaki temel alerjik reaksiyon kortizoldan etkilenmez, hatta alerjik reaksiyonun sekonder etkilerinin bir kısmı görülmeye devam eder. Bununla beraber, alerjik reaksiyonların ciddi ve zaman zaman öldürücü çoğu etkilerinden inflamatuvar yanıt sorumlu olduğundan, kortizol verilmesi inflamasyon ve ürünlerinin serbestlenmesini azaltmada hayat kurtarıcı olabilir. Örneğin kortizol Bölüm 34'de açıklandığı gibi birçok kişinin ölümüne neden olan anafilakside şok veya ölümü etkin biçimde önler.

İnfeksiyöz Hastalıklarda Kan Hücreleri ve Bağışıklığa Etkisi. Kortizol kanda eozinofil ve lenfositlerin sayısını azaltır. Bu etki kortizol enjeksiyonundan sonra birkaç dakika içinde başlar ve birkaç saatte belirginleşir. Gerçekten lenfositopeni veya eozinopeni bulgusu böbreküstü bezi korteksinde aşırı kortizol yapımını gösteren önemli bir tanı bulgusudur.

Benzer şekilde, yüksek doz kortizol verilmesi vücudun tüm lenfoid dokusunda ciddi atrofiye neden olur. Bu durumda lenfoid dokudan T hücrelerin ve antikorların çıkışı azalır. Sonuç olarak vücudun yabancı istilacılar için immün yanıtı azalır. Bu bazen önceden kontrol altına alınmış tüberkülozlu kişide fulminan tip tüberkülozun ortaya çıkması gibi, normalde öldürücü olmayan hastalıkların ağırlaşmasına ve hatta ölüme yol açabilir. Diğer taraftan, kortizol ve diğer glikokortikoidlerin bağışıklığı baskılamadaki bu yeteneği kalp, böbrek ve diğer dokuların transplantasyonu sonrasında immünolojik reddi önlemede faydalı ilaçlar olmalarını sağlar.

Kortizol bilinmeyen bir nedenle eritrositlerin yapımını artırır. Böbreküstü bezlerinden fazla kortizol salgılanması sıklıkla polisitemiye ve bunun tersine hiç salgılanmaması anemiye neden olur.

Kortizolün Etkisinin Hücresel Mekanizması

Diğer steroid hormonlar gibi kortizol etkilerini öncelikle hedef hücrelerde bulunan hücreiçi reseptörlerine bağlanarak gösterir. Kortizol yağda çözünür olması nedeniyle, zarlardan kolayca difüze olur. Hücreye girer girmez sitoplazmadaki reseptörüyle bağlanır ve hormon-reseptör kompleksi gen transkripsiyonunu artırmak üzere *glikokortikoid yanıt elemanları* adı verilen özgün düzenleyici DNA dizilimleri ile etkileşime girer. *Transkripsiyon faktörleri* adı verilen diğer hücresel proteinler de bu etkileşim için gereklidir.

Glikokortikoidler çeşitli fizyolojik etkilere yol açacak olan proteinlerin mRNA'larının sentezlerini değiştirmek üzere çeşitli genlerin transkripsiyonunu artırır veya azal-

tırlar. Böylece kortizolün metabolik etkileri hızla ortaya çıkamaz; proteinlerin sentezi için 45-60 dakika, etkilerin tamamen ortaya çıkabilmesi için de birkaç saat veya gün gerekmektedir. Son dönemdeki bazı kanıtlar, glikokortikoidlerin özellikle yüksek dozlarda, hücre zarından iyon taşınması üzerine hızlı genom-dışı etkilerinin olabileceğini ve bunun tedavide sağladıkları yararlara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Kortizol Salgısının Hipofiz Bezinden Salgılanan Adrenokortikotropik Hormon Tarafından Düzenlenmesi

ACTH Kortizol Salgısını Uyarır. Zona glomerülozadan salgılanan ve salgısını potasyum ve anjiyotensinin adrenokortikal hücrelere doğrudan etkisiyle kontrol edilen aldosterondan farklı olarak, kortizol salgılayan adrenal hücrelerde hemen hiçbir uyaran doğrudan kontrol etkisine sahip değildir. Gerçekten kortizol salgısı hemen tamamen ön hipofiz bezinden salgılanan ACTH ile kontrol edilir. *Kortikotropin* veya *adrenokortikotropin* de denilen bu hormon adrenal androjenlerin yapımını da artırır.

ACTH'nın Kimyası. ACTH ön hipofizden saf şekilde izole edilmiştir. Büyük bir polipeptit olup 39 amino asit zincirlidir. ACTH'ın yıkım ürünü olan 24 amino asitli daha küçük bir polipeptit tam molekülün bütün etkilerine sahiptir.

ACTH Salgısı Hipotalamustan Salgılanan Kortikotropin-Serbestletici Faktör Tarafından Kontrol Edilir. Hipotalamustan salgılanan serbestleştirici faktörlerle kontrol edilen diğer hipofiz hormonları gibi ACTH salgısı da serbestleştirici bir faktörle kontrol edilir. Buna kortikotropin serbestletici faktör (CRH) denir. Hipotalamusun medyan eminensinden hipofizin portal sisteminin primer kapiller pleksusuna salgılanır ve sonra ön hipofiz bezine taşınarak ACTH salgılanmasına neden olur. CRH 41 amino asitten oluşan bir peptittir. CRH salgılayan nöronların gövdeleri başlıca hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde yerleşmiştir. Bu çekirdek limbik sistem ve beyin sapının daha aşağısından birçok sinirsel bağlantılar alır.

CRH yokluğunda ön hipofiz bezi sadece küçük miktarda ACTH salgılayabilir. Aşırı ACTH salgısına neden olan birçok koşulda bu sekresyon hipotalamusu da içine alan beyin bazal bölgelerinde başlayan sinyallerin daha sonra CRH ile ön hipofiz bezine aktırılmasıyla gerçekleşir.

ACTH Siklik Adenozin Monofosfatı (cAMP) Artırarak Adrenokortikal Hücrelerden Steroidlerin Salgısını Artırır. Adrenokortikal hücreler üzerine ACTH'ın başlıca etkisi hücre zarında *adenil siklazı* aktive etmektir. Bu hücrelerin sitoplazmasında *cAMP* oluşumunu uyarır ve en yüksek etkisine yaklaşık 3 dakikada ulaşır. Daha sonra cAMP adrenokortikal hormonların yapımına neden olan hücre içi enzimleri aktive eder. Bu, cAMP *ikinci haberci* sinyal sistemi için bir başka örnektir.

Adrenokortikal salgıyı kontrol etmede ACTH ile uyarılan bütün aşamalar arasında en önemlisi, protein kinaz A enziminin aktivasyonudur. *Bu enzim ilk aşama olan kolesterolün pregnenolona dönüşümüne neden olur.* Bu dönüşüm tüm adrenokortikal hormonlar için "hız-sınırlayıcı" aşamadır. Bu, ACTH'ın normal koşullarda adrenokortikal hormonların yapımında niçin gerekli olduğunu açıklar. Böbreküstü bezi korteksinin ACTH tarafından uzun süreli uyarımı, salgılamayı artırmanın yanı sıra, adrenokortikal hücrelerde, özellikle kortizol ve androjenlerin salgılandığı zona fasikülata ve zona retikülariste hipertrofi ile proliferasyona neden olur.

Fizyolojik Stres ACTH'ı ve Adrenokortikal Salgıyı Artırır

Bölümde daha önce belirtildiği gibi, fiziksel veya mental stres dakikalar içinde ACTH ve ardından kortizol salgısında 20 kata ulaşabilen bir artışa neden olabilir. Travma sonrası adrenokortikal salgıdaki hızlı ve güçlü yanıt Şekil 77-5'te açık bir şekilde görülmektedir.

Herhangi bir fiziksel stres veya doku zedelenmesiyle oluşan ağrı uyarıları, Şekil 77-6'da gösterildiği gibi, ilk olarak yukarıya beyin sapına doğru taşınır ve sonunda medyan eminense ulaşır. Buradan, hipofizin portal sistemine CRH salgılanır. Dakikalar içinde tüm kontrol ile ilgili olaylar dizisi bol miktarda kortizolün kana verilmesine yol açar.

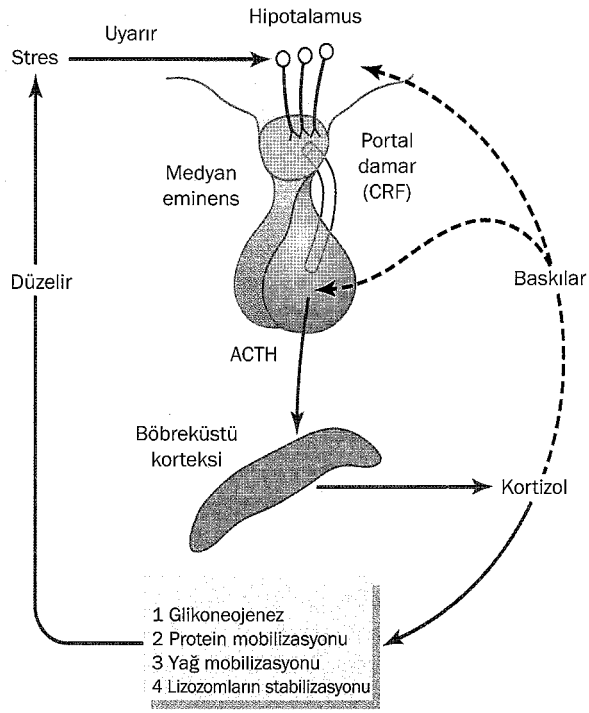
Mental stres aynı zamanda ACTH salgısında da hızlı bir artışa neden olur. Bunun limbik sistemde özellikle amigdala ve hipokampus bölgesindeki aktivite artışından kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu bölgeler daha sonra, sinyallerini posteriyor medyal hipotalamusa gönderirler.

Kortizolün Hipotalamus ve Ön Hipofizden ACTH Salgısını Azaltan Baskılayıcı Etkisi. Kortizol (1) CRH oluşumunu azaltmak için hipotalamusta ve (2) ACTH oluşumunu azaltmak için ön hipofiz bezinde doğrudan negatif geribildirim etkisine sahiptir. Her iki geribildirim, plazma kortizol konsantrasyonunu düzenlemeye yardım eder. Konsantrasyon çok arttığında, geribildirim, otomatik olarak ACTH'ı normal kontrol düzeyine indirir.

Kortizol Kontrol Sisteminin Özeti

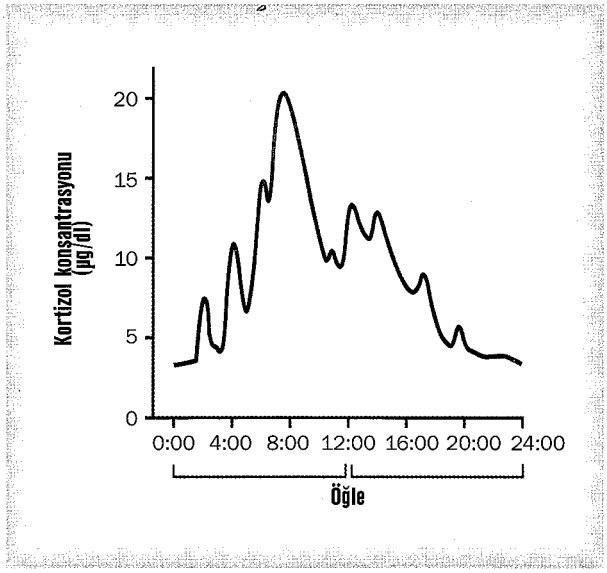
Şekil 77-6 kortizol salgısının tüm kontrol sistemini göstermektedir. Bu kontrolün temel noktası, hipotalamusun farklı tipte stresler tarafından uyarılmasıdır. Stres uyarını tüm sistemi aktive ederek hızla kortizol salgılanmasına neden olur. Daha sonra kortizol, stresli durumun zararlı etkilerini düzeltme yönünde bir seri metabolik etkileri başlatır.

Ayrıca vücut bilmediği bir stresle karşılaştığı zaman kortizol, hipotalamus ve ön hipofiz bezine doğrudan negatif geribildirim etkisi yaparak plazma kortizol konsantrasyonunu azaltır. Bununla birlikte, stres uyarıları



ŞEKİL 77-6

Glikokortikoid salgısının düzenlenme mekanizması. ACTH, adrenokortikotropik hormon; CRF, kortikotropin serbestletici faktör.



ŞEKİL 77-7

Bir gün boyunca kortizol derişiminin tipik değişim kalıbı. Sekresyondaki osilasyonlara ve sabah uyandıktan bir ya da birkaç saat sonra ortaya çıkan büyük dalgaya dikkat ediniz.

bu açıdan daha güçlüdürler. Kortizolün bu yöndeki doğrudan baskılayıcı geribildirim etkisini kırabilirler. Bu yolla gün boyunca kortizol salgısında dönemlik artışlara (Şekil 77-7) veya kronik stres varlığında uzun süreli kortizol salgılanmasına neden olurlar.

Glikokortikoid Salgısının Sirkadiyen Ritmi. Şekil 77-7'de görüldüğü gibi CRF, ACTH ve kortizol sekresyon hızı sabahın erken saatlerinde yüksek, akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Plazma kortizol düzeyi, sabah olmadan bir saat önce 20 μg/100 ml gibi yüksek bir değer ile gece yarısı 5 μg/100 ml gibi düşük değerler arasındadır. Bu etki kortizol salgısına neden olan hipotalamus sinyallerinin 24 saatlik döngüsel değişikliğinden kaynaklanır. Kişi günlük uyku alışkanlığını değiştirdiği zaman döngü de ona uygun olarak değişir. Bu siklus, kan kortizol düzeylerinin ölçüm yapılan saatlere göre değerlendirilmesi gereğinden dolayı önem taşır.

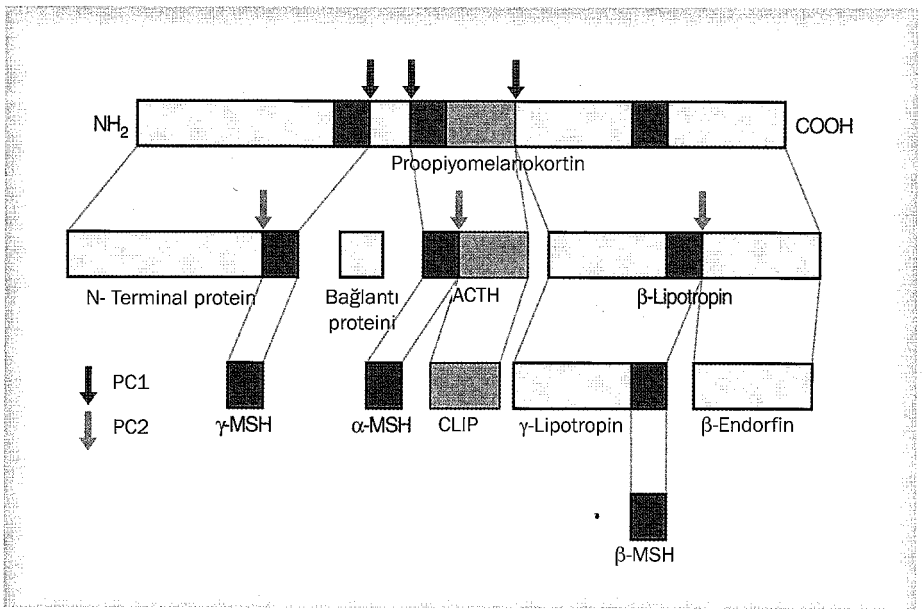
ACTH'la Birlikte Melanosit-Uyarıcı Hormon, Lipotropin ve Endorfin Sekresyonu

Ön hipofizden ACTH salgılanırken aynı anda benzer kimyasal yapılara sahip başka birçok hormon salgılanır. Bunun nedeni ACTH oluşturan RNA molekülünün başlangıçta *proopiyomelanokortin* adlı oldukça büyük bir protein molekülünü (preprohormon) oluşturmasıdır. Bu *preprohormonun* alt birimlerinden biri ACTH'dır. Bu preprohormon ayrıca *melanosit-uyarıcı hormon* (MSH), *β-lipotropin* ve *β-endorfin* ve diğer bazı hormonların da öncülüdür. Normal koşullar altında, bu hormonlar insanda belirgin bir etki gösterebilecek yeterli miktarlarda salgılanmazlar. Ancak, Addison hastalığı gibi ACTH salgısının arttığı durumlarda, diğer proopiyomelanokortin (POMC) kaynaklı hormonlar da artabilir.

POMC geni, ön hipofizin kortikotrop hücreleri, hipotalamusta arkuat çekirdekteki POMC nöronları, dermis hücreleri ve lenfoid doku gibi bazı dokularda aktif olarak eksprese edilir. Bu hücre tiplerinin tümünde POMC bir dizi daha küçük peptide işlenir. Belli bir dokuda POMC kaynaklı ürünün tam olarak ne olacağı, o dokuda bulunan işlemci enzim tipine bağlıdır. Hipofizin kortikotrop hücrelerinde *prohormon konvertaz -1* (PC1) bulunduğu ama prohormon konvertaz -2 (PC2) bulunmadığı için peptidin üretimi sonucu N -terminal peptit, bağlantı peptidi, ACTH, β-endofrin ve β-lipotropin oluşur. Hipatalamusta PC2'nin eksprese edilmesi α, β ve γ-MSH yapımını sağlar, ACTH oluşmaz. Bölüm 71'de tartışıldığı gibi, hipotalamus nöronlarında oluşan α-MSH, iştah düzenlenmesinde temel bir rol oynar.

MSH, derinin dermis ve epidermis tabakaları arasında yerleşen *melanositlerden* koyu bir pigment olan *melanin* oluşmasına ve epidermiste yayılmasına neden olur. Bir kişiye 8-10 gün süreyle MSH enjeksiyonu derinin koyuluğunu belirgin ölçüde artırabilir. Bu etki genetik olarak açık renklilere göre koyu renkli kişilerde daha belirgindir.

Aşağı sınıftan bazı hayvanlarda ön ve arka hipofizin arasında bulunan *pars intermedya* olarak adlandırılan hipofizin orta "lobu" oldukça gelişmiştir. Bu lob



ŞEKİL 77-8

Prohormon konvertaz 1 (PC1, kırmızı oklar) ve PC2 (mavi oklar) tarafından işlemden geçen proopiyomelanokortin (POMC). Bu iki enzimin dokuya özgü ekspresyonu, farklı dokularda farklı peptidlerin üretimiyle sonuçlanır. Ön hipofiz PC1 eksprese eder, sonuçta N- terminal peptit, bağlantı proteini, ACTH ve β- lipotropin oluşur. Hipotalamusda PC2'nin eksprese edilmesi α, β ve γ MSH oluşumuna yol açar ama ACTH yapılmaz. CLIP: kortikotropin benzeri ara protein.

özellikle büyük miktarlarda MSH salgılar. Bu salgı hayvanın maruz kaldığı ışık miktarına veya diğer çevresel faktörlere yanıta göre hipotalamus tarafından bağımsız olarak kontrol edilir. Örneğin kutupta yaşayan bazı hayvanların postu yazın koyulaşır, kışın ise tamamen beyazlaşır.

MSH'a benzerliği nedeniyle ACTH, MSH'nın melanosit uyarıcı etkisinin yaklaşık 1/30'una sahiptir. İnsanlarda salgılanan saf MSH miktarının ileri derecede az, ACTH'ın ise daha fazla olması nedeniyle normal koşullarda derideki melanin pigmentinin miktarını belirlemede MSH'tan çok ACTH'ın çok daha önemli olması akla daha yakındır.

Adrenal Androjenler

Bölüm 83'te detaylı şekilde tartışıldığı gibi, böbreküstü bezi korteksinden özellikle fötal yaşam sırasında adrenal androjenler denilen (en önemlisi dehidroepiandrosteron) orta derecede aktif birçok erkek seks hormonu sürekli olarak salgılanır. Ayrıca dişi cinsiyet hormonları olan progesteron ve östrojen de az miktarlarda salgılanır.

Normal koşullarda insanda adrenal androjenlerin etkileri zayıftır. Erkek seks organlarının erken gelişiminin kısmen, çocuklukta salgılanan adrenal androjenlerden kaynaklanması olasıdır. Adrenal androjenler dişide sadece puberte öncesi değil yaşam boyunca da hafif etkiler gösterir. Dişide koltuk altı ve genital kılların büyümesinde bu hormonların rolü vardır. Adrenal androjenlerin bir kısmı adrenal dışı dokularda androjenik aktivitenin çoğundan sorumlu olan erkek seks hormonu testosterona dönüştürülür. Androjenlerin fizyolojik etkileri Bölüm 80'de erkek seks işleviyle ilgili olarak tartışılacaktır.

Adrenokortikal Salgı Bozuklukları

Hipoadrenalizm-Addison Hastalığı

Addison hastalığı, adrenal kortekste adrenokortikal hormon yapımının yetmezliğinden kaynaklanır. Bunun nedeni sıklıkla adrenal korteksin *primer atrofisidir*. Vakaların yaklaşık yüzde 80'inde atrofi kortekse karşı gelişen otoimmüniteye bağlıdır. Böbreküstü bezi korteksinin işlevinin azalması sıklıkla böbreküstü bezinin tüberküloza bağlı hasarı veya kanser dokusunun adrenal kortekse yayılımı sonucu ortaya çıkar. Addison hastalığındaki bozukluklar aşağıdaki gibidir.

Mineralokortikoid Eksikliği. Aldosteron salgısı eksikliği böbrek tübüllerinden sodyum geriemilimini fazlasıyla azaltır ve idrarla büyük miktarda sodyum ve klorür iyonları ile su kaybına neden olur. Net sonuç hücredışı sıvı hacminin ileri derecede azalmasıdır. Ayrıca, sodyum geriemilimi için değişmeli olarak potasyum ve hidrojen iyonlarının salgısının yetersizliği hiponatremi, hiperkalemi ve hafif asidoza yol açar.

Hücredışı sıvı azaldığı için plazma hacmi düşer, eritrosit konsantrasyonunu belirgin olarak artar, kalp debisi azalır ve hasta şoktan ölür. Mineralokortikoid salgısının sona ermesinden sonra tedavi edilmeyen hastada genellikle 4 gün ile 2 hafta içinde ölüm gerçekleşir.

Glikokortikoid Eksikliği. Addison'lu bir kişide kortizol salgısının yokluğuna bağlı olarak, yemekler arasında kan glikoz konsantrasyonu normal değildir; çünkü glikoneogenezle yeterli miktarlarda glikoz sentezlenemez. Kortizol yokluğu, dokulardan protein ve yağların mobilizasyonunu da azaltır. Böylece vücudun birçok metabo-

lik işlevi baskılanır. Glikokortikoid eksikliğinin en önemli zararlı etkilerinden biri, kortizolün eksikliği nedeniyle enerji mobilizasyonunun yavaşlamasıdır. Glikoz ve diğer besinler bol olsa bile kişinin kasları güçsüzdür. Bu durum glikokortikoidlerin enerji metabolizmasının yanısıra dokuların diğer metabolik işlevlerinin devamı için de gerekli olduğunu gösterir.

Glikokortikoid salgısının yeterli olmaması da Addison'lu kişiyi çeşitli tipte stresin zararlı etkilerine karşı aşırı hassas kılar ve hafif bir solunum yolu enfeksiyonu ölüme neden olabilir.

Melanin Pigmentasyonu. Addison hastalığı olan kişilerin büyük kısmında müköz zarlarda ve ciltte pigmentasyon görülür. Melanin her zaman yaygın şekilde değil, daha ziyade lekeler şeklinde depolanmıştır. Özellikle dudakların müköz zarları ve meme başının ince derisi gibi derinin ince kısımlarında depolanır.

Melanin depolanmasının nedeninin aşağıdaki gibi olduğuna inanılır: Kortizol salgısı baskılandığı zaman, hipotalamus ve ön hipofize uygulanan normal negatif geribildirim de baskılanır ve böylece ACTH'ın aşırı salgısı ile eşzamanlı olarak MSH'ın salgı miktarı da artar. Pigmentasyona muhtemelen anormal miktarda salınan ACTH neden olur, çünkü ACTH MSH'a benzer şekilde melanositlerden melanin oluşumunu uyarabilir.

Addison Hastalarının Tedavisi. Adrenalleri tümüyle harap olan bir kişi tedavi edilmezse, güçsüzlük ve genellikle dolaşım şoku nedeniyle birkaç gün veya birkaç hafta içinde ölür. Ancak böyle bir kişiye, günlük az miktarlarda mineralokortikoid ve glikokortikoid uygulanırsa yıllarca yaşayabilir.

Addison Krizi. Bölümün başında belirtildiği gibi fiziksel ve mental stresin farklı tiplerine yanıt olarak büyük miktarlarda glikokortikoid salınır. Addison'lu bir kişide glikokortikoid salgısı strese bağlı artma göstermez. Ancak travma, hastalık, ameliyat gibi diğer streslerde, glikokortikoid gereksiniminin akut olarak fazla olduğu durumlarda ölümü önlemek için normal miktardaki glikokortikoidlerin on katı veya daha fazlası verilmelidir.

Stres sırasında ortaya çıkan ağır güçsüzlükle birlikte fazladan glikokortikoid gereksinimi duyulan duruma *addison krizi* adı verilir.

Hiperadrenalizm-Cushing Sendromu

Böbreküstü bezi korteksinin aşırı salgısı sıklıkla *Cushing sendromu* denilen hormonal etkiler kompleksine neden olur. Cushing sendromundaki anormalliklerin çoğu, anormal miktarda kortizol salgılanmasından kaynaklanır; ancak androjenlerin aşırı salgılanması da önemlidir. Hiperkortizolizm çok sayıda nedene bağlı olabilir. Bunlar arasında (1) ön hipofiz bezinin adenomları yer alır. Aşırı miktarda ACTH salgılanması, adrenal hiperplaziye ve dolaylı olarak yüksek miktarda kortizol salgısına neden olur. (2) Hipotalamusun yüksek miktarda kortikotropin-salıverici hormon (CRH) salgılanmasına neden olan işlev bozukluğu. CRH, aşırı miktarda ACTH salgılanmasını uyarır. (3) Abdominal karsinoma gibi vücudun herhangi bir yerinde "ektopik ACTH" salgılayan tümör bulunması. (4) Adrenal korteksin adenomları. Cushing Sendromu aşırı miktarda ACTH salgılanmasına sekonder olarak gelişmiş ise, bu duruma *Cushing hastalığı* adı verilir.

Cushing sendromunun en sık görülen nedeni aşırı ACTH salgılanmasıdır. Bu nedenle, plazma ACTH ve kortizol düzeyleri yüksektir. Cushing sendromu vakalarının yaklaşık olarak yüzde 20-25'i primer olarak adrenal bezlerden aşırı miktarda kortizol salgılanmasına bağlıdır ve geribildirim olarak ACTH'ın baskılanması nedeniyle genellikle ACTH düzeyi azalmıştır.

Sentetik bir glikokortikoid olan dekzametazonun yüksek dozda uygulanması ile ACTH'ya *bağlı* Cushing sendromu ile ACTH'ya *bağlı olmayan* Cushing sendromunu ayırt etmek mümkündür. ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı veya hipotalamik-hipofizer bozukluk nedeniyle aşırı miktarda ACTH salgısı olan hastalarda, çok yüksek miktarda dekzametazon bile ACTH ssalgısını baskılayamaz. Buna karşılık, primer olarak adrenal bezlere bağlı olarak aşırı kortizol salgılanması olan hastalarda (ACTH'ya bağımlı olmayan), ACTH düzeyi genellikle tayin edilemeyecek düzeyde azdır. Sıklıkla kullanılmakla birlikte dekzametazon testi bazen yanlış tanıya neden olabilir; çünkü bazı ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinde dekzametazon ile ACTH salgısı baskılanabilmektedir. Bu nedenle, Cushing sendromunun ayırıcı tanısında ilk basamak olarak düşünülmesi gerekir.

Uzun süreli yüksek doz glikokortikoid tedavisi de Cushing sendromuna neden olabilir. Örneğin, romatoid artrit gibi kronik inflamasyonu bulunan hastalar sıklıkla glikokortikoidlerle tedavi edilirler ve bu hastalarda Cushing sendromunun klinik semptomları gelişebilir.

Cushing hastalığının özgül niteliği, vücudun alt kısmından yağlar mobilize olurken aynı zamanda göğüs ve karnın en üst bölgesinde yağın fazladan depolamasıdır. Bu durum bizon hörgücü görünümüne neden olur. Steroidlerin fazla salgısı yüzün ödemli görünmesine yol açar ve hormonların bir kısmının androjenik etkinliği zaman zaman akne ve hirsutizme (yüz kıllarının aşırı büyümesi) neden olur. Şekil 77-8'in sol tarafında görüldüğü gibi, tedavi öncesi Cushing sendromlu hastada yüzün genel görünümü sıklıkla "aydede yüz" olarak tanımlanır. Bu hastaların yaklaşık yüzde 80'inde muhtemelen kortizolün hafif mineralokortikoid etkileri nedeniyle hipertansiyon vardır.

Karbonhidrat ve Protein Metabolizmasına Etkileri. Cushing sendromunda bol miktarda salgılanan kortizol yemeklerden sonra kan glikoz konsantrasyonunu bazen 200 mg/100ml gibi yüksek değerlere, normalin iki katına artırabilir. Bunun başlıca nedeni glikoneojenezin artması ve dokular tarafından glikoz kullanımının azalmasıdır.

Cushing sendromunda glikokortikoidlerin protein metabolizmasına etkileri çok belirgin hale gelmiştir. Karaciğer ve plazma proteinleri hariç vücudun hemen

hemen her yerinde doku proteinlerinin belirgin olarak azalmasına neden olur. Kaslardan protein kaybı ağır güçsüzlüğe yol açar. Lenf dokularında protein sentez kaybı immün sistemin baskılanmasına neden olur. Böylece bu hastaların çoğu enfeksiyonlardan ölür. Deri altı dokularda protein kollajen lifleri bile azalır. Bu nedenle, deri altı dokuları kolaylıkla yırtılarak büyük *morumsu çizgilerin* oluşmasına neden olur. Ayrıca kemiklerde protein depolarının azalması sıklıkla kemik güçsüzlüğüyle sonuçlanan ağır bir *osteoporoza* neden olur.

Cushing Sendromunun Tedavisi. Cushing sendromununun tedavisinde mümkünse ACTH salgısı azaltılır veya böbreküstü bezi tümörü varsa tümör çıkarılır. Hipertrofiye olmuş hipofiz bezi veya ACTH'ın aşırı salgısına neden olan hipofizin ufak tümörleri bile cerrahi veya mikrocerrahi olarak kısmen veya tümüyle çıkarılabilir veya radyasyonla harap edilebilir. Cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, *metirapon*, *ketokonazol* ve *aminoglutetimid* gibi steroidojenezi bloke eden ilaçlar veya serotonin antagonistleri ve GABA-*transaminaz inhibitörleri* gibi ACTH salgısını baskılayan ilaçlar kullanılabilir. ACTH salgısı kolaylıkla azaltılamıyorsa tek tatmin edici tedavi, genellikle bilateral kısmı (veya hatta tümüyle) adrenalektomidir. Daha sonra, yetersizlik gelişmemesi için adrenal steroidler verilir.

Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu)

Nadiren zona glomerüloza hücrelerinin ufak bir tümöründen büyük miktarda aldosteron salgılanır. Bu duruma "primer aldosteronizm" veya "Conn sendromu" adı verilir. Ayrıca bazı durumlarda hiperplastik böbreküstü bezi korteksi kortizolden çok aldosteron salgılar. Fazla aldosteronun önemli etkileri arasında hipokalemi, hücredışı sıvı ve kan hacminde hafifçe artma, plazma sodyum konsantrasyonunda çok hafif artma (genellikle 4-6 mEq/L'den fazla artma görülmez) ve hemen daima hipertansiyon yer alır. Primer hiperaldosteronizmin ilginç yönü, hipekalemiyle oluşan kas paralizisi dönemleridir. Bölüm 5'te açıklandığı gibi paralizi, hücredışı sıvı potasyum düzeyindeki azalmaya bağlı olarak sinir liflerinde aksiyon potansiyeli iletisinin baskılanması sonucu gelişir.

Primer aldosteronizmin tanı ölçütlerinden biri, plazmada renin konsantrasyonunun azalmasıdır. Bu bulgu, aldosteron fazlalığına bağlı olarak renin salgısının geribildirimle baskılanmasına veya aldosteronizmden kaynaklanan hücredışı sıvı hacmindeki ve arteryel basınçtaki artışa bağlıdır.

Primer aldosteronizmin tedavisi, genellikle tümörün veya hiperplaziye bağlı ise, adrenal dokunun büyük bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Adrenogenital Sendrom

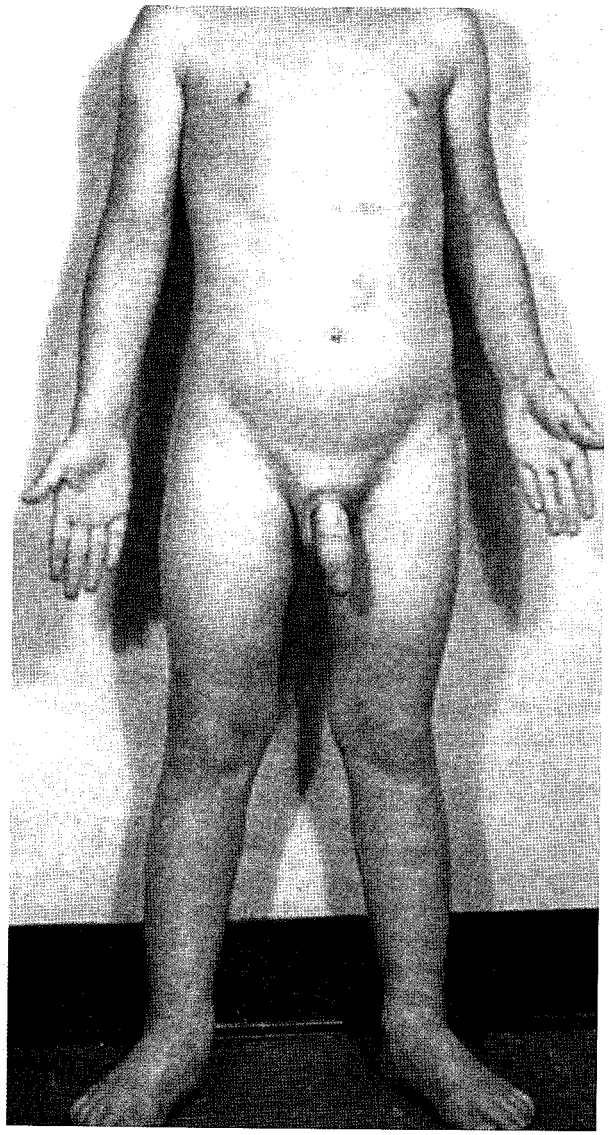
Bazen adrenogenital tümör fazla miktarda androjen salgılayarak vücutta yoğun maskülinizan (erkeksileşme) etkilere neden olur. Bu durum dişide olursa, viril karakterler gelişir. Bunlar sakal büyümesi, sesin kalınlaşması, genetik yatkınlık varsa kellik, pubis ve vücut kıllarının erkeğe benzer dağılımı, klitorisin penise benzer şekilde büyümesi ve tipik erkeksi karakterleri veren deri ve özellikle kastaki protein depolanmasıdır.

Puberte öncesi dönemde, erkekte kıllanma yapan böbreküstü bezi tümörü dişide görülen özelliklerin yanısıra, erkek cinsiyet organların erken gelişmesi ve erkek seksüel arzularının ortaya çıkmasına neden olur. Şekil 77-10'da adrenogenital sendromlu 4 yaşındaki bir erkek çocuğunda erkek cinsiyet organlarının tipik gelişimi görülmektedir. Erişkin erkekte adrenogenital sendromun virilizan karakterleri genellikle testisten salgılanan testosteronun oluşturduğu normal erkek özellikleri ile maskelenmiştir. Bu nedenle, erişkin erkekte adrenogenital sendromu teşhis etmek genellikle zordur. Adrenogenital sendromda, idrarda 17-ketosteroidlerin (androjenlerden gelen) atımı normalin 10-15 katı olabilir. Bu bulgu hastalığın tanısında kullanılabilir.



ŞEKİL 77-9

Adrenal bezlerin tüme yakın çıkarılmasından önce (sol) ve sonra (sağ) Cushing sendromu olan bir kişi. (Dr. Leonard Posey'in izniyle.)



ŞEKİL 77-10

Dört yaşındaki bir erkek çocukta adrenogenital sendrom. (Dr. Leonard Posey'in izniyle.)

Kaynaklar

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M: Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 88: 5993, 2003.

Besser GM, Thorner MO: Compherehensive Clinical Endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science Limited, 2002.

Boldyreff B, Wehling M: Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action. News Physiol Sci 19: 97, 2004

Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N: Cushing's syndrome. Lancet 357: 783, 2001.

Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 348: 727, 2003.

De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G:The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factgor-kappa B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. Endocr Rev 24: 488, 2003.

de Paula RB, da Silva AA, Hall JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced glomerular hyperfiltration. Hypertension 43: 41, 2004.

Farman N, Rafestin-Oblin ME: Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. Am J Physiol Renal Physiol 280: F181, 2001.

Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". Hypertension 6: I183, 1984.

Larsen PR, Krnonenberg HM, Melmed S, Plonsky KS: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.

Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M,Schultz M, Tillmann HC, Rossol-Haserorth K, Wehling: Nongenomic steroid action: Controversies, questions and answers. Physiol Rev 83: 965, 2003.

New MI: Inborn error of adrenal steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol 211: 75, 2003.

Oberleithner H: Unorthodox sites and modes of aldosterone action. News Physiol Sci 19: 51, 2004.

O'Shaughnessy KM, Karet FE: Salt handling and hypertension. J Clin Invest 113: 1075, 2004.

Raff H, Findling JW: A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 138: 980, 2003.

Sheppard KE: Nuclear receptors. II. Intestinal corticosteroid receptors Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 282: G742, 2002.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84: 489, 2004.

Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 349: 776, 2003.

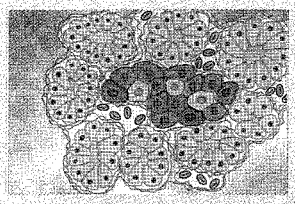
Stewart PM: Adrenal replacement therapy: time for an inward look to the medulla? J Clin Endocrinol Metab 89: 3677, 2004.

Stocco DM: StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. Annu Rev Physiol 63: 193, 2001.

Stockand JD: New ideas about aldosterone signaling in epithelia. Am J Physiol Renal Physiol 282: F559, 2002.

Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism from genesis to genetics. Trends Endocrinol Metab. 14: 310, 2003.

İnsülin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus



Pankreas, sindirim işlevine ek olarak glikoz, lipit ve protein metabolizmalarının düzenlenmesinde çok önemli olan *insülin* ve *glukagon* gibi iki hormon salgılar. Pankreas *amilin, somatostatin* ve *pankreatik polipeptit* gibi diğer hormonları da salgılamakla birlikte, bu hormonların işlevleri tam olarak bilinmemektedir. Bu bölümün amacı insülin ve glukagonun fizyolojik işlevlerini ve bu hormonların anormal sekresyonu veya aktivitesine bağlı gelişen özellikle *diyabetes mellitus* gibi hastalıkların fizyopatolojilerini tartışmaktır.

Pankreasın Fizyolojik Anatomisi. Şekil 78-1'de gösterildiği gibi, pankreas başlıca iki tip dokudan meydana gelmiştir. Bunlar: (1) duodenuma sindirim sıvılarını salgılayan asinüsler ve (2) insülin ve glukagonu doğrudan kana salgılayan *Langerhans adacıkları*'dır. Pankreasın sindirim salgıları Bölüm 64'de tartışılmıştır.

İnsan pankreası, içine hormonların salgılandığı küçük kapillerler çevresinde organize olmuş, her biri yaklaşık 0,3 milimetre çapında 1-2 milyon Langerhans adacığına sahiptir. Bu adacıklar, birbirlerinden morfolojileri ve boyanma özellikleri ile ayırt edilen başlıca üç farklı tipte hücre içerirler. Bunlar *alfa, beta* ve *delta* hücreleridir.

Beta hücreleri tüm hücrelerin yaklaşık yüzde 60'ını oluştururlar ve temel olarak adacıkların ortasında yer alırlar. Bu hücreler *insülin* ve insülinle birlikte salgılanan ve işlevi tam olarak bilinmeyen *amilin* hormonu salgılarlar. Toplam hücre sayısının yüzde 25 kadarını oluşturan alfa hücreleri glukagon salgılar. Toplam hücre sayısının yüzde 10 kadarından sorumlu delta hücreleri ise, *somatostatin* salgılar. Bunlara ek olarak PP hücresi adı verilen ve az sayıda bulunan diğer bir hücre tipi de işlevi henüz kesin olarak bilinmeyen *pankreatik polipeptit* adlı hormonu salgılar.

Langerhans adacıklarında bu hücre tipleri arasında görülen karşılıklı sıkı ilişki, hücrelerin birbirleriyle iletişimine ve hormonlardan bazılarının salgılanmasının diğer hormonlar tarafından doğrudan denetimine izin verir. Örneğin, insülin glukagonun, amilin insülinin salgılanmasını baskılarken somatostatin hem insülinin hem de glukagonun salgılanmalarını baskılamaktadır.

İnsülin ve Metabolik Etkileri

İnsülin ilk kez 1922'de Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilmiştir ve ağır diyabet hastalarını bir gecede ölüme mahkûm olmaktan çıkarıp hemen hemen normal bir yaşama döndürmüştür. Tarihsel olarak insülin "kan şekeri" ile birlikte anılmıştır. Gerçekten de insülin, bunu haklı kılacak şekilde karbonhidrat metabolizması üzerine büyük etkiler gösterir. Öte yandan, diyabetli bir hastada ölümün klasik nedenleri olan asidoz ve arteryoskleroz gibi tabloların ortaya çıkması yağ metabolizmasındaki bozukluklara bağlıdır. Yine, uzun süredir diyabeti olan hastalarda protein sentez yeteneğindeki azalma, dokuların tükenmesine ve birçok hücresel işlev bozukluklarına yol açar. Dolayısıyla açıkça görüldüğü gibi, insülin neredeyse karbonhidrat metabolizmasını etkilediği ölçüde, yağ ve protein metabolizmasını da etkilemektedir.

İnsülin Enerji Bolluğuna Eşlik Eden Bir Hormondur

Daha sonraki birkaç sayfada insülini tartışırken belirgin bir şekilde ortaya çıkacak olan nokta, insülin salgılanmasının enerji fazlalığına eşlik ettiğidir. Yani, di-

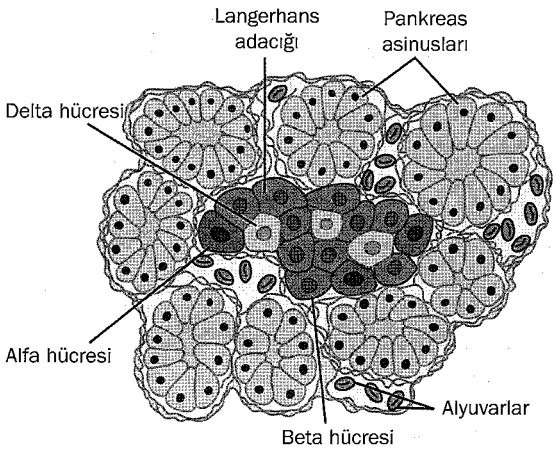
yette enerji verici gıdaların bol miktarda bulunması ve özellikle aşırı miktarda karbonhidrat varlığı halinde insülin büyük miktarlarda salgılanır. İnsülin, daha sonra bu aşırı miktardaki enerji maddelerinin depolanmasında önemli bir rol oynar. Aşırı miktarda karbonhidrat varlığında insülin bunun temel olarak karaciğer ve kaslarda glikojen şeklinde depolanmasına neden olur. Yine, glikojen şeklinde depo edilemeyen karbonhidrat fazlasının tamamı, insülinin etkisiyle yağlara çevrilerek yağ dokusunda depo edilir. Proteinlere gelince, insülinin hücrelere amino asit alımını artırma ve amino asitlerin proteinlere çevrimi üzerine doğrudan bir etkisi vardır. Buna ek olarak, insülin hücrelerin içinde daha önce oluşturulmuş proteinlerin yıkımını da baskılar.

İnsülinin Kimyası ve Sentezi

İnsülin küçük bir proteindir. İnsan insülininin molekül ağırlığı 5808'dir. Şekil 78-2'de gösterildiği gibi insülin, birbirine disülfit köprüleri ile bağlanmış iki amino asit zincirinden oluşmuştur. Bu iki amino asit zinciri birbirinden ayrıldığı zaman insülin molekülünün işlevsel etkinliği ortadan kalkar.

İnsülin, Bölüm 3'de anlatılan protein sentezine ait bilinen hücre mekanizmaları kullanılarak beta hücrelerinde sentez edilir. Sentez, *insülin preprohormonu* oluşturmak üzere, endoplazmik retikuluma tutunmuş ribozomların insülin RNA'sını translasyonu ile başlar. Bu ilk preprohormonun molekül ağırlığı yaklaşık 11.500 ise de, yaklaşık 9000 molekül ağırlığında *proinsülin* oluşturmak üzere endoplazmik retikulumda parçalanır. Bu proinsülinin büyük bölümü, salgı granülleri içine paketlenmeden önce insülin ve peptit parçaları oluşturmak üzere Golgi aygıtında daha ileri parçalanmaya uğrar. Bununla birlikte en son salgılanan ürünün yaklaşık altıda biri hala proinsülin şeklindedir. Proinsülinin insülin etkinliği hemen hemen hiç yoktur.

İnsülin kana salgılandığında dolaşımda neredeyse tümüyle serbest halde bulunur. Plazmadaki ortalama yarı ömrü sadece 6 dakika kadar olduğundan, 10-15 dakika içinde plazmadan temizlenir. Hedef hücrelerde reseptöre bağlanmış olan bölümü hariç geri kalan insülinin tamamı *insülinaz* enzimi ile temel olarak karaciğerde, daha az derecede böbreklerde, kasta ve daha az olarak diğer birçok dokuda yıkıma uğratılır. İnsülinin plazmadan hızla uzaklaştırılması önemlidir; zira insülinin kontrol işlevlerinin hızlı sona erdirilmesi bu işlevlerin başlaması kadar önem taşır.



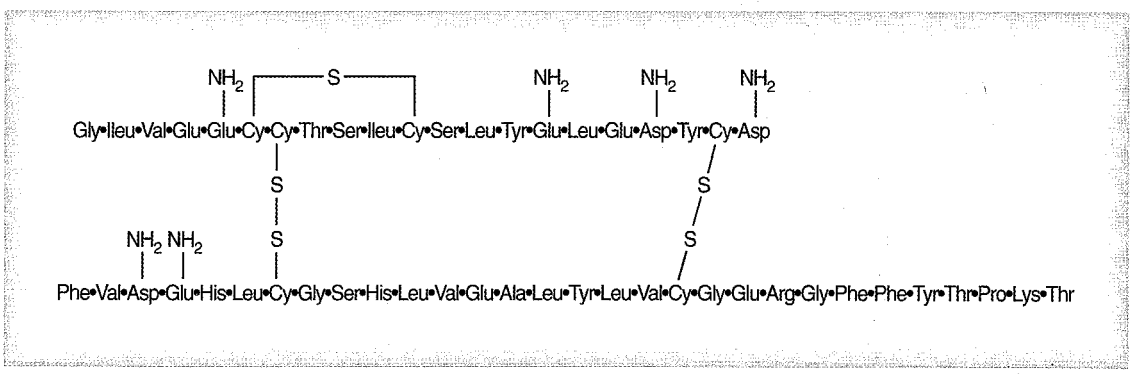
ŞEKİL 78-1

Pankreastaki Langerhans adacığının fizyolojik anatomisi.

Hedef Hücre Reseptörlerinin İnsülin Tarafından Aktive Edilmesi ve Sonuçtaki Hücresel Etkiler

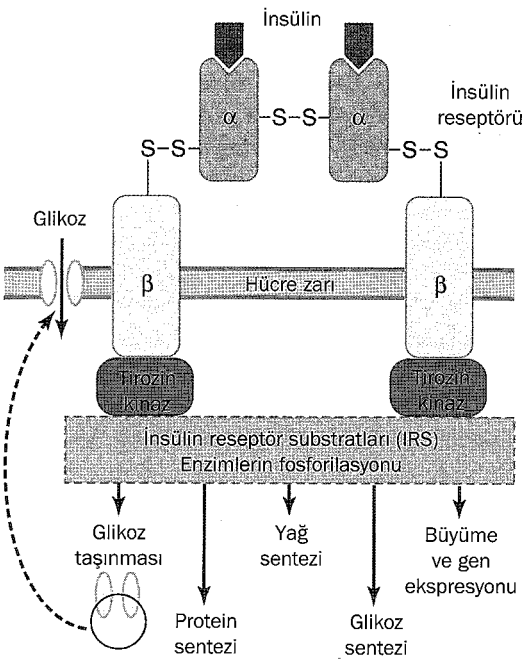
İnsülinin hedef hücrelerdeki etkilerinin başlayabilmesi için önce insülinin 300.000 molekül ağırlıklı bir zar reseptör proteinine bağlanarak onu aktive etmesi gerekir (Şekil 78-3). Daha sonraki etkileri oluşturan insülin değil aktive olmuş bu reseptördür.

İnsülin reseptörü birbirlerine disülfit köprüleriyle bağlanmış 4 alt birimin biraraya gelmesinden oluşmuştur. Bu alt birimlerden *iki alfa* alt birim bütünüyle hücre zarının dışında yer alırken, *iki beta alt birim* hücre zarı içine geçerek hücre sitoplazmasına doğru uzanmaktadır. İnsülin hücre dışındaki alfa alt birimlerine bağlanır; fakat beta alt birimleri ile kurulu olan köprülerden ötürü hücre içine uzanan beta alt birimleri otofosforilasyona uğrar. Böylece, insülin reseptörü, Bölüm 74'te tartışılan *enzime-kenetli reseptörün* bir örneğidir.



ŞEKİL 78-2

İnsan insülin molekülü.



ŞEKİL 78-3

İnsülin reseptörünün şematik görünümü. İnsülin, reseptörünün β-alt birimine bağlandığında β-alt birimi otofosforilasyona uğrar. Reseptörün tirozin kinaz aktivitesi hücre fosforilasyonu basamaklarını başlatır. Bu olay, glikoz, yağ ve protein metabolizmasına etkilerine aracılık eden enzimlerin aktivitelerini artırır veya azaltır. Örneğin, glikoz taşıyıcıları, glikozun hücreiçine girişini kolaylaştırmak üzere hücre zarına hareket ederler.

Reseptörün beta alt biriminin otofosforilasyonu, lokal *tirozin kinazı* aktive eder. Bu aktive olan enzim daha sonra *insülin-reseptör substratları (IRS)* olarak bilinen başka bir grup hücreiçi enzimin fosforilasyonuna neden olur. IRS'nin farklı tipleri (örn. IRS-1, IRS-2, IRS-3) farklı dokularda eksprese edilir. Olayın net etkisi, bu enzimlerden bazılarının aktive edilirken, diğerlerinin inaktive edilmesidir. Yani böylece, insülin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarına istenilen etkileri oluşturmak üzere hücreiçi metabolik mekanizmayı yönetir. İnsülin uyarısının son etkileri şu şekilde sıralanır:

1. İnsülinin zar reseptörlerine bağlanmasını izleyen saniyeler içinde, vücuttaki hücrelerin yaklaşık %80'inin zarlarında glikoza karşı geçirgenlik ileri derecede artar. Bu durum özellikle kas ve yağ hücreleri için doğru ise de *beyindeki nöronların büyük çoğunluğu için geçerli değildir*. Hücre içine taşınan glikoz derhal fosforlanır ve karbonhidrat metabolizma işlevlerinin tümünde kullanılacak bir substrat haline gelir. Artmış glikoz taşınmasının çok sayıda hücreiçi veziküllerinin hücre zarı ile birleştirilmesi sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Bu veziküller, kendi zarları üzerinde hücre zarına bağlanan ve hücre içine glikoz taşınmasını kolaylaştıran çok sayıda glikoz taşıyıcı protein molekülleri taşırlar. Ortamda insülin kalmadığında, bu veziküller yaklaşık 3-5 dakika içinde hücre zarından ayrılırlar ve gerektiğinde tekrar tekrar kullanılmak üzere hücrenin içine geri dönerler.
2. Hücre zarı amino asitlerin birçoğuna, potasyum iyonlarına ve fosfat iyonlarına geçirgenliğini artırarak, bu maddelerin hücre içine taşınmasına neden olur.
3. Daha sonraki 10-15 dakika boyunca daha birçok hücreiçi metabolik enzimin etkinlik düzeylerini değiştirmek üzere daha yavaş etkiler ortaya çıkar. Bu etkilerin ana nedeni, enzimlerin fosforilasyon durumlarında meydana gelen değişikliklerdir.
4. Çok daha yavaş etkiler saatler ve hatta günler boyu görülmeye devam eder. Bunlar ribozomlarda yeni proteinler oluşturmak üzere m-RNA'ların translasyon hızlarındaki değişikliklerden kaynaklanır. Hücre çekirdeğindeki DNA'nın transkripsiyon hızındaki değişikliklere bağlı olarak daha da yavaş etkiler ortaya çıkar. Bu yolla insülin, metabolik amaçlarına ulaşmak üzere hücrenin enzim mekanizmalarını büyük ölçüde yeniden biçimlendirir.

İnsülinin Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Fazla miktarda karbonhidrat içeren bir besinin alınmasından hemen sonra kana geçen glikoz, bu bölümün daha sonraki kısmında ayrıntılı olarak ele alınacağı gibi hızla insülin salgılanmasına neden olur. İnsülin, daha sonra glikozun vücuttaki hemen bütün dokular ve özellikle kaslar, yağ dokusu ve karaciğer tarafından hızla yakalanması, depolanması ve kullanılmasına neden olur.

İnsülin Kasta Glikozun Tutulmasını ve Metabolizmasını Artırır

Günün büyük bir bölümünde kas dokusu enerji gereksinimi için glikoz yerine yağ asitlerine bağımlıdır. Bu durumun ana nedeni normal dinlenme halindeki kas zarının, kas lifi insülinle uyarılmadığı sürece glikoza çok az geçirgen olmasıdır. Öğünler arasında salgılanan insülin miktarı önemli miktarda glikozun kas hücreleri içine girmesini artırmaya yetmeyecek kadar azdır.

Bununla birlikte, iki özel durumda kaslar büyük miktarda glikoz tüketirler. Bunlardan biri, orta şiddette veya ağır egzersizdir. Glikozun bu tüketimi büyük miktarda insülin gerektirmez; zira egzersiz yapan kas lifleri anlaşılmayan nedenlerle kasılma sürecine bağlı olarak insülin yokluğunda bile glikoza geçirgen hal alırlar.

Büyük miktarda glikozun kaslar tarafından tüketildiği ikinci özel durum, bir yemeği izleyen birkaç saattir. Bu sürede kan glikoz konsantrasyonu yüksek olup pankreas büyük miktarda insülin salgılar. Bu fazla miktarda insülin glikozun kas hücreleri içine hızla taşınmasına neden olur. Bu taşınma ise bu süre içinde kas hücresinin, daha sonra tartışacağımız gibi glikozu yağ asitlerine yeğleyerek kullanmasına neden olur.

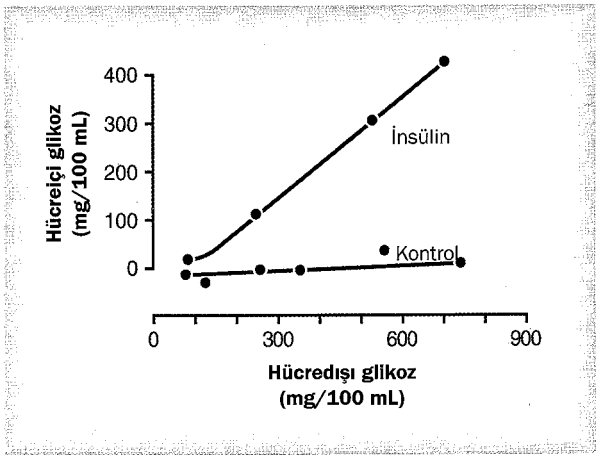
Kasta Glikojen Depolanması. Kaslar yemek sonrası, egzersiz yapmayacak olsa bile glikoz kas hücreleri içine bol miktarda taşınır ve glikozun büyük kısmı enerji için tüketileceğine kas glikojeni halinde depolanır. Bu depo-

lanma sınırı konsantrasyonun %2-3'ü kadardır. Glikojen daha sonra kas tarafından enerji üretimi için kullanılabilir. Bu depo kaslar için özellikle kısa sürede büyük enerji üretimi için yararlıdır. Ayrıca, oksijen yokluğunda glikojenin glikolitik yol ile laktik aside yıkılması birkaç dakikalık süreler için anaerobik enerji patlamaları bile sağlar.

İnsülinin Kas Hücre Zarından Glikoz Taşınmasını Kolaylaştırıcı Etkisinin Kantitatif Sonuçları. İnsülinin kas hücre zarı üzerinde glikoz taşınmasını kolaylaştırmaya kantitatif etkisi Şekil 78-4'deki deneysel sonuçlarla gösterilmektedir. "Kontrol" olarak işaretlenmiş alttaki eğri, hücre içindeki serbest glikoz konsantrasyonunu göstermektedir. Hücredışı glikoz konsantrasyonunun 750 mg/100 ml'ye kadar yükselmesine karşılık, hücreiçi glikoz düzeyi neredeyse sıfır olarak kalmaktadır. Bunun aksine, "insülin" olarak işaretlenmiş eğri, ortama insülin eklendiğinde hücreiçi glikoz konsantrasyonunun 400 mg/100 ml'ye kadar yükseldiğini göstermektedir. Yani insülinin, istirahat kas hücresi içine glikozun taşınma hızını en azından 15 kat artırabildiği çok açıktır.

İnsülin Karaciğerde Glikoz Tutulmasını, Depolanmasını ve Kullanılmasını Artırır

İnsülinin bütün etkileri içinde en önemli olanlarından biri, yemekten sonra emilen glikozun büyük bölümünü derhal karaciğerde glikojen halinde depo ettirmesidir. Daha sonra öğünler arasında, yani kişi gıda almazken ve kan glikoz konsantrasyonu düşmeye başladığında, insülin salgılanması hızla azalır ve karaciğer glikojeni parçalanarak serbest kalan glikoz, kan glikoz konsantrasyonunun çok alt değerlere inmesini engellemek üzere kana geri bırakılır.



ŞEKİL 78-4

İnsülinin kas hücreleri içindeki glikoz konsantrasyonunu artırıcı etkisi. İnsülin yokluğunda (kontrol) hücredışı glikoz konsantrasyonunun yüksek olmasına karşın hücreiçi glikoz konsantrasyonunun hemen hemen sıfır düzeyinde sürdüğüne dikkat ediniz. (Eisenstein AB.: The Biochemical Aspect of Hormone Action. Boston, Little, Brown 1964).

İnsülinin karaciğer tarafından glikozun tutulmasını ve depolanmasını sağlama mekanizması neredeyse eşzamanlı olan birçok basamağı içerir:

1. İnsülin, karaciğer glikojenini glikoza parçalayan ana enzim olan *karaciğer fosforilazını inaktive eder.* Bu işlem karaciğer hücrelerinde depolanmış glikojenin yıkılmasını önler.
2. İnsülin karaciğer hücreleri tarafından kandan *glikoz alınmasını artırır.* Bu etkiyi karaciğer hücrelerine difüze olduktan sonra, glikozun başlangıç fosforilasyonu için gereken enzimlerden biri olan *glikokinaz enziminin aktivitesini artırarak sağlar.* Fosforlanmış glikozun hücre zarından geriye difüzyonu söz konusu olmadığından, bu olay glikozun geçici olarak karaciğer hücresi içinde hapsedilmesine neden olur.
3. İnsülin, monosakkarit birimlerinin glikojen molekülleri oluşturmak üzere polimerizasyonundan sorumlu *glikojen sentaz* başta olmak üzere glikojen sentezini artıran enzimlerin etkinliğini de artırır.

Bütün bu etkinliklerin net sonucu, karaciğerde glikojen miktarının artmasıdır. Glikojen, karaciğerde hemen hemen 100 gram depo glikojen olacak şekilde, toplam karaciğer kütlesinin yaklaşık %5-6'sına ulaşacak kadar artabilir.

Yemek Arasında Karaciğerden Glikoz Serbestlenir. Bir öğün tüketildikten ve kan glikoz düzeyi düşmeye başladıktan sonra, glikozun karaciğerden kana serbestlenmesi için çeşitli olaylar gerçekleşir:

1. Kan glikozunda azalma, pankreastan insülin salgısında azalmaya neden olur.
2. İnsülin eksikliğinde, yukarıda glikojen depolanması için sıralanan etkilerin tümü tersine döner. Özellikle karaciğerde daha fazla glikojen sentezlenmesi durur ve karaciğerin kandan daha fazla glikoz alması engellenir.
3. İnsülin eksikliği (ve daha sonra tartışacağımız, bu olaya eşlik eden glukagon artışı), glikojenin *glikoz fosfata* parçalanmasına neden olan *fosforilaz* enzimini aktive eder.
4. İnsülin tarafından baskılanan *glikoz fosfataz* enzimi, insülin eksikliği nedeniyle aktif hale geçer ve fosfat kökünü glikozdan koparak uzaklaştırır. Bu da serbest glikozun kana geri difüze olmasına neden olur.

Böylece, karaciğer yemek sonrası fazla miktarda bulunan glikozu kandan uzaklaştırmakta ve öğünler arasında kan glikoz konsantrasyonu düştüğünde bu glikozu kana geri vermektedir. Klasik olarak bir öğün içindeki glikozun yaklaşık %60'ı bu yolla karaciğerde depolanıp daha sonra kana geri verilmektedir.

İnsülin Karaciğerde Aşırı Miktardaki Glikozun Yağ Asitlerine Dönüşümünü ve Glikoneogenezi Hızlandırır. Karaciğer hücrelerine hepatosit metabolizması için tüketeceği veya glikojen halinde depo edebileceğinden daha fazla miktarda glikoz girdiğinde, *insülin bu fazla glikozun yağ asitlerine dönüştürülmesini hızlandırır.* Bu yağ asitleri

daha sonra çok düşük yoğunluktaki lipoproteinler içinde trigliseritler halinde paketlenirler ve kan yoluyla yağ dokusuna taşınarak yağ halinde depolanırlar.

İnsülin, *glikoneojenezi de baskılar*. Bu etki temel olarak glikoneojenez için gereken karaciğer enzimlerinin miktarını ve aktivitelerini azaltarak sağlanır. Bununla birlikte, bu etki kısmen insülinin kas ve diğer karaciğer dışı dokulardan amino asitlerin serbestlenmesini azaltıcı etkisine bağlıdır. Bu etki sonucu glikoneojenez için gereken öncül maddelerin miktarı azaltılmış olur. Bu olay insülinin protein metabolizması üzerine olan etkisiyle ilişkili olarak daha ileride tartışılacaktır.

Glikozun Beyin Tarafından Alınması ve Kullanımı Üzerine İnsülinin Etkisiz Olması

Beyin, insülinin glikozun yakalanması ve kullanımı üzerine pek az etki yapması yönünden, vücuttaki diğer dokulardan oldukça farklıdır. Bunun yerine, *beyin hücreleri normalde glikoza geçirgendir ve glikozu insülinin aracılığı olmaksızın kullanabilirler.*

Beyin hücreleri, normalde enerji verici olarak sadece glikozu tüketmeleri ve yağlar gibi diğer enerji veren maddeleri zorlukla kullanabilmeleri yönünden de vücuttaki diğer hücrelerden oldukça farklıdırlar. Dolayısıyla, kan glikoz düzeyinin daima kritik bir düzeyin üzerinde sürdürülmesi şarttır ve bu olay kan glikoz kontrol sisteminin en önemli işlevlerinden biridir. Kan glikoz düzeyi, 20-50 mg/100 ml arasındaki çok düşük düzeylere indiğinde, bayılma, konvülsiyonlar ve hatta komaya yol açan ilerleyici sinirsel iritabilite ile karakterize *hipoglisemik şok* semptomları gelişir.

İnsülinin Diğer Hücrelerde Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

İnsülin kas hücresinde glikoz taşınma ve kullanılmasını etkilediği şekilde, diğer hücrelerin büyük çoğunluğunda (yukarıda anlatılan beyin hücreleri hariç) glikozun taşınmasını ve kullanımını artırır. Glikozun yağ hücreleri içine taşınması temel olarak yağ molekülünün gliserol kısmı için substrat sağlar. Böylece, insülin bu hücrelerde yağ depolanmasını bu dolaylı yolla artırır.

İnsülinin Yağ Metabolizmasına Etkisi

İnsülin, karbonhidrat metabolizması üzerine olan akut etkileri kadar belirgin olmamakla birlikte, yağ metabolizmasını da etkiler. Bu etkiler uzun dönemde karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkilerle eşit derecede önemlidir. Burada özellikle çok çarpıcı olan bir nokta, *insülin eksikliğinin* uzun dönemde şiddetli ateroskleroza neden olması ve bunun da çoğunlukla kalp krizleri, serebral inmeler ve diğer damar bozukluklarına yol açmasıdır. Ancak şimdi öncelikle insülinin yağ metabolizması üzerine olan akut etkilerini tartışalım.

İnsülin Yağ Sentezi ve Depolanmasını Hızlandırır

İnsülin, yağ dokusunda yağ depolanmasına yol açan birçok etkilere sahiptir. Öncelikle insülin vücut dokularının çoğu tarafından glikoz tüketimini artırdığından yağların tüketimi kendiliğinden azalacak ve bu da yağ koruyucu bir etki olarak karşımıza çıkacaktır. Bununla birlikte, insülin yağ asidi sentezini de hızlandırır. Bu durum, özellikle hızlı enerji kaynağı olarak tüketilebilecek miktardan daha fazla glikoz alınması ve böylece yağ sentezi için substrat sağlanması halinde geçerlidir. Bu sentezin hemen tamamı karaciğer hücreleri içinde gerçekleşir ve üretilen yağ asitleri daha sonra kan lipoproteinleri yoluyla karaciğerden depo edilecekleri yağ hücrelerine taşınırlar. Karaciğerde yağ asidi sentezini artıran çeşitli faktörler şunlardır:

1. *İnsülin glikozun karaciğer hücreleri içine taşınmasını artırır.* Karaciğer glikojen konsantrasyonu %5-6'ya ulaştığında bu olayın bizzat kendisi daha fazla glikojen sentezini baskılar. Bu aşamada, karaciğer hücrelerine girmiş olan glikozun tamamı yağ üretimi için kullanılmaya başlar. Glikoz önce glikolitik yolda pirüvata yıkılır ve pirüvat daha sonra, yağ asitlerinin sentezinde substrat olarak kullanılacak olan asetil koenzim A (asetil-CoA)'ya çevrilir.
2. *Aşırı miktarda glikoz enerji için kullanıldığında, sitrik asit döngüsünde fazla miktarda sitrat ve izositrat iyonları oluşur.* Bu iyonlar daha sonra, yağ asidi yapımının ilk basamağı olan *malonil-CoA* oluşturmak üzere *asetil-CoA*'nın karboksilasyonu için gereken enzim olan asetil-CoA *karboksilaz*'ı doğrudan aktive eder.
3. *Daha sonra, yağ asitlerinin büyük bölümü karaciğerde sentez edilir ve depo yağdaki trigliseritleri* oluşturmak üzere kullanılırlar. Bunlar karaciğer hücrelerinden kana lipoproteinler içinde serbestlenirler. İnsülin yağ dokusunun kapiller duvarlarında yer alan ve trigliseritleri yağ asitlerine parçalayan *lipoprotein lipaz*'ı aktive eder. Bu parçalanma sonucu yağ asitleri yağ hücreleri içine emilebilir ve yağ hücreleri içinde tekrar trigliseritlere çevrilerek depolanır.

Yağ Hücreleri İçinde Yağın Depolanmasında İnsülinin Rolü. İnsülin yağ hücrelerinde yağ depolanması için gerekli diğer iki önemli etkiye daha sahiptir.

1. *İnsülin, hormona duyarlı lipazın etkisini baskılar.* Yağ hücrelerinde daha önce depolanmış olan trigliseritlerin hidrolizine işte bu enzim neden olmaktadır. Böylece yağ asitlerinin yağ dokusundan kana serbestlenmesi baskılanmış olur.
2. *İnsülin, glikozun kas hücreleri içine taşınmasının artırılmasında kullanılan yolun tam olarak aynısıyla* glikozun hücre zarından yağ hücreleri içine taşınmasını hızlandırır. Bu glikozun bir kısmı daha sonra az miktarda yağ asidi yapımında kullanılırsa da çok daha önemlisi büyük miktarda α-gliserol fosfat oluştururlar. Bu madde, yağ hücrelerinde yağın depo şekli olan trigliseritleri oluşturmak üzere yağ asitleri ile birleşecek olan *gliserolü* sağlar. Dolayısı ile insülin bulunmadığında yağ asitleri büyük miktarda depo edilmiş olsa bile, yağ asitlerinin karaciğerden lipoproteinlere taşınması neredeyse tümüyle durdurulur.

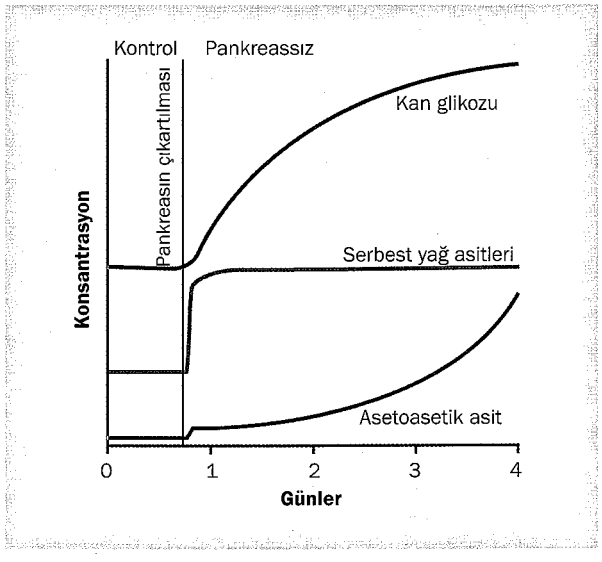
İnsülin Eksikliği, Enerji İçin Yağların Kullanımını Artırır

İnsülin yokluğunda yağ yıkımı ve yağlardan enerji sağlanmasının bütün yönleri büyük ölçüde artış gösterir. Bu olay insülin salgılanmasının en aza indiği öğünler arası dönemde normal olarak görülürse de, insülin salgılanmasının hemen hemen sıfır olduğu diyabetes mellitusta çok şiddetli bir hal alır. Buna bağlı etkiler aşağıda sunulmuştur.

İnsülin Eksikliği Depo Yağın Lipolizine ve Serbest Yağ Asitlerinin Serbestlenmesine Neden Olur. İnsülin yokluğunda, insülinin yukarıda anlatılan yağların depolanmasına olan etkilerinin tümü tersine döner. Bunlardan en önemlisi, yağ hücrelerindeki *hormona-duyarlı lipaz* enziminin şiddetle aktive olmasıdır. Bu enzim depo edilmiş trigliseritlerin hidrolizine ve bunun sonucunda kana fazla miktarda yağ asitleri ve gliserol serbestlenmesine neden olur. Böylece plazma serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu birkaç dakika içinde artar. Bu serbest yağ asitleri, beyin dışında vücuttaki hemen bütün dokular tarafından kullanılan ana enerji maddesi olma niteliği kazanır.

Şekil 78-5 insülin eksikliğinin plazma serbest yağ asitleri, glikoz ve asetoasetik asit konsantrasyonlarına olan etkisini göstermektedir. Burada dikkat edilecek nokta, pankreas çıkarılır çıkarılmaz plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunun yükselmeye başlaması ve bu artışın glikoz konsantrasyonundaki artıştan çok daha hızlı olmasıdır.

İnsülin Eksikliği Plazma Kolesterol ve Fosfolipit Konsantrasyonlarını Artırır. İnsülin eksikliğine bağlı olarak plazmada aşırı miktarda yağ asitlerinin bulunması, yağ asitlerinin karaciğerde yağ metabolizmasının iki ana ürünü olan fosfolipitler ve kolesterola çevrimini de hızlandırır. Bu iki madde ile birlikte karaciğerde oluşan aşırı trigliserit, lipoproteinler içinde kana verilir. Bazen plazma lipoproteinleri insülin yokluğunda normalin üç katı kadar artarak toplam plazma lipit konsantrasyonunun normal değeri olan %0,6'nın üzerine çıkmasına neden olur. Bu yüksek lipit konsantrasyonu ve özellikle yüksek kolesterol konsantrasyonu ağır diyabeti olan kişilerde hızla ateroskleroz gelişmesine yol açar.



ŞEKİL 78-5

Pankreasın çıkarılmasının kan glikozu, plazma serbest yağ asitleri ve asetoasetik asidin yaklaşık konsantrasyonları üzerine etkisi.

İnsülin Eksikliğinde Yağların Aşırı Kullanımı Ketoz ve Asidoza Neden Olur. İnsülin eksikliği karaciğer hücrelerinde aşırı miktarda *asetoasetik asit* üretilmesine de neden olur. Bu olayın nedenleri şunlardır: Karaciğer hücrelerinde aşırı miktarda yağ asitlerinin bulunup insülinin bulunmaması halinde, yağ asitlerinin mitokondriler içinde taşınmasından sorumlu karnitin taşıma mekanizması giderek daha fazla aktive olur. Yağ asitlerinin mitokondrilerde beta oksidasyonu son derece hızla ilerleyerek büyük miktarlarda asetil-CoA serbestleştirir. Bu fazla asetil-CoA'nın büyük bölümü daha sonra asetoasetik asit oluşturmak üzere yoğunlaştırmaya uğrar ve bu madde daha sonra dolaşıma verilir. Dolaşımdaki asetoasetik asitin büyük kısma, tekrar asetil-CoA'ya çevrilip klasik yoldan enerji üretimi için kullanılacakları hücrelere geçerler.

İnsülin yokluğu aynı zamanda, periferik dokularda asetoasetik asit tüketimini de inhibe eder. Böylece, karaciğerden o derece fazla miktarda asetoasetik asit serbestlenir ki dokular bunun tamamını metabolize edemezler. Dolayısı ile Şekil 78-5'de gösterildiği gibi asetoasetik asit konsantrasyonu, insülin salgılanmasının durmasını izleyen günler sırasında yükselir ve bazen 10 mEq/L veya daha üzerine çıkarak vücut sıvılarında ağır bir asidoza neden olur.

Bölüm 68'de açıklandığı gibi, asetoasetik asitin bir kısmı β-hidroksibütirik asit ve *asetona* da çevrilir. Asetoatetik asit ile birlikte bu iki maddeye *keton cisimleri* adı verilir ve bunların vücut sıvılarında büyük miktarda bulunmasına *ketoz* denir. İleride görüleceği gibi, şiddetli diyabette asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asit, çoğunlukla ölüme yol açan ağır *asidoz* ve *komaya* neden olabilirler.

İnsülinin Protein Metabolizması ve Büyüme Üzerine Etkisi

İnsülin Protein Sentezini ve Depolanmasını Hızlandırır. Fazla miktarda besin maddesinin dolaşımda kullanıma hazır bulunduğu, bir yemeği izleyen birkaç saat içinde sadece karbonhidratlar ve yağlar değil, proteinler de dokularda depolanır ve bunun için insülin gerekir. İnsülinin protein depolanmasını nasıl sağladığı glikoz ve yağ depolanmasındaki mekanizmalar kadar iyi anlaşılamamıştır. Bu konuda saptanan bazı gerçekler aşağıdadır:

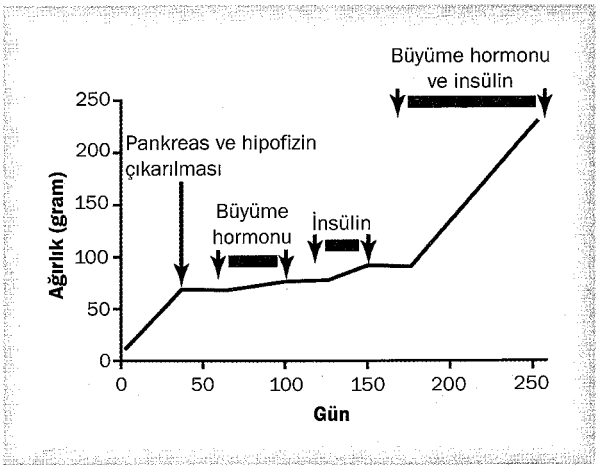
1. *İnsülin amino asitlerden birçoğunun hücreler içine taşınmasını uyarır.* En fazla taşınan amino asitler arasında *valin, lösin, izolösin, tirozin ve fenilalanin* bulunmaktadır. Böylece, insülin büyüme hormonu ile birlikte amino asitlerin hücreler tarafından alınmasını artırır. Ancak, bu olaydan etkilenen amino asitler aynı değildir.

2. *İnsülin haberci RNA'nın translasyonunu artırır* ve böylece yeni proteinler oluşturur. İnsülin bilinmeyen bir yolla ribozomların düğmesini açmaktadır. İnsülin yokluğunda ribozomlar, sanki insülin bir açma-kapama mekanizmasını çalıştırıyormuşçasına çalışmaya son verirler.
3. Uzun bir süre içinde, *insülin hücre çekirdeklerinde seçilmiş DNA genetik dizgilerinin trankripsiyon hızlarını da artırır* ve böylece RNA miktarını ve dolayısıyla protein sentezini (özellikle karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin depolanması için gerekli enzimleri artırarak) artırır.
4. *İnsülin proteinlerin katabolizmasını baskılar* ve böylece hücrelerden ve özellikle kas hücrelerinden amino asit salgılanma hızını azaltır. Bu olayın olası nedeni, insülinin hücresel lizozomlar aracılığı ile proteinlerin normal yıkımını azaltma yeteneğine sahip olmasıdır.
5. *İnsülin karaciğerde glikoneojenez hızını baskılar.* Bu etkiyi glikoneojenezi kamçılayan enzimlerin aktivitesini azaltarak gerçekleştirir. Glikoneojenezde glikoz yapımı için en fazla kulanılan substratlar plazma amino asitleri olduğundan glikoneojenezin baskılanması amino asitleri protein depolarında muhafaza eder.

Özetle, insülin protein oluşumunu artırır ve proteinlerin yıkımını önler.

İnsülin Eksikliği Protein Tüketimine Neden Olur ve Plazma Amino Asitlerini Artırır. İnsülin yokluğunda, protein depolanması hemen hemen tümüyle durur. Protein katabolizması artar, protein sentezi durur ve büyük miktarda amino asit plazmaya dökülür. Plazma amino asit konsantrasyonu önemli derecede artar ve bu fazla amino asitlerin büyük bölümü ya doğrudan enerji üretimi için ya da glikoneojenez için kullanılırlar. Amino asitlerin bu yıkımı idrarla üre atımının artmasına da yol açar. Şiddetli diyabette görülen etkiler içinde en önemlisi proteinlerin tüketimidir. Bu durum ileri derecede kas zayıflığına ve organ bozukluklarına neden olur.

İnsülin ve Büyüme Hormonunun Büyümeyi Hızlandırıcı Sinerjik Etkileri. Proteinlerin sentezi için insülin gerektiğinden, insülin bir hayvanın büyümesi için büyüme hormonu kadar gereklidir. Şekil 78-6'da pankreası ve hipofizi çıkarılmış bir sıçanın tedavi yapılmadığı sürece hiç büyüyemediği görülmektedir. Ayrıca herhangi bir anda büyüme hormonu veya insülinin tek başına kullanılması hemen hiç büyüme sağlamaz. Oysa bu iki hormonun birlikte uygulanması hayvanda dramatik bir büyümeye yol açar. Böylece, görüldüğü kadarıyla bu iki hormon büyümenin hızlanmasında birbirini destekleyici bir etki yapmakta ve herbir hormon diğerinin etkisinden farklı özgün bir işlev gerçekleştirmektedir. Olasılıkla her iki hormona olan gereksinim az bir oranda, hormonlardan herbirinin büyüme için gerekli olan farklı amino asitlerin hücre tarafından alınmasını hızlandırmasına bağlıdır.



ŞEKİL 78-6

Pankreası ve hipofizi çıkarılmış sıçanda büyüme hormonunun, insülinin ve büyüme hormonu artı insülinin büyüme üzerine etkileri.

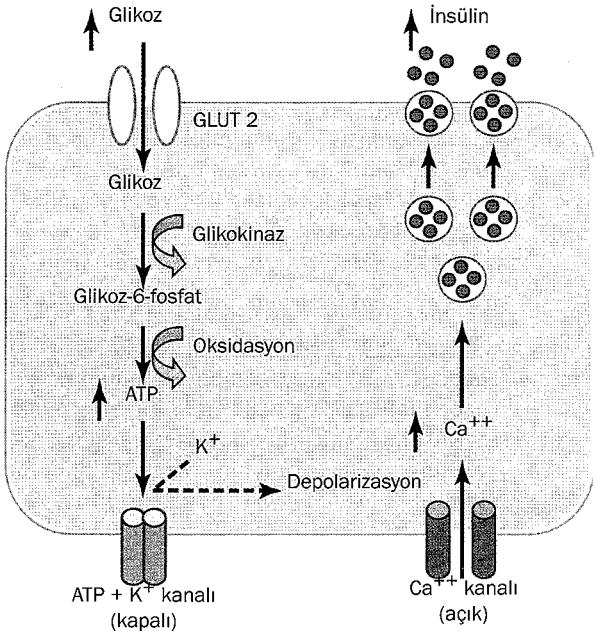
İnsülin Salgılama Mekanizması

İnsülin salgısının birincil kontrolü olan kan glikoz konsantrasyonunda artışa yanıtta pankreasın beta hücrelerince insülin salgısını sağlayan temel hücresel mekanizmalar Şekil 78-7'de gösterilmektedir. Beta hücreleri, fizyolojik aralıktaki kan glikoz konsantrasyonuyla orantılı olarak glikoz girişine izin veren çok sayıda *glikoz taşıyıcılarına (GLUT-2)* sahiptir. Hücre içinde glikoz, *glikokinaz*'la glikoz-6-fosfata fosforlanır. Beta hücresinde bu aşama, glikoz metabolizması için hız kısıtlayıcı olarak görülürken glikozu algılamada ve kan glikoz düzeyine göre salınan insülin miktarını ayarlamada temel mekanizma olarak düşünülür.

Glikoz-6-fosfat, bundan sonra hücrelerin *ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını* baskılayan adenozin trifosfatı (ATP) oluşturmak için okside edilir. Potasyum kanallarının kapanması hücre zarını depolarize eder ve böylece zar voltajındaki değişikliklere duyarlı olan *voltaja duyarlı kalsiyum kanalları* açılır, hücre zarıyla insülin-içeren veziküllerin kaynaşmasına ve hücredışı sıvıya *ekzositozla* insülin sekresyonunu uyaran kalsiyum girişine neden olur.

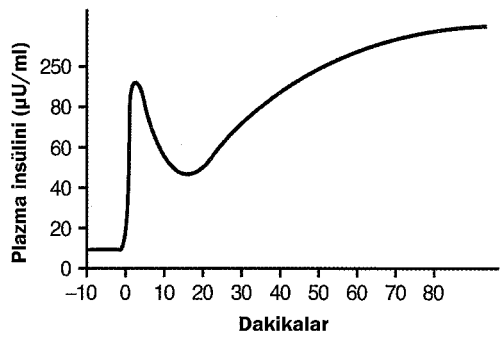
Bazı amino asitler gibi başka besinler de hücreiçi ATP düzeyini artırmak ve insülin salgısını uyarmak için beta hücrelerince metabolize edilebilir. Glukagon ve gastrik inhibitör peptit gibi bazı hormonlar ile asetilkolin, diğer sinyal yollarından geçerek hücreiçi kalsiyum düzeyini artırır ve glikozun etkisini artırsalar bile, glikoz yokluğunda bunlar insülin salgısı üzerinde temel etkiye sahip değildir. Somatostatin ve norepinefrin dahil diğer hormonlar (α-adrenerjik reseptörleri aktive ederek) insülin ekzositozunu baskılar.

Sülfonilüre ilaçları ATP'ye duyarlı potasyum kanallarına bağlanarak ve onların aktivitesini durdurarak insülin salgısını uyarır. Bu, insülin salgısını tetikleyen de-



ŞEKİL 78-7

Pankreasın beta hücreleri tarafından insülin salgılanmasının glikoz ile uyarılmasının temel mekanizması. GLUT, glikoz taşıyıcı.



ŞEKİL 78-8

Kan glikoz düzeyinde normal sınırın 2-3 katına çıkan ani bir artış sonrası plazma insülin konsantrasyonunda gözlenen artış. İnsülin konsantrasyonunda önce hızlı bir başlangıç salgılanması olduğuna ve daha sonra 15-20. dakikadan başlayarak gecikmiş ama daha yüksek ve sürekli bir konsantrasyon artışı olduğuna dikkat ediniz.

TABLO 78-1

İnsülin Salgısını Artıran veya Azaltan Faktörler veya Koşullar

İnsülin Salgısını Artıranlar	İnsülin Salgısını Azaltanlar
• Artmış kan glikozu	• Azalmış kan glikozu
• Artmış kan amino asitleri	• Açlık
• Artmış kan serbest yağ asitleri	• Somatostatin
• Gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastrik inhibitör peptit)	• α-Adrenerjik aktivite
• Glukagon, büyüme hormonu, kortizol	• Leptin
• Parasempatik uyarı; asetilkolin	
• β-Adrenerjik uyarı	
• İnsüline direnç; şişmanlık	
• Sulfonilüre bileşikleri (gliburid, tolbutamid)	

polarizasyona neden olur ve daha ilerde tartışılacağı gibi bu ilaçların tip II diyabetli hastalarda insülin salgısını uyarmada çok faydalı olmasını sağlar. Tablo 78-1 insülin salgısını artıran veya azaltan faktörlerin bir kısmını özetlemektedir.

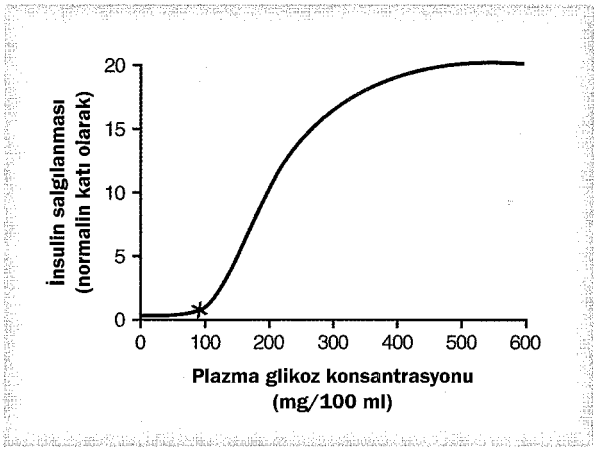
İnsülin Salgısının Kontrolü

Eskiden insülin salgısının hemen tümüyle kan glikoz konsantrasyonu tarafından denetlendiğine inanılmaktaydı. İnsülinin protein ve yağ metabolizması ile ilgili işlevleri konusundaki bilgilerimizin giderek artmasıyla insülin salgılanmasının kontrolünde kandaki amino asitlerin ve diğer faktörlerin de önemli roller oynadığı anlaşılmıştır (Tablo 78-1).

Kan Glikoz Düzeyinin Artması İnsülin Salgılanmasını Uyarır. Normalde 80-90 mg/100 ml olan *açlık* kan glikoz düzeyinde insülin salgılanma hızı en az olup 25 ng/dakika/kg vücut ağırlığı düzeyindedir ve bu düzeyin sadece çok düşük bir fizyolojik etkinliği vardır. Kan glikoz konsantrasyonu aniden normalin 2-3 katına yükselir ve bu düzeyde kalmaya devam ederse, insülin sekresyonu iki evrede belirgin şekilde yükselir. Plazma insülin konsantrasyonundaki bu değişiklikler Şekil 78-8'de gösterilmiştir.

1. Kan glikozunun akut yükselmesini izleyen 3-5 dakika içinde plazma insülin konsantrasyonu, hemen hemen 10 kat artar. Bunun nedeni, Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde daha önceden üretilmiş halde bulunan insülinin derhal kana boşaltılmasıdır. Ancak, başlangıçtaki bu yüksek salgı hızı sürdürülmez ve insülin konsantrasyonu 5-10 dakika içinde normal düzeyin yarısına kadar gerileme gösterir.
2. Yaklaşık 15 dakika sonra, insülin salgısı ikinci kez artma gösterir ve 2-3 saatte yeni bir platoya erişilir. Bu defaki salgı hızı başlangıç fazından daha büyüktür. Bu salgının nedeni, hem daha önceden üretilmiş olan insülinin eklenmesi ve hem de hücrelerde yeni insülin sentezleyen ve serbestleten enzim sisteminin aktive edilmesidir.

Kan Glikoz Konsantrasyonu ile İnsülin Salgı Hızı Arasındaki Geribildirim İlişkisi. Kan glikoz konsantrasyonu 100 mg/100 ml'nin üzerine çıktığında, insülin salgı hızı süratle artar. Şekil 78-9'de gösterildiği gibi kan glikoz konsantrasyonu 400-600 mg/100 ml olduğunda, insülin salgı hızı bazal düzeyin 10-25 katı olan bir doruğa ulaşır. Yani gli-



ŞEKİL 78-9

Farklı plazma glikoz düzeylerinde yaklaşık insülin salgısı.

koz uyarısı altındaki insülin salgısında gözlenen artış hem hızı hem de ulaşılan çok yüksek düzeyi yönünden çok çarpıcıdır. İnsülin salgısının sona ermesi de, hemen hemen aynı derecede hızlıdır ve kan glikoz konsantrasyonunun açlık düzeyine inişini izleyen 3-5 dakika içinde gerçekleşir.

İnsülin salgısının artmış kan glikoz konsantrasyonuna verdiği bu yanıt kan glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesinde son derece önemli bir geribildirim mekanizmasını oluşturur. Yani kan glikozunda artış, insülin sekresyonunu artırır. Daha sonra, insülin glikozun karaciğer, kas ve diğer hücreler içine taşınmasını hızlandırır ve böylece kan glikoz konsantrasyonu tekrar normal değere döner.

İnsülin Salgısını Uyaran Diğer Faktörler

Amino Asitler. İnsülin salgısının yüksek kan glikozu tarafından uyarılmasının yanısıra bazı amino asitler de benzer etkiye sahiptir. Bunlardan en güçlüsü, *arjinin ve lizin*'dir. Bu etki, glikozun insülin salgısını uyarmasından farklıdır. Uygulanan amino asitler kan glikozunda herhangi bir yükselme yokken insülin salgısında sadece küçük bir artışa neden olurlar. Ancak, amino asitler kan glikoz konsantrasyonu yükseldiği zaman verilirse, glikozun uyardığı insülin sekresyonu bu amino asitlerin varlığında iki katına ulaşabilir. Böylece, *amino asitler glikozun insülin salgılanmasını uyarıcı etkisini şiddetle potansiyalize ederler.*

İnsülin salgısının amino asitler tarafından uyarılması önemlidir, çünkü insülin amino asitlerin doku hücrelerine taşınmasını ve hücreiçi protein üretimini hızlandırır. Böylece, insülin karbonhidratların kullanılmasında önem taşıdığı gibi, fazla miktardaki amino asitlerin uygun kullanımı için de önem taşımaktadır.

Gastrointestinal Hormonlar. Birçok önemli gastrointestinal hormonların—*gastrin, sekretin, kolesistokinin* ve *gastrik inhibitör peptit* (görüldüğü kadarıyla bunların en önemli olanıdır)—karışımı insülin salgılanmasında orta şiddette bir artışa neden olur. Bu hormonlar yemek sonrası gastrointestinal kanaldan serbestlenirler. Daha sonra, besinlerden emilecek glikoz ve amino asitlere hazırlık olarak kan insülin düzeyinde "ön hazırlık" olarak artışa neden olurlar. Bu mide-barsak hormonları genel olarak amino asitlerle benzer şekilde etki yapar, yani artmış kan glikozuna insülin yanıtının duyarlığını artırır ve kan glikoz düzeyi yükselirken insülin salgılanma hızı da hemen hemen iki katına çıkar.

Diğer Hormonlar ve Otonom Sinir Sistemi. İnsülin salgısını doğrudan artıran veya insülin salgısı için glikoz uyarısını potansiyalize eden diğer hormonlar arasında *glukagon, büyüme hormonu, kortizol* ve daha az derecede *progesteron* ve *östrojen* bulunmaktadır. Bu hormonların uyarıcı etkilerinin önemi bunlardan herhangi birinin uzun süre büyük miktarda salgılanmasının bazen Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde tükenmeye yol açması ve bu yolla diyabetes mellitusa neden olmasıdır. Gerçekten de, bir süre bu hormonlardan bir kısmını yüksek farmakolojik dozlarda kullanan kişilerde sıklıkla diyabet gelişir. Büyüme hormonu salgılayan tümörü bulunan akromegalisi olan veya dev kişilerde ya da böbreküstü bezleri aşırı miktarda glikokortikoid salgılayan kişilerde diyabet sıktır.

Bazı koşullarda, pankreasa giden parasempatik sinirlerin uyarılması insülin salgısını artırabilir. Ancak bu etkinin insülin salgısının düzenlenmesinde fizyolojik bir önemi olduğu kuşkuludur.

Karbonhidrat ve Lipit Metabolizmaları Arasındaki "Geçişlerde" İnsülinin (ve Diğer Hormonların) Rolü

Daha önce yapılan tartışmalardan insülinin enerji için karbonhidrat kullanımını artırırken yağların kullanımını baskı altına aldığı açıkça görülmektedir. Bunun aksine, insülin eksikliği, beyin dokusu hariç diğer dokularda glikoz kullanımının aleyhine temel olarak yağ kullanılmasına neden olur. Üstelik bu geçişlerin mekanizmasını denetleyen sinyal temel olarak kan glikoz konsantrasyonudur. Glikoz konsantrasyonu düşük olduğunda, insülin salgısı baskılanmakta ve beyin dışında hemen her yerde enerji için hemen hemen sadece yağlar kullanılmaktadır. Glikoz konsantrasyonu yüksek olduğunda, insülin salgısı uyarılmakta ve yağ yerine karbonhidrat kullanılıp kandaki glikozun fazlası karaciğer glikojeni, karaciğer yağı ve kas glikojeni şeklinde depo edilmektedir. Dolayısı ile insülinin vücuttaki en önemli işlevsel rollerinden biri, bu iki gıdadan hangisinin ne zaman hücreler tarafından enerji için kullanılacağını denetlemektir.

En azından dört başka hormon daha bu geçişlerin mekanizmasında rol oynamaktadır. Bunlar: ön hipofiz bezinden salgılanan *büyüme hormonu*, böbreküstü korteksinden salgılanan *kortizol*, böbreküstü medullasından salgılanan *epinefrin* ve pankreasın Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan *glukagon*'dur. Glukagon bu bölümün daha sonraki bölümünde tartışılacaktır. Büyüme hormonu ve kortizol hipoglisemiye yanıt ola-

rak salgılanır ve her ikisi de yağ kullanımını hızlandırırken glikozun hücresel kullanımını baskılarlar. Bununla birlikte, bu hormonların her ikisinin de etkileri yavaş gelişir ve genel olarak en yüksek düzeyleri için saatler gerekir.

Epinefrin, sempatik sinir sisteminin uyarılmış olduğu stres durumlarında plazma glikoz konsantrasyonunun yükseltilmesinde özellikle önem taşır. Epinefrin diğer hormonlardan farklı olarak, aynı anda plazma yağ asidi konsantrasyonunu da artırır. Bu etkilerin nedenleri aşağıda sıralanmıştır: (1) epinefrin karaciğerde glikojenolize neden olan güçlü bir etkiye sahiptir ve birkaç dakika içinde kana büyük miktarda glikoz salıverilmesini sağlar; (2) bu hormon yağ dokusundaki hormona duyarlı lipazı aktive ettiğinden yağ hücreleri üzerine doğrudan lipolitik etkiye sahiptir ve dolayısı ile kan yağ asitleri konsantrasyonunu da büyük ölçüde artırır. Nicel olarak yağ asitlerindeki artış kan glikozunda görülen artıştan oldukça fazladır. Böylece epinefrin özellikle egzersiz, dolaşım şoku ve endişe gibi stres dönemlerinde yağ kullanımını artırır.

Glukagon ve İşlevleri

Kan glikoz konsantrasyonu azaldığı zaman Langerhans adacıklarının *alfa hücrelerinden* salgılanan glukagon hormonu, insülinin işlevlerinin tam tersi olan birçok işleve sahiptir. Bunlardan en önemlisi, kan glikoz konsantrasyonunu yükseltmektir ve bu etki de insülinin etkisine tamamen zıttır.

Glukagon da insülin gibi büyük bir polipeptittir. Molekül ağırlığı 3485 olup 29 amino asitlik bir zincirden oluşur. Saflaştırılmış glukagon bir hayvana enjekte edildiğinde belirgin *hiperglisemik* bir etki görülür. Sadece 1 μg/kg glukagon verilmesi kan glikoz konsantrasyonunu yaklaşık 20 dakika içinde 20 mg/100 ml (%25'lik bir artış) kadar yükseltir. Bu nedenle glukagona *hiperglisemik hormon* adı da verilir.

Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukagonun glikoz metabolizması üzerine temel etkileri (1) karaciğer glikojeninin yıkılması (glikojenoliz) ve (2) karaciğerde glikoneojenezin artmasıdır. Bu etkilerin her ikisi de glikozun vücuttaki diğer organların kullanımına sunulmasını büyük ölçüde artırır.

Glukagon Glikojenolizi ve Kan Glikoz Konsantrasyonunu Artırır. Glukagonun en çarpıcı etkisi karaciğerde glikojenolize neden olması ve bunun da birkaç dakika içinde kan glikoz konsantrasyonunu artırmasıdır.

Glukagon, bu etkisini aşağıda sıralanan karmaşık olaylar dizisi ile gösterir:

1. Glukagon karaciğer hücre zarında *adenil siklaz*'ı aktive eder.
2. Adenil siklaz, *siklik adenozin monofosfat* oluşumuna neden olur.
3. Bu da *protein kinaz düzenleyici protein'i* aktive eder.
4. Bu protein, *protein kinaz*'ı aktive eder.
5. Protein kinaz, *fosforilaz b kinaz*'ı aktive eder.
6. *Fosforilaz b kinaz, fosforilaz b*'yi *fosforilaz a*'ya çevirir.
7. Fosforilaz a, glikojenin glikoz-l-fosfata parçalanmasını hızlandırır.
8. Glikoz-1 fosfat daha sonra defosforile edilir ve glikoz karaciğer hücrelerinden serbest bırakılır.

Bu olaylar dizisi birçok nedenden ötürü büyük önem taşır. İlk önce bu olay, siklik adenozin mono-fosfatın bütün *ikinci haberci* işlevleri içinde en ayrıntılı olarak incelenmiş olanıdır. İkinci olarak bir zincir biçiminde, *her ürün kendisinden bir önce gelen üründen kat kat daha fazla miktarda üretilir.* Dolayısı ile bu sistem güçlü bir *amplifiye* edici sistemi temsil eder. Bu sistem, çoğunlukla yanıtta milyon kez büyümeye neden olarak hücresel metabolik sistemlerin birçoğu ve hatta çoğunluğu için vücudun her yerinde geniş çapta kullanılır. Bu yolla sadece *birkaç mikrogram glukagonun birkaç dakika içinde nasıl kan glikoz düzeyinde iki kat veya daha büyük bir artış* meydana getirebildiği açıklanabilir.

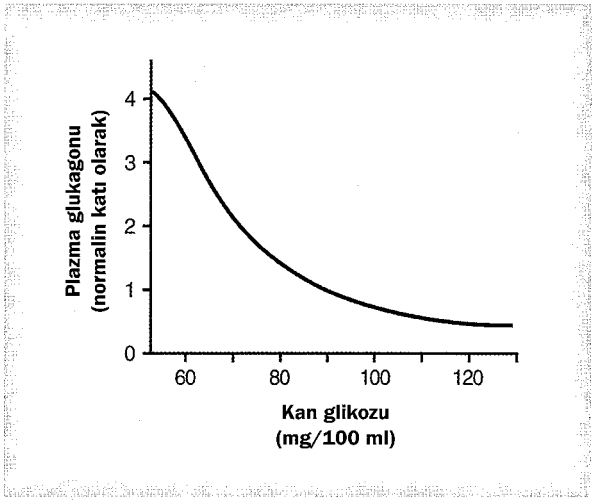
Yaklaşık 4 saat süreyle glukagon infüzyonu, karaciğerde o derece güçlü bir glikojenolize yol açabilir ki, karaciğer glikojen depolarının tümü boşalır.

Glukagon Glikoneojenezi Artırır. Glukagonun etkisi altında karaciğer glikojeninin tamamının tüketilmesinden sonra bu hormonun infüzyonuna devam edilmesi hipergliseminin sürdürülmesine neden olur. Bu olay, glukagonun karaciğer hücrelerinin amino asit tutma hızını arttırıcı etkisine bağlı olup tutulan bu amino asitlerin birçoğu daha sonra glikoneojenezle glikoza çevrilmektedir. Bu işlem amino asit taşınması ve glikoneojenez için gereken çok sayıda enzimin ve özellikle glikoneojenezde hız-kısıtlayıcı basamak olan pirüvatın fosfoenolpirüvata çevriminden sorumlu enzim sisteminin aktive edilmesi ile başarılır.

Glukagonun Diğer Etkileri

Glukagonun diğer etkilerinin büyük bölümü kan konsantrasyonu normalin üst sınırının epeyce üstüne çıktığında görülür. Olasılıkla en önemli etkisi, *yağ hücre lipazını aktive* etmesi ve böylece vücudun enerji sistemlerine büyük miktarlarda kullanılabilir yağ asitlerini sunmasıdır. Glukagon karaciğerde trigliseritlerin depolanmasını da baskılar. Bu yolla, karaciğerin kandan yağ asitlerini uzaklaştırması da engellenmiş olur. Bu olay da vücudun diğer dokuları tarafından kullanılabilecek ilave yağ asidi yaratmaktadır.

Anormal derecede yüksek konsantrasyonda glukagon (1) kalbin gücünü artırır; (2) bazı dokulara özellikle böbreklere kan akımını artırır; (3) safra salgılanmasını artırır ve (4) mide asit salgılanmasını baskılar. Bu etkilerin tümü muhtemelen vücudun normal işlevi için pek az önemlidir.



ŞEKİL 78-10

Farklı kan glikoz düzeylerinde plazma glukagon konsantrasyonunun yaklaşık değerleri.

Glukagon Salgısının Düzenlenmesi

Kan Glikozunda Artma Glukagon Salgısını Baskılar. Kan glikoz konsantrasyonu glukagon salgısını kontrol eden en güçlü faktördür. Bununla birlikte, özel olarak dikkat edilmesi gereken bir husus *kan glikoz konsantrasyonunun glukagon salgısı üzerine etkisinin glikozun insülin salgısı üzerine etkisinin zıddı olduğudur.*

Şekil 78-10'da kan glikoz konsantrasyonunun normal açlık düzeyi olan yaklaşık 90 mg/100 ml'nin altındaki hipoglisemik düzeylere inmesinin, plazma glukagon konsantrasyonunu birkaç kat artırabildiği gösterilmektedir. Diğer taraftan, kan glikozunun hiperglisemik düzeylere yükselmesi, plazma glukagonunu azaltmaktadır. Yani hipoglisemide glukagon büyük miktarlarda salgılanmakta ve daha sonra karaciğerden glikoz çıkışını büyük çapta artırarak bu yolla hipogliseminin düzeltilmesinde önemli bir işlev görmektedir.

Kan Amino Asit Düzeyinde Artma Glukagon Salgısını Uyarır. Proteinli bir besinin alınmasından sonra, kanda amino asitlerin (özellikle *alanin* ve *arjinin*) yüksek konsantrasyonda bulunması glukagon salgısını *uyarır*. Bu durum amino asitlerin insülin salgısını uyarması ile aynı etkidir. *Yani, bu durumda glukagon ve insülin yanıtları birbirlerinin aksi yönde değildir.* Glukagon salgısının amino asitle uyarılmasının önemi, glukagonun daha sonra amino asitlerin glikoza hızla çevrimini sağlaması ve böylece dokulara daha fazla glikoz sunmasıdır.

Egzersiz Glukagon Salgısını Uyarır. Tüketici bir egzersizde kan glukagon konsantrasyonu sıklıkla 4-5 kat artar. Kan glikoz konsantrasyonunda mutlaka bir azalma olması gerekmediğinden bu olayın nedeni anlaşılamamıştır. Burada glukagonun sağladığı yararlı etki kan glikozunda azalmayı önlemektir.

Egzersizde glukagon salgısını artırabilecek diğer faktörlerden biri dolaşımda amino asitlerin artmasıdır. Langerhans adacıklarının β-adrenerjik uyarı gibi diğer faktörlerle uyarımı da rol oynayabilir.

Somatostatin, Glukagon ve İnsülin Salgısını Baskılar

Langerhans adacıklarının *delta hücreleri* kanda yarı ömrü 3 dakika gibi son derece kısa olan, 14 amino asitli bir polipeptit olan *somatostatin* adlı bir hormon salgılar. Besin alınımıyla ilişkili hemen her etken somatostatin salgısını uyarır. Bunlar arasında (1) kan glikozunda artış, (2) amino asitlerde artış, (3) yağ asitlerinde artış ve (4) gıda alınmasına yanıt olarak üst gastrointestinal kanaldan salgılanan hormonların birçoğunun konsantrasyonlarında artış sayılabilir.

Somatostatin aşağıda sıralanan çok sayıda baskılayıcı etkileri gösterir:

1. Somatostatin bizzat Langerhans adacıklarına lokal etki ile hem insülin hem de glukagon salgısını baskılar.
2. Somatostatin mide, duodenum ve safra kesesinin motilitesini azaltır.
3. Somatostatin gastrointestinal kanalda hem salgıyı hem de emilimi azaltır.

Bütün bunlar biraraya getirildiğinde, somatostatinin temel rolünün besin maddelerinin kana emilme süresini uzatmak olduğu ileri sürülmüştür. Aynı zamanda, somatostatinin insülin ve glukagon salgılanmalarını azaltıcı etkisi ile emilen besinlerin dokular tarafından kullanılması azalır. Bu sayede alınan besinin hızla tüketimini önleyerek bu maddeleri daha uzun bir süre içinde kullanılabilir durumda tutar.

Burada hatırlanması gereken, somatostatinin, hipotalamustan salgılanan ve ön hipofiz bezinden büyüme hormonu salgılanmasını baskılayan *büyüme hormonu baskılayıcı hormon* ile aynı kimyasal madde olduğudur.

Kan Glikozunun Düzenlenmesinin Özeti

Normal bir kişide kan glikoz konsantrasyonu çok dar sınırlarda tutulur. Her sabah kahvaltıdan önce, aç bir kişide kan glikoz konsantrasyonu genellikle 80-90 mg/100 ml'dir. Bu düzey bir öğünü izleyen ilk saatte 120-140 mg/100 ml'ye yükselirse de kan glikoz kontrolünden sorumlu geribildirim sistemleri genellikle, glikoz konsantrasyonunu karbonhidratların son emilimini izleyen 2 saat içinde hızla kontrol düzeyine indirirler. Bunun aksine açlıkta, karaciğerin glikoneojenez işlevi açlık kan glikoz düzeyinin sürdürülmesi için gereken glikozu sağlar.

Bu yüksek nitelikli denetimden sorumlu mekanizmalar daha önce sunulduğundan, burada bu mekanizmaların özeti verilecektir.

1. *Karaciğer önemli bir kan glikoz tampon sistemi olarak işlev yapar.* Yani kan glikozu yemek sonrası yüksek bir konsantrasyona ulaştığında ve insülin salgı hızı da arttığında barsaktan emilmiş olan glikozun üçte ikisine kadar olan büyük bir bölümü derhal karaciğerde glikojen şeklinde depolanır. Daha sonra izleyen saatler içinde, hem kan glikoz konsantrasyonu hem de insülin salgı hızı azalınca, karaciğer glikozu kana geri verir. Bu yolla karaciğer, kan glikoz düzeyinde görülebilecek olan dalgalanmaları üçte bir oranında azaltır. Gerçekten de şiddetli karaciğer hastalığı olanlarda, kan glikoz düzeyini dar bir aralık içinde sürdürmek hemen hemen olanaksız bir hal alır.
2. *Normal kan glikoz konsantrasyonunun sürdürülmesinde hem insülin hem de glukagon önemli bir geribildirim denetim sistemi olarak işlev yapar.* Glikoz konsantrasyonu çok yükseldiğinde insülin salgılanır ve bu da kan glikoz konsantrasyonunu normale düşürür. Bunun aksine, kan glikozunda düşme glukagon salgısını uyarır ve glukagon da glikozu normale yükseltecek şekilde aksi yönde işlev yapar. Normal koşulların büyük bir bölümünde insülin geribildirim mekanizması glukagon mekanizmasından defalarca daha önemli ise de, açlık durumunda veya glikozun egzersiz ve diğer streslere bağlı aşırı tüketilmesi halinde glukagon mekanizması da değer kazanır.
3. Yine şiddetli hipoglisemide, düşük kan glikozunun hipotalamus üzerine doğrudan etkisi sempatik sinir sistemini uyarır. Bunun sonucunda böbreküstü bezlerinden salgılanan epinefrin karaciğerden daha fazla glikozun serbest bırakılmasını sağlar. Bu da şiddetli hipoglisemiden korunmaya yardımcı olur.
4. Son olarak, saatler ve günler boyu süren bir dönemde hem büyüme hormonu hem de kortizol, uzun süre devam eden hipoglisemiye yanıt olarak salgılanırlar. Her iki hormon da vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunun glikoz tüketim hızını yavaşlatır ve bunları daha çok yağ kullanmaya yönlendirir. Bu olay da kan glikoz konsantrasyonunun normale dönmesine yardımcı olur.

Kan Glikoz Düzeyinin Düzenlenmesinin Önemi. Özellikle dokuların büyük bölümü glikoz yokluğunda enerji üretimi için yağlar ve proteinlere yönelebildiğine göre, kan glikoz konsantrasyonun sabit bir düzeyde sürdürülmesinin neden bu kadar önem taşıdığı sorusu akla gelebilir. Bu sorunun yanıtı glikozun normalde *beyin, retina ve gonadların germinal epiteli* tarafından kullanılabilen tek besin maddesi olduğu ve bu dokuların enerji gereksinimi için yeterli miktarda glikozun en uygun miktarlarda sağlanması gerektiğidir. Dolayısı ile bu gerekli besin maddesini sağlamak için kan glikoz düzeyinin yeterince yüksek olarak sürdürülmesi önemlidir.

Öğünler arası dönemde glikoneojenez ile oluşan glikozun büyük bölümü beyin metabolizması için kullanılır. Gerçekten de, bu süre içinde pankreas insülin salgılamaz; aksi takdirde az miktardaki glikozun tamamı kaslara ve diğer periferik dokulara giderek beyni bu besin maddesinden mahrum bırakacaktır.

Öte yandan kan glikoz konsantrasyonunun çok yüksek düzeylere çıkmaması dört nedenle önem taşır: (1) Glikoz hücredışı sıvılara büyük bir ozmotik basınç uygular ve glikoz konsantrasyonu çok büyük düzeylere yükselecek olursa bu olay önemli ölçüde hücre dehidratasyonuna neden olabilir. (2) Kan glikoz düzeyinin ileri derecede yükselmesi glikozun idrarla kaybına neden olur. (3) İdrarda glikoz kaybı böbreklerden ozmotik diüreze neden olur ve bu da vücudun sıvı ve elektrolitlerini boşaltır. (4) Kan glikoz düzeyinde uzun süreli yükselme kan damarları başta olmak üzere birçok dokuda hasara yol açabilir. Kontrol altına alınmayan diyabete bağlı gelişen vasküler hasar, kalp krizi, inme, son dönem böbrek hastalığı ve körlük riskini artırır.

Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, insülin salgısı yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığında azalmaya bağlı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozulmasını kapsayan bir sendromdur. Diyabetes mellitusun 2 tipi vardır:

1. *Tip I diyabet, insülin salgısı yokluğuna bağlıdır. İnsüline bağımlı diyabetes mellitus (İDDM) adını da alır.*
2. *Tip II diyabet*, hedef dokuların insülinin metabolik etkilerine duyarlılıklarının azalmasına bağlı olarak gelişir ve *insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) adını alır.* Bu azalmış duyarlılığa *insülin direnci* de denir.

Her iki tip diyabette, ana besin maddelerinin metabolizmaları değişmiştir. İnsülin yokluğunun veya insülin direncinin glikoz metabolizmasına başlıca etkisi, beyin hariç glikozun birçok hücre tarafından alınmasının ve kullanılmasının engellenmesidir. Sonuç olarak, kan glikoz konsantrasyonu artar, glikozun kullanımı giderek azalır ve yağların ve proteinlerin kullanımı artar.

Tip I Diyabet- Pankreasın Beta Hücreleri Tarafından İnsülinin Yapılamaması

Pankreasın beta hücrelerinin hasarı veya insülin yapımını bozan hastalıklar Tip I diyabete neden olabilirler. Tip I diyabetli hastaların birçoğunda *viral enfeksiyonlar ya da otoimmün bozukluklar* beta hücrelerinde hasar oluşturabilir, ancak kalıtım da bu hücrelerin hasara karşı yatkınlıklarını belirler. Bazı durumlarda, viral enfeksiyon veya otoimmün bozukluk olmaksızın beta hücrelerinde kalıtımsal olarak dejenerasyona bir yatkınlık mevcuttur.

Birleşik Devletler'de Tip I diyabet sıklıkla 14 yaş civarında ortaya çıkar ve bu nedenle sıklıkla *juvenil diyabetes mellitus* adını alır. Birkaç gün veya hafta içinde aniden başlayabilir ve üç önemli bulgu mevcuttur: (1) kan glikozunun artması, (2) enerji ve karaciğerde koles-

terol yapımı için yağ kullanımının artması ve (3) vücut proteinlerinin azalması.

Diyabetes Mellitusta Kan Glikoz Konsantrasyonu Çok Yüksek Seviyelere Ulaşır. İnsülin eksikliği glikozun vücut hücreleri tarafından kullanımını azaltır ve glikoz yapımını artırır. Buna bağlı olarak kan glikoz konsantrasyonu 300-1200 mg/100 ml'ye yükselir. Daha sonra bu yüksek plazma glikoz düzeyi vücutta birçok etkilere yol açar.

Yüksek Kan Glikoz Düzeyi Glikozun İdrarla Kaybına Yol Açar. Glomerüler filtrat içinde böbrek tübüllerine gelen glikoz miktarı geriemilebilen düzeyi aştığında, glikozun fazlası idrarla atılır. Bu olay normalde kan glikoz konsantrasyonun 180 mg/100 ml üzerine çıktığı durumda görülür ve bu düzeye glikozun idrarda belirdiği kan "eşiği" adı verilir. Kan glikoz düzeyi 300-500 mg/100 ml gibi değerlere yükseldiğinde (tedavi görmemiş ağır diyabet olgularında sık görülür) her gün 100 gram veya daha fazla glikoz idrarla kaybedilir.

Yüksek Kan Glikoz Düzeyi Dehidratasyona Yol Açar. Kan glikoz düzeyinin çok yüksek olması (şiddetli ve tedavi görmemiş diyabet olgularında, kan glikoz düzeyi normalin 8-10 katına çıkabilir) doku hücrelerinde dehidratasyona yol açabilir. Bu olayın görülmesinden kısmen glikozun hücre zarındaki deliklerden kolaylıkla sızamaması ve hücredışı sıvılardaki artmış ozmotik basıncın suyun ozmotik olarak hücre dışına taşınmasına neden olması sorumludur.

Aşırı glikozun doğrudan hücreyi dehidrate edici etkisine ek olarak, glikozun idrarla kaybı ozmotik diüreze neden olur. Yani renal tübüllerde glikozun *ozmotik etkisi* sıvının tübüllerden geriemilimini büyük çapta azaltır. Olayın genel etkisi idrarla sıvının kütle halinde kaybıdır ve bu da hücredışı sıvıda dehidratasyona neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, Bölüm 26'da anlatılan nedenlerden dolayı hücreiçi sıvıda kompansasyon sonucu bir dehidratasyon da gelişmektedir. Böylece diyabetin klasik semptomları *poliüri* (idrar miktarının artması), *hücreiçi ve hücredışı dehidratasyon ve susamanın artması*'dır.

Kronik Olarak Glikozun Yüksek Kalması Doku Hasarına Neden Olur. Diyabette kan glikoz düzeyi uzun bir süre kontrol altında tutulmadığında, birçok dokuda kan damarlarının işlevleri bozulur ve yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler dokulara giden kan miktarında yetersizliğe yol açabilir. Buna bağlı olarak, kalp krizi, inme, son dönem böbrek hastalığı, retinopati ve körlük ve ekstremitelerde iskemi ve gangren gelişme riski artar.

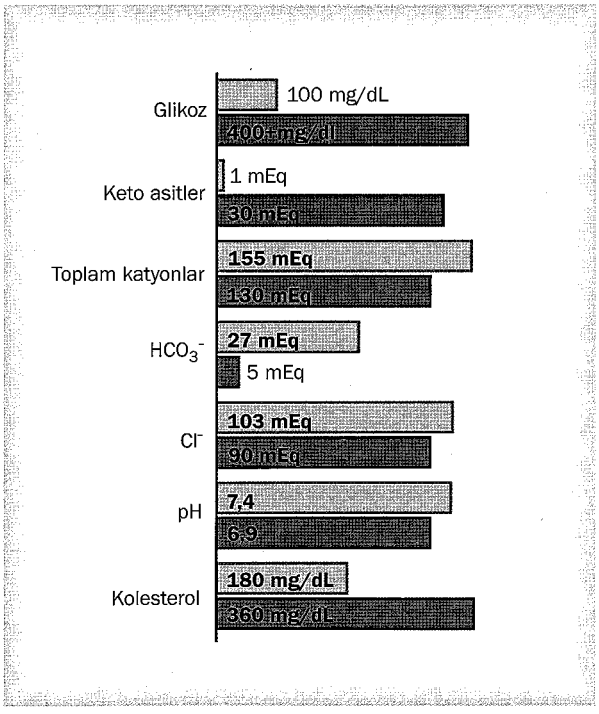
Kan glikoz düzeyinin kronik olarak yüksek kalması aynı zamanda diğer birçok dokuda hasara yol açar. Örneğin, periferik sinirlerin işlev bozukluğu olan *periferik nöropati* ve *otonom sinir sistemi işlev bozukluğu*, kronik, kontrolsüz diyabetin sık rastlanan komplikasyonlarıdır. Bu anormallikler kardiyovasküler refleksleri ve mesane kontrolünü bozabilir, ekstremiteler duyunun azalmasına ve periferik sinir hasarı ile ilgili diğer semptomlara yol açabilir.

Diyabette doku hasarı oluşturan mekanizmalar kesin olarak anlaşılamamıştır. Ancak, olasılıkla yüksek glikoz düzeyinin çok sayıda etkileri ile, endotel ve vasküler düz kas hücreleri ve diğer dokuların proteinlerindeki diğer metabolik bozukluklar bunda rol oynamaktadır. Ayrıca, diyabetli hastalarda renal hasara sekonder gelişen *hipertansiyon* ve lipit metabolizmasındaki bozukluğa sekonder olarak gelişen *ateroskleroz* sık görülür ve yüksek glikoza bağlı doku hasarını daha da artırırlar.

Diyabetes Mellitus Yağların Kullanımını Artırır ve Metabolik Asidoza Yol Açar. Diyabette karbonhidrat metabolizmasından yağ metabolizmasına kayma sonucu, plazmaya dokuların tutup okside edebildiğinden fazla asetoasetik asit ve β-hidroksibütirik asit gibi keto asitlerin serbestlenmesi gerçekleşir. Böylece, asit fazlalığına ve idrar miktarının artması sonucu gelişen dehidratasyona bağlı olarak hastada şiddetli *metabolik asidoz* ortaya çıkar. Bu durum derhal yüksek miktarda insülin ile tedavi edilmediği takdirde, hızla *diyabetik koma* ve ölümle sonuçlanır.

Metabolik asidozda görülen bilinen fizyolojik kompansasyon mekanizmalarının tümü, diyabetik asidozda da gerçekleşir. Bunların arasında, solukla aşırı karbon dioksit atılmasına ve hücredışı sıvılarda bikarbonat miktarında belirgin bir azalmaya yol açan *hızlı ve derin soluma* yer alır. Böbrekler bikarbonat salgılarını azaltarak ve hücredışı sıvıya ilave edilmek üzere yeni bikarbonat oluşturarak kompansasyon yaparlar.

Aşırı asidoz sadece en ağır, kontrol altına alınamamış diyabetlilerde görülmekle birlikte, kan pH'sı yaklaşık 7,0'nin altına indiğinde birkaç saat içinde *asidoz koması* ve ölüm gelişebilir. Şiddetli diyabetik asidoz sonucu kan elektrolitlerinde görülen genel değişiklikler, Şekil 78-11'de sunulmuştur.



ŞEKİL 78-11

Diyabet komasında kan bileşenlerinde görülen değişiklikler; normal değerler lavanta renkli sütunlarda, diyabet komasındaki değerler kırmızı renkli sütunlarda gösterilmiştir.

Karaciğerde uzun süre yağ kullanımının artması, kandaki kolesterol düzeyini ve arter duvarlarında kolesterol birikimini artırır. Bu durum, daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi *arteryoskleroza* ve diğer vasküler lezyonlara yol açar.

Diyabet, Vücut Proteinlerinde Azalmaya Yol Açar. Glikozun enerji için kullanılamaması, yağlar kadar proteinlerin de kullanımını artırır ve depolanmasını azaltır. Böylece, ciddi ve tedavi edilmemiş diyabeti olan kişi aşırı miktarda besin tüketmesine rağmen *(polifaji)*, hızlı kilo kaybı ve *asteni* (enerji azlığı)'den yakınır. Tedavi edilmediği takdirde, bu metabolik bozukluklar vücut dokularının ciddi kaybına ve birkaç hafta içinde ölüme neden olabilir.

Tip II Diyabet-İnsülinin Metabolik Etkilerine Direnç

Tip II diyabet, tip I'den daha yaygın olup diyabetes mellitus vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Olguların çoğunda, hastalık 30 yaşından sonra sıklıkla 50-60 yaşlarında ortaya çıkar ve yavaş bir şekilde ilerler. Bu nedenle, bu sendroma sıklıkla *erişkin tipi diyabet* adı da verilir. Son yıllarda bununla birlikte tip II diyabetli 20 yaşından daha küçük, daha genç kişilerde artış olmuştur. Bu eğilim, erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da *tip II için en önemli risk faktörü olan obezitenin görülmesindeki artışla ilişkili* gözükmektedir.

Obezite, İnsülin Direnci ve "Metabolik Sendrom" Genellikle Tip II Diyabetin Gelişiminden Önce Görülür. Tip I'in aksine, Tip II diyabette plazma insülin konsantrasyonu artmıştır *(hiperinsülinoma)*. Bu durum, insülinin metabolik etkilerine hedef dokuların azalmış duyarlılığı nedeniyle pankreasın beta hücrelerinin kompansatuvar yanıtı olarak gözükür. Bu durum *insülin direnci* olarak bilinir. İnsülin duyarlılığındaki azalma, karbonhidrat kullanımını ve depolanmasını bozar; kan glikozu artar ve insülin sekresyonunun kompansatuvar artışını uyarır.

İnsülin direncinin gelişmesi ve bozulmuş glikoz metabolizması genellikle tedrici bir olay olup fazla kilo artışı ve şişmanlıkla başlar. İnsüline direnç ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalar, şişman kişilerin özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda zayıflara kıyasla daha az insülin reseptörü bulunduğunu işaret etmektedir. Ancak insüline direncin büyük kısmı, birçok hücresel etkili reseptörlerle ilişkili sinyal yollarının bozukluğuna bağlı gibi gözükmektedir. Bozulmuş insülin sinyali, fazla kilo alınmasına sekonder iskelet kası ve karaciğer gibi dokularda lipit toplanmasının toksik etkileriyle yakından ilişkili gözükmektedir.

İnsülin direnci sıklıkla *"metabolik sendrom"* olarak bilinen bozukluğun bir parçasıdır. Metabolik sendromun bazı özellikleri şunlardır: (1) özellikle karında yağın toplandığı şişmanlık; (2) insülin direnci; (3) açlık hiperglisemisi; (4) kan trigliseritlerinin artması ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterolun kanda azalması gibi lipit anormallikleri; (5) hipertansiyon. Metabolik sendromun tüm özellikleri, karın boşluğunda özellikle iç organların etrafında yağ dokusunun toplanmasıyla birlikte görülen aşırı kilo artışıyla yakından ilişkilidir.

İnsülin direncinin, artmış kan glikoz konsantrasyonunun primer nedeni olduğu kesin olmakla birlikte insülin direncinin metabolik sendromun bazı bileşenlerine olan katkısı bilinmemektedir. Metabolik sendromun istenmeyen temel sonucu, kardiyovasküler hastalıklar olup bunlar ateroskleroz ve vücutta çeşitli organların harabiyetidir. Sendromla ilişkili metabolik anormalliklerin birçoğu kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir. İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalığın başlıca nedeni olan tip II diyabetes mellitusun gelişimine de yatkınlık sağlar.

İnsülin Direncine ve Tip II Diyabete Neden Olan Diğer Faktörler. Tip II diyabetli hastaların çoğu fazla kilolu ya da önemli miktarda beden yağı birikimine sahiptir ama şiddetli insülin direnci ve tip II diyabet, periferik dokularda insülin sinyalini bozan genetik ya da edinsel diğer koşulların sonucunda da ortaya çıkabilir.

Örneğin, *polikistik over sendromu (PKOS)*, ovaryumda androjen yapımı ve insülin direncinde belirgin artışla birlikte görülür. Kadınlarda en yaygın endokrin bozukluklardan biri olup üreme dönemindeki tüm kadınların yaklaşık %6'sını etkiler. PKOS'un patogenezi bilinmemekle beraber etkilenen kadınların yaklaşık %80'inde insüline direnç ve hiperinsülinemi bulunur. Uzun dönemdeki sonuçları, diyabetes mellitus riskinin artması, kan lipitlerinin artması ve kardiyovasküler hastalıklardır.

Glikokortikoidlerin aşırı yapımı (Cushing sendromu) veya büyüme hormonunun aşırı yapımı (akromegali) da, insülinin metabolik etkilerine çeşitli dokuların duyarlılığını azaltır ve diyabetes mellitusun gelişmesine yol açabilir. Şişmanlığın ve insülin direncinin genetik nedenleri de, yeterli ciddiyetteyse, tip II diyabete ve kardiyovasküler hastalıklar dahil metabolik sendromun birçok diğer özelliklerine neden olabilir.

Uzun Süreli İnsülin Direnci Sırasında Tip II Diyabetin Gelişimi. Uzun süreli ve şiddetli insülin direncinde, artmış insülin düzeyi bile normal glükoz düzenlenmesini sürdürmek için yeterli değildir. Sonuç olarak hastalığın erken döneminde karbonhidrat alımından sonra orta derecede hiperglisemi görülür.

TABLO 78-2

İnsülin Direncinin Bazı Nedenleri

- Şişmanlık/normalin üstünde kilo (özellikle viseral yağlanma)
- Fazla glikokortikoidler (Cushing sendromu veya steroid tedavisi)
- Fazla büyüme hormonu (akromegali)
- Gebelik, gestasyonel diyabet
- Polikistik over hastalığı
- Lipodistrofi (edinsel veya genetik; karaciğerde lipit birikimi ile ilişkili)
- İnsülin reseptörüne karşı otoantikorlar
- İnsülin reseptörünün mutasyonu
- Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör mutasyonları (PPAR γ)
- Genetik şişmanlığa neden olan mutasyonlar (ör. melanokortin reseptör mutasyonları)
- Hemokromatozis (dokularda demir toplanmasına neden olan herediter bir hastalık)

Tip II diyabetin ilerlemiş evrelerinde pankreasın beta hücreleri "tükenir" ve hiperglisemiyi önlemek için gereken miktarda insülin yapamazlar. Bu durum, kişi karbonhidrattan zengin yemek yedikten sonra özellikle belirgindir.

Bazı şişman kişilerde yemeklerden sonra insüline aşırı direnç ve kan glikoz düzeyinde normalden fazla artmalar gözlenmekle birlikte, bu kişilerde hiçbir zaman klinik olarak diyabet gelişmemektedir. Bu kişilerde, görünüşe göre pankreas glikoz metabolizmasının bozulmasını önleyecek miktarda insülin yapabilmektedir. Diğer kişilerde ise, pankreas aşırı miktarda insülin yaptığı için giderek tükenir ve diyabet hastalığı ortaya çıkar. Bazı çalışmalar, Tip II diyabette bir kişinin pankreasının glikoz metabolizmasındaki bozulmalara karşı koyacak düzeyde insülin salgılayıp salgılayamayacağını belirleyen bazı genetik faktörler olduğunu öne sürmektedir.

Pek çok koşulda Tip II diyabet, kalori kısıtlaması ve kilo azaltılması ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir ve dışarıdan insüline gerek kalmamaktadır. *Tiazolidinedionlar* ve *metformin* gibi insüline duyarlığı artıran ilaçlar veya *sulfonilüre* gibi pankreastan daha fazla insülin salgılanmasına yol açan ilaçlar da kullanılabilir. Ancak, ilerlemiş evrelerinde plazma glikozunu kontrol altına almak için sıklıkla insülin gereklidir.

Diyabetes Mellitus Tanısının Fizyolojisi

Tablo 78-3 Tip I ve Tip II diyabetes mellitusun klinik özelliklerin bir kısmını karşılaştırmaktadır. Diyabet tanısı için kullanılan yöntemler idrar ve kanda yapılan çeşitli kimyasal testlere dayanır.

İdrar Glikozu. İdrarla kaybedilen glikoz miktarını saptamak için basit muayenehane testleri veya daha karmaşık laboratuvar testleri kullanılır. Genel olarak normal bir kişide idrarla glikoz kaybı fark edilemeyecek miktarda iken, diyabetli bir kişi hastalığın şiddeti ve karbonhidrat alımı ile orantılı olarak az veya çok miktarda glikoz kaybeder.

Açlıkta Kan Glikozu ve İnsülin Düzeyleri. Sabah erken saatte alınan açlık kan şekeri düzeyi normalde 80-90 mg/100 ml olup, 110 mg/100 ml normalin üst sınırı olarak kabul edilir. Açlık kan şekerinin bu sınırın üzerinde olması çoğunlukla diyabetes mellitusu veya çok belirgin olmayan insülin direncini gösterir.

Tip I diyabette, açlık sırasında ve hatta yemekten sonra plazma insülin düzeyleri çok düşüktür veya belirlenemeyecek düzeydedir. Tip II diyabette, plazma insülin konsantrasyonu normalin birçok kat üzerinde olabilir ve genellikle glikoz tolerans testi sırasında standart glikoz yüklemesini takiben ileri derecede artma gösterir (sonraki paragrafa bakınız).

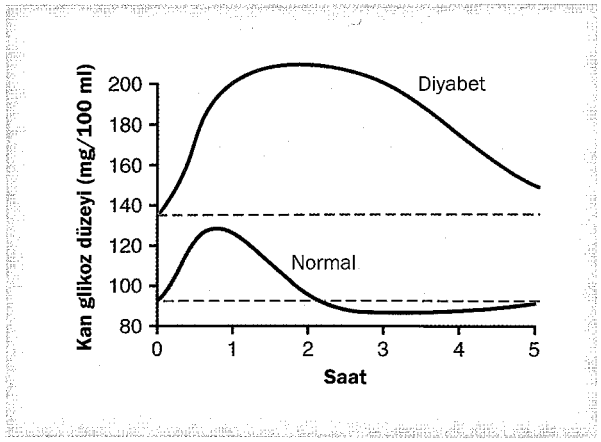
Glikoz Tolerans Testi. Şekil 78-12'in alt bölümünde sunulan ve "glikoz tolerans eğrisi" adı verilen eğride görüldüğü gibi, normal ve aç bir kişiye vücut ağırlığının kilogramı başına 1 gram glikoz verildiğinde, kan glikoz düzeyi iki saat kadar bir süre içinde 90 mg/100 ml'den 120-140 mg/100 ml'ye yükselir ve sonra 2 saat içinde normalin altına geri döner.

Diyabetli bir kişide açlık kan glikoz konsantrasyonu, hemen daima 110 mg/100 ml'nin, çoğunlukla da 140 mg/100 ml'nin üzerindedir. Keza glikoz tolerans testi hemen daima anormaldir. Şekil 78-12'de gösterildiği gibi glikoz verildiğinde, bu kişilerin kan glikoz düzeyi normalden çok daha büyük bir artış gösterir ve glikoz düzeyi kontrol düzeyine ancak 4-6 saat sonra *iner*; ayrıca kontrol düzeyinin altına inmez. Eğrinin bu yavaş inişi ve kontrol düzeyinin altına inememesi, (1) glikoz alınmasından sonra insülin sekresyonunda meydana gelen normal artışın gerçekleşmediğini veya (2) insüline duyarlılığının azalmış olduğunu gösterir. Bu tip bir eğriye dayanarak genellikle kesin olarak diyabetes mellitus tanısı konabilir ve plazma insülin düzeylerinin ölçülmesi ile Tip I ve Tip II diyabet birbirinden ayırt edilebilir. Tip I'de plazma insülini tayin edilemeyecek düzeydedir ve Tip II'de ise yüksektir.

TABLO 78-3

Tip I ve Tip II Diyabetes Mellitus'lu Hastaların Klinik Özellikleri

Özellik	Tip I	Tip II
Başlama yaşı	Genellikle <20 yaş	Genellikle >30 yaş
Vücut kitlesi	Normalde düşük (zayıflamış)	Şişman
Plazma insülini	Düşük veya yok	Başlangıçta normal -ila yüksek
Plazma glukagonu	Yüksek, baskılanabilir	Yüksek, baskılanmaya dirençli
Plazma glikozu	Yükselmiş	Yükselmiş
İnsüline duyarlılık	Normal	Azalmış
Tedavi	İnsülin	Kilo azaltılması, tiazolidinedionlar, metformin, sulfonilüreler, insülin



ŞEKİL 78-12

Normal bir kişide ve diyabetli bir kişide glikoz tolerans eğrisi.

Nefesin Aseton Kokması. Bölüm 68'de işaret edildiği gibi, ağır diyabette büyük artış gösteren asetoasetik asidin kandaki küçük bir bölümü asetona çevrilir. Bu madde uçucu olup soluk verme havası içinde buharlaşır. Sonuç olarak, sadece hastanın nefesinde aseton kokusunu almakla bile Tip I diyabetes mellitus tanısı sıklıkla konabilir. Keza, keto asitler idrarda kimyasal yöntemlerle saptanabilir ve bunların nicelendirilmesi diyabetin şiddetini saptamaya yardımcı olur. Ancak, Tip II diyabetin erken evresinde keto asitler, genellikle aşırı miktarlarda bulunmaz. Bununla birlikte, insülin direnci çok şiddetli olduğunda ve enerji için yağ kullanımı fazla arttığında Tip II diyabetli kişilerde keto asitler oluşur.

Diyabet Tedavisi

Tip I diyabetes mellitusun tedavisi, teorik olarak hastaya olabildiğince normale yakın karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarına sahip olabilmesi için yeterli miktarda insülin uygulamaktır. İnsülin çeşitli şekillerde kullanılabilir. "Basit" (regüler) insülinin etki süresi 3 saatten 8 saate kadar değişirken, diğer insülin biçimleri (çinko veya çeşitli protein türevleri ile çökeltilmiş) enjeksiyon yerinden yavaş emilirler ve dolayısı ile 10-48 saat kadar uzun bir süre etki gösterebilirler. Kural olarak şiddetli Tip I diyabeti olan bir hastaya her gün, gün boyunca genel karbonhidrat metabolizmasını yükseltmek için uzun etkili insülinlerden tek bir doz halinde verilir. Daha sonra yemek zamanları gibi kan glikoz düzeyinin aşırı yükselme eğilimi gösterdiği saatlerde ek basit insülin dozları uygulanır. Böylece, her hastanın özel gereksinimine göre düzenlenmiş bir tedavi şekli uygulanır.

Tip II diyabetli kişilerde genellikle kilo azaltılması ve insüline direnci ortadan kaldırmak için diyet ve egzersiz önerilir. Bunlar ile başarı sağlanamazsa, insüline duyarlığı artırmak veya pankreastan insülin yapımını uyarmak için ilaçlar kullanılabilir. Ancak, bazı hastalarda kan glikozunu düzenlemek için dışarıdan insülin uygulamak gerekir.

Eskiden tedavi için kullanılan insülinler hayvan pankreaslarından elde edilmiştir. Birçok hastada hayvan insülinine karşı bağışıklık ve duyarlık gelişmesi ve bunun da insülinin etkinliğini sınırlaması nedeniyle, günümüzde rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen insan insülini kullanılmaya başlanmıştır.

Tedavinin Arteryoskleroz ile İlişkisi. Diyabetik hastalar, temel olarak dolaşımdaki kolesterol ve diğer lipitlerin yüksek düzeyde bulunmalarından ötürü normal kişilere göre çok daha kolaylıkla ateroskleroz, arteryoskleroz, ağır koroner kalp hastalığı ve çeşitli mikrodolaşım lezyonları ile karşılaşırlar. Gerçekten de, çocukluğundan bu yana diyabeti kısmen yetersiz şekilde kontrol altına alınmış olgular, büyük bir olasılıkla erken erişkinlik çağında kalp hastalığı ile kaybedilirler.

Diyabetin tedavi edildiği ilk dönemlerde, genel eğilim diyetteki karbonhidratları ileri derecede kısıtlayarak insülin gereksinimini en aza indirmek idi. Bu girişim kan glikoz düzeyini normal değerlerde tutar ve idrarla glikoz kaybını önler, ancak yağ metabolizmasındaki bozuklukların birçoğunu önlemeye yeterli olmazdı. Bu nedenle, günümüzdeki eğilim, hastanın hemen hemen normal bir karbonhidrat diyeti almasına izin vermek ve karbonhidratları metabolize etmesi için hastaya eşzamanlı olarak yeterince yüksek miktarda insülin uygulamaktır. Bu işlem yağ metabolizmasının hızını yavaşlatır ve yüksek kan kolesterol düzeylerini baskılar.

Ateroskleroz, enfeksiyonlara eğilimin artması, diyabetik retinopati, katarakt, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi diyabet komplikasyonlarının kan glikoz düzeyi yerine kan lipit düzeyleri ile daha sıkı bir ilişki göstermesi nedeniyle, hekimlerin çoğu bu bozuklukları önlemek için yağ düşürücü ilaçlar da kullanırlar.

İnsülinoma-Hiperinsülinizm

Diyabete oranla çok daha ender görülmesine karşın, aşırı insülin yapımı sıklıkla Langerhans adacıklarının adenomuna bağlıdır. Bu adenomların yaklaşık %10-15'i habis olup bazen Langerhans adacıklarından çıkan metastazlar bütün vücuda yayılır. Buna bağlı olarak, hem primer odak hem de metastatik kanserlerde anormal miktarda insülin üretimi görülür. Gerçekten de, bu olguların bazılarında hipoglisemiyi önleyebilmek için her 24 saatte 1000 gramdan fazla glikoz kullanılması zorunlu olabilir.

İnsülin Şoku ve Hipoglisemi. Daha önce vurgulandığı gibi, merkezi sinir sistemi normalde bütün enerji gereksinimini glikoz metabolizmasından karşılar ve glikozun bu kullanımı için insülin gerekmez. Bununla birlikte, insülinin kan glikoz düzeyini çok düşük düzeylere indirmesi halinde merkezi sinir sistemi metabolizması baskılanır. Buna bağlı olarak, hiperinsülinizmi olan olgularda veya kendilerine çok fazla insülin enjekte etmiş diyabetli hastalarda, aşağıdaki şekilde, *insülin şoku* adı verilen bir sendrom görülebilir.

Kan glikoz düzeyi 50-70 mg/100 ml'ye düştüğünde, bu derece bir hipoglisemi nöron aktivitesini duyarlı hale getirdiğinden merkezi sinir sistemi genellikle aşırı uyarılabilir hale gelir. Bazen çeşitli halüsinasyon biçimleri gelişirse de çok daha sık olarak hastada sadece aşırı sinirlilik, titremeler ve terleme bulunabilir. Kan glikoz düzeyi 20-50 mg/100 ml'ye düşerken klonik çırpınmalar ve bilinç kaybı gelişir. Glikoz düzeyi daha da düşmeye devam ederse, klonik ataklar ortadan kalkar ve sadece koma hali kalır. Gerçekten de, sadece klinik gözlem yaparak, insülin eksikliğine bağlı asidoz sonucu gelişmiş bir diyabet koması ile aşırı insüline bağlı hipoglisemi koması arasında ayırım yapmak bazen çok güç olur. Hipoglisemik komada soluğun aseton kokması ve hızlı, derin solunum görülmez.

Hipoglisemik şok veya komadaki bir hastanın uygun tedavisi, büyük miktarda glikozun derhal damar içi yoldan verilmesidir. Bu işlem genel olarak hastayı bir veya birkaç dakika içinde şoktan çıkarır. Keza glukagon (veya daha az etkili olarak epinefrin) uygulanması da karaciğerde glikojenolize neden olup bu yolla kan glikoz düzeyini çok büyük bir hızla artırabilir. Tedavinin derhal yapılmaması halinde, çoğunlukla merkezi sinir sistemindeki nöronlarda kalıcı hasar gelişir.

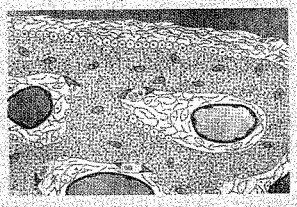
Kaynaklar

Barret EJ: Insulins's effect on glucose production: diret or indirect? J Clin Invest 111: 434, 2003.

Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. Am J Physiol Endocri-

nol Metab 285: E685, 2003.
Besser GM, Thorner MO: Comprehensive Clinical Endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier Science Limited, 2002.
Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. Nat Rev Mol Cell Biol 3: 267, 2002.
Caumo A, Luzi L: First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. Am J Physiol Endocrinol Metab 287: E371, 2004.
DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 289: 2254, 2003.
Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. Physiol Rev 84: 239, 2004.
Efrat S: Regulation of insulin secretion: insights from engineered beta-cell lines. Ann N Y Acad Sci 1014: 88, 2004.
Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O 'Rahilly S: The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. J Clin Endocrinol Metab 88: 2412, 2003.
Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Et al: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 109: 433, 2004.
Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. Am J Hypertens 7: 772, 1994.
Hattersley AT: Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key. J Clin Invest 114: 314, 2004.
Holst JJ, Gromada J: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 287: E199, 2004.
Hussain MA, Theise ND: Stem-cell therapy for diabetes mellitus. Lancet 364: 203, 2004.
Kowluru A: Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic beta cell: lessons from models of impaired insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 285: E669, 2003.
Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.
List JF, Haberner JF: Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pncreatic beta-cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 286: E875, 2004.
Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. Physiol Rev 83: 183, 2003.
Perseghin G, Petersen K, Shulman GI: Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with infllamation. Int J obes Relat Metab Disord 27 (Suppl 3): S6, 2003.
Pessin JE, Saltiel AR: Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. J Clin Invest 106: 165, 2000.
Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. News Physiol Sci 19: 92, 2004.
Saltiel AR: Putting the brakes on insulin signaling. N Engl J Med 349: 2560, 2003.
Shi Y, Taylor SI, Tan SL, Sonenberg N: When translation meets metabolism: multiple links to diabetes. Endocr Rev 24: 91, 2003.
Ten S, Maclaren N: Insulin resistance syndrome in children. J Clin Endocrinol Metab 89: 2526, 2004.
Wilson PW, Grundy SM: The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. Circulation 108:1422, 2003.

Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler



Kalsiyum ve fosfat metabolizmasının fizyolojisi, kemik ve diş yapımı, *D vitamini, paratiroid hormonu (PTH)* ve *kalsitoninin* düzenlenmesi birbirleriyle sıkı ilişki içindedirler. Örneğin, hücredışı kalsiyum konsantrasyonu kalsiyumun ince barsaktan emilimi, böbreklerden atımı, kemikler tarafından tutulması veya serbestlenmesi ile belirlenir. Bu olayların herbiri yukarıda adı geçen hormonlar tarafından düzenlenir. Fosfat ve kalsiyum homeostazı birbirleriyle yakından ilişkili oldukları için bu bölümde her iki olay birlikte tartışılacaktır.

Hücredışı Sıvıda ve Plazmada Kalsiyum ve Fosfat Düzeylerinin Düzenlenmesine Genel Bakış

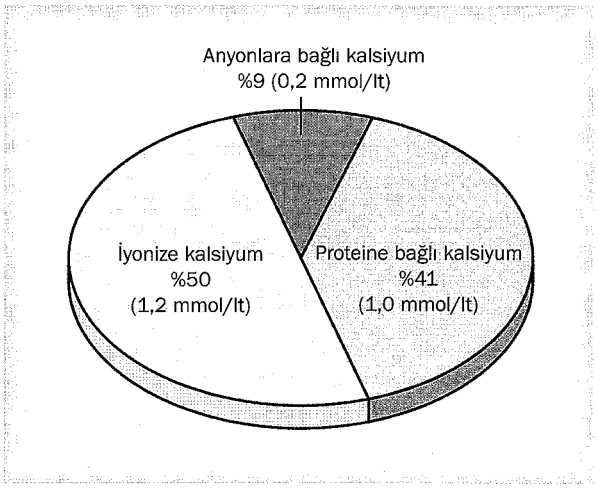
Hücredışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonu normalde çok hassas bir şekilde düzenlenir. Bu nedenle, yaklaşık 9,4 mg/dl (2,4 mmol/lt) olan normal değerden çok küçük oranda sapma gösterir. Bu hassas kontrol çok önem taşır; zira kalsiyum iskelet kası, kalp kası ve düz kas kasılması, pıhtılaşma ve sinir uyarılarının iletisi gibi pek çok fizyolojik olayda önemli rol oynar. Nöronlar gibi uyarılabilen hücreler kalsiyum konsatrasyonunundaki değişikliklere ileri derecede hassastırlar. Kalsiyum konsantrasyonun normalin üzerine çıkması *(hiperkalsemi)* sinir sisteminin giderek baskılanmasına; aksine kalsiyum konsantrasyonunun azalması *(hipokalsemi)* sinir sisteminin uyarılabilirliğinin artmasına neden olur.

Hücre dışı kalsiyumunun düzenlenmesinin önemli bir özelliği, vücudun toplam kalsiyumunun sadece yüzde 0,1'inin hücredışı sıvıda, yaklaşık olarak yüzde 1 kadarının hücrelerde ve geri kalanın da kemiklerde bulunmasıdır. Bu nedenle, kemikler hücredışı kalsiyum düzeyi düştüğünde kalsiyum salıveren, kalsiyum düzeyi arttığında da fazla kalsiyumu depolayan geniş bir depo görevi yapar.

Vücuttaki fosfatın yaklaşık yüzde 85'i kemiklerde, yüzde 14-15'i hücrelerde ve yüzde 1'den azı da hücredışı sıvıda bulunur. Hücredışı fosfat düzeyinin kontrolü kalsiyumun kontrolü kadar hassas olmamakla birlikte, fosfat iyonu çeşitli önemli işlevlere sahiptir ve kalsiyumun düzenlenmesini sağlayan faktörlerin birçoğu tarafından kontrol edilir.

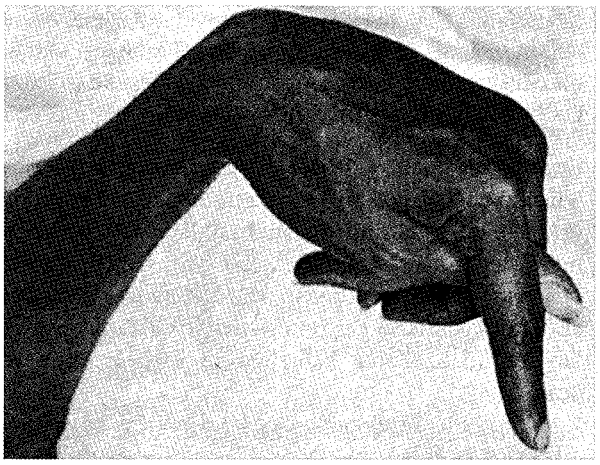
Plazma ve İnterstisyel Sıvıda Kalsiyum

Şekil 79-1'de görüldüğü gibi, kalsiyum plazmada üç ayrı şekilde bulunmaktadır: (1) Kalsiyumun yaklaşık %41 kadarı (1,0 mmol/litre) plazma proteinleriyle birleşmiş olarak bulunur ve böylece kapiller zarlardan difüzyona uğramaz. (2) Kalsiyumun yaklaşık %9 kadarı (0,2 mmol/litre) kapiller zarlardan difüzyona uğrayarak, plazma ve interstisyel sıvılarda başka maddelere (sitrat ve fosfat gibi) iyonize olmayan bir biçimde bağlanmış olarak bulunur. (3) Plazma kalsiyumunun



ŞEKİL 79-1

(1) İyonize kalsiyumun (Ca^{++}), (2) difüzyona uğrayabilen ancak anyonlara bağlı olan iyonize olmayan kalsiyumun ve (3) difüzyona uğramayan proteine bağlı kalsiyumun plazmadaki dağılımı.



ŞEKİL 79-2

Karpopedal spazm adı verilen elde hipokalsemik tetani.

%50 kadarı ise kapiller zarlardan difüzyona uğrayabilen iyonize durumdadır.

Böylece plazma ve hücrelerarası kalsiyum *iyon* konsantrasyonu normal olarak 1,2 mmol/litre (ya da 2,4 mEq/litre, çünkü iki değerli bir iyondur) kadardır. Bu da, plazmanın toplam kalsiyum konsantrasyonunun ancak yarısıdır. Kalsiyumun kalp, sinir sistemi ve kemik yapımı gibi vücut işlevlerine etkilerinde bu iyon şekli önem taşır.

Hücredışı Sıvılardaki İnorganik Fosfat

Plazmadaki inorganik fosfat başlıca iki şekildedir. HPO_4^- ve $H_2PO_4^-$. HPO_4^-'nin konsantrasyonu yaklaşık 1,05 mmol/litre ve $H_2PO_4^-$'ün konsantrasyonu da 0,26 mmol/litredir. Hücredışı sıvıda fosfat miktarı arttığı zaman, iki tip fosfat iyonunun herbirinin konsantrasyonu da yükselir. Ayrıca hücredışı sıvının pH'sı daha asidik olduğu zaman, $H_2PO_4^-$ göreceli olarak artarken, HPO_4^- miktarı azalır. Bunun tersine, hüçredışı sıvı alkalik olursa, tam ters bir etki gösterir. Bu ilişkiler, Bölüm 30'da asit-baz dengesi tartışılırken belirtilmiştir.

Kandaki HPO_4^- ve $H_2PO_4^-$ miktarlarını kimyasal yolla tam olarak saptamak zor olduğu için, genel olarak toplam fosfat miktarı 100 ml kanda mg *fosfor* olarak ifade edilir. Ortalama toplam inorganik fosfor miktarı her iki fosfat iyonunu içerir ve 4 mg/100 ml kadardır. Erişkinlerde 3-4 mg/100 ml, çocukta ise 4-5 mg/100 ml arasındadır.

Vücut Sıvılarında Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonundaki Değişimlerin Kemik Dışındaki Fizyolojik Etkileri

Hücredışı sıvıda fosfat düzeyinin, normalden çok aşağı değerlere düşmesi ya da normalin 2-3 katına yükselmesi vücutta hemen bir etkiye yol açmaz. Öte yandan, hücredışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunun hafifçe artması ya da azalması çok hızlı etkiler yaratır. Ayrıca, kronik hipokalsemi ve hipofosfateminin her ikisi de, bu bölümde daha sonra açıklanacağı gibi, kemik mineralizasyonunu önemli ölçüde azaltır.

Hipokalsemi Sinir Sistemini Uyarır ve Tetaniye Yol Açar. Hücredışı sıvının kalsiyum konsantrasyonu normalin altına indiğinde, nöron zarlarında sodyum geçirgenliğinin artmasıyla sinir sistemi giderek daha kolay uyarılabilir duruma gelir. Bu da aksiyon potansiyellerinin daha kolay başlamasını sağlar. Plazma kalsiyum konsantrasyonu normalin %50 kadar altına indiğinde periferik sinirler çok kolay uyarılabilir hale gelirler ve spontan deşarjlar çıkarmaya başlarlar. Bu deşarjların başlattığı sinir uyarıları iskelet kaslarında tetanik kasılmalara neden olur. Böylece. hipokalsemi sonuçta tetaniye yol açar. Ayrıca beyinde uyarılabilirliği arttırarak bazen konvülsiyonlara da neden olur.

Şekil 79-2, vücudun diğer bölümlerinde tetani ortaya çıkmadan önce genellikle elde oluşan tetaniyi göstermektedir. Buna "karpopedal spazm" adı verilmektedir.

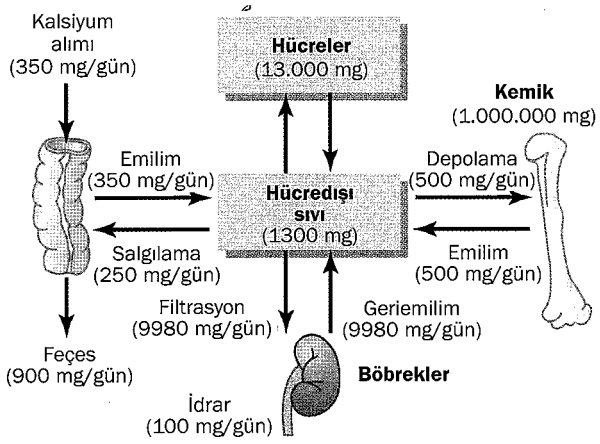
Tetani genellikle kan kalsiyum konsantrasyonu normal değeri olan 9,4 mg/dl'den yaklaşık 6 mg/dl'ye düştüğü zaman ortaya çıkar ve bu da kalsiyum konsantrasyonunun yüzde 35 kadar azalmasına eşdeğerdir. Konsantrasyonunun 4 mg/dl'ye düşmesi genellikle ölüme yol açar.

Deney hayvanlarında kalsiyum düzeyi aşamalı olarak ölümcül değerin altına indirildiğinde bazen hastalarda da görülebilen diğer etkiler ortaya çıkabilir. Bun-

lar arasında, kalpte belirgin dilatasyon, hücresel enzim aktivitelerinde değişme, (sinir hücrelerine ek olarak) bazı hücre zarlarında geçirgenliğin artması ve pıhtılaşma bozukluğu yer alır.

Hiperkalsemi Sinir Sistemini ve Kas Aktivitesini Baskılar. Vücut sıvılarında kalsiyum konsantrasyonu normalin üstüne çıktığında sinir sistemi baskılanır ve merkezi sinir sisteminin refleks aktivitesi yavaşlar. Kalsiyum konsantrasyonunun artması, aynı zamanda, kalpte Q-T aralığını kısaltır ve gastrointestinal kanaldaki kas kasılabilirliğini azaltarak kabızlığa ve iştah kaybına yol açar.

Kalsiyum düzeyinin yükselmesinin bu baskılayıcı etkileri, kan kalsiyum düzeyi 12 mg/dl'yi aştığı zaman ortaya çıkar ve 15 mg/dl olduğu zaman iyice belirginleşir. Vücut sıvılarında kalsiyum düzeyi 17 mg/dl'yi aştığında ise bütün vücutta kalsiyum fosfat çökmeye başlar. Bu durum paratiroid zehirlemesiyle ilişkili olarak kısaca tartışılacaktır.



ŞEKİL 79-3

Günde 1000 mg kalsiyum alan bir kişide farklı dokular arasında kalsiyumun değişimi. Böbreklerin tübüllerde kalsiyum geriemilimini azaltarak bol miktarda kalsiyum atabilme yeteneklerine rağmen alınan kalsiyumun büyük kısmının feçes yoluyla atıldığına dikkat ediniz.

Kalsiyum ve Fosfatın Emilimi ve Atılması

Kalsiyum ve Fosfatın Barsaktan Emilimi ve Dışkıyla Atılması. Günlük alınan kalsiyum ve fosfor miktarı genelde 1000 mg'dır ve bu da 1 litre sütteki miktara eşittir. Normalde, kalsiyum iyonu gibi iki değerlikli katyonlar barsaklardan kolay emilmezler. Ancak, daha sonra tartışılacağı gibi, D vitamini kalsiyumun barsaklardan emilimini artırır. Böylece alınan kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 35'i (350 mg/gün) emilir ve barsakta kalan kalsiyum dışkı ile atılır. Ayrıca buna ek olarak gastrointestinal sıvıların salgısı ve dökülen mukoza hücreleri ile günde 250 mg kalsiyum daha barsaklara girer. Böylece, alınan kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 90'ı (900 mg/gün) dışkıyla atılmış olur (Şekil 79-3).

Fosfat iyonu, barsaklardan çok kolay emilir. Emilmeyen kalsiyum ile birlikte dışkıyla atılan kısmın dışında besinlerle alınan fosfatın hemen hemen tümü barsaklardan kana emilir ve daha sonra da idrarla atılır.

Kalsiyum ve Fosfatın Böbreklerden Atılması. Alınan kalsiyumun yaklaşık yüzde 10'u (100 mg/gün) idrarla atılır. Plazmada kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 41'i plazma proteinlerine bağlıdır ve bu nedenle glomerül kapillerlerinden filtre edilemezler. Geri kalanı fosfat gibi anyonlarla bağlı durumdadır (yüzde 9) veya iyonize durumdadır (yüzde 50) ve glomerülden böbrek tübüllerine filtre olurlar.

Normalde böbrek tübülleri filtre olan kalsiyumun yüzde 99'unu geriemer ve günde yaklaşık 100 mg kalsiyum idrarla atılır. Glomerüler filtrata geçen kalsiyumun yaklaşık yüzde 90'ı proksimal tübüller, Henle kıvrımı ve distal tübüllerin başlangıcında geriemilir. Daha sonra, geri kalan yüzde 10 kadarı da kan kalsiyum konsantrasyonuna göre distal tübüllerin son kısmı ve toplayıcı kanallarda, seçici olarak geriemilir.

Kan kalsiyum düzeyi düşükse idrarla neredeyse hiç kalsiyum çıkmayacak şekilde, tümü geriemilir. Diğer yandan, kalsiyum iyon konsantrasyonundaki çok küçük artışlar bile kalsiyumun atılmasını belirgin olarak artırır. Bölümde daha sonra görüleceği gibi, nefronun distal kısmında kalsiyumun geriemilmesini ve dolayısıyla kalsiyumun atılma hızını kontrol eden en önemli faktör, paratiroid hormonudur.

Fosfatın böbreklerden atılması Bölüm 29'da açıklandığı gibi, *taşma mekanizması* ile kontrol edilir. Yani, plazma konsantrasyonu kritik değer olan yaklaşık 1 milimol/litre'nin altında olduğu zaman, idrarla fosfat kaybı olmaz, çünkü glomerüler filtrattaki fosfatın tümü geriemilir. Ancak bu kritik değerin üzerinde fosfat kaybı plazmadaki konsantrasyonunda artış ile doğru orantılıdır. Böylece böbrekler, plazma fosfat konsantrasyonuna göre fosfatın atılma hızını ayarlayarak, hücredışı fosfat konsantrasyonunu düzenler.

Bununla birlikte, bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, paratiroid hormonu fosfatın böbreklerle atılmasını ileri derecede artırabilir. Bu nedenle, paratiroid hormonu plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunun yanısıra fosfat konsantrasyonunun kontrolünde de önemli rol oynamaktadır.

Kemik ve Kemiğin Hücredışında Bulunan Kalsiyum ve Fosfatlarla İlişkisi

Kemik, *kalsiyum tuzlarının* çökmesiyle güçlenen sert *organik bir matriksten* ibarettir. Kompakt kemikte ağır-

lığın yaklaşık %30 kadarı matriks ve %70 kadarı tuzlardan oluşur. Bununla beraber, *yeni oluşan kemikte* matriksin oranı tuzlara göre daha fazla olabilir.

Kemiğin Organik Matriksi. Kemiğin organik matriksi %90-95 *kollajen lifler*, geri kalanı da *ana madde* denilen homojen jelatinöz bir ortamdan ibarettir. Kollajen lifler başlıca kemiğin kuvvet çizgileri boyunca uzanır. Bu lifler kemiğe kuvvetli bir gerilme direnci sağlar.

Ana madde, hücredışı sıvı ile *proteoglikanlardan*, özellikle *kondroidin sülfat* ve *hiyalüronik asitten* oluşur. Bunların kesin işlevi bilinmemekle beraber, kalsiyum tuzlarının depolanmasının kontrolüne yardım ederler.

Kemik Tuzları. Kemiğin organik matriksinde depolanan kristal tuzlar başlıca, *kalsiyum* ve *fosfattan* oluşur. Kristal tuzların başlıcası olan *hidroksiapatitin* formülü aşağıda görülmektedir:

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Her kristal-yaklaşık 400 A° uzunluğunda, 10-30 A° kalınlığında ve 100 A° genişliğinde uzun, yassı plak şeklindedir. Kalsiyumun fosfora oranı beslenme koşullarına göre farklılık gösterebilir. Bu oran, ağırlığına göre 1,3 ile 2,0 arasında değişir.

Magnezyum, sodyum, potasyum ve *karbonat* iyonları da kemik tuzlarından olmalarına rağmen, X-ışınları difraksiyon yöntemiyle incelendiklerinde belirgin kristaller oluşturmadıkları gözlenmiştir. Kemik tuzları arasında yer alan bu iyonların belirgin kristaller şeklinde organize olmaktan çok, hidroksiapatit kristallerine bağlandıkları sanılmaktadır. Farklı tipte birçok iyonların kemik kristallerine bağlanma özelliğine sahip olmaları nedeniyle, normalde kemiğe yabancı olan *stronsiyum, uranyum, plutonyum, öteki transuranik elementler, kurşun, altın* ve *diğer ağır metaller* ve *hidrojen bombasının patlamasıyla serbestlenen ana radyoaktif elementlerin 14'ünden en az 9'u kemikte birikebilir.* Radyoaktif maddelerin kemikte depolanması kemik dokusunun uzun süreli radyasyonuna neden olarak, eğer yeteri kadar radyoaktif madde depolanmışsa hemen hemen kaçınılmaz şekilde osteojenik sarkom (kemik kanseri) gelişmesine yol açar.

Kemiğin Gerilme ve Sıkışma Direnci. *Kompakt* kemiğin her bir kollajen lifi, uzunluğu boyunca her 640 A°'da tekrarlayan segmentlerden oluşur. Hidroksiapatit kristalleri lif segmentlerine bitişiktir ve onlara sıkıca bağlıdır. Bu yakın bağlanma kemikte "yırtılmayı" önler; yani, kristal ve kollajenin yerlerinden ayrılmasını engeller. Bu komşu kollajen liflerinin parçaları üstüste gelerek hidroksiapatit kristallerinin duvar tuğlaları gibi içiçe dizilmelerine yol açar.

Kemiğin kollajen lifleri, tendonlardaki lifler gibi büyük bir gerilme direncine sahiptirler. Kalsiyum tuzları da sıkışmaya karşı büyük bir dirence sahiptir. Bu kombine özelliklere, kollajen lifler ve kristaller arasındaki bağların da eklenmesiyle kemik yapısı gerilme ve sıkışmaya karşı büyük bir direnç kazanır.

Kalsiyum ve Fosfatın Kemikte Çökmesi ve Emilmesi- Hücredışı Sıvılarla Dengelenme

Hücredışı Sıvılardaki Kalsiyum ve Fosfat İyonlarının Hidroksiapatit ile Aşırı Doymuş Olması. Kalsiyum ve fosfatın hücredışı sıvıdaki konsantrasyonu, hidroksiapatit çökmesini sağlayacak miktarın çok üzerindedir. Bununla birlikte, vücuttaki dokuların çoğunda ve plazmada bulunan baskılayıcılar bu çökmeyi önler. Bu baskılayıcılardan biri, *pirofosfattır.* Bu nedenle iyonların aşırı doymuş olmasına karşın, kemik dışındaki dokularda hidroksiapatit kristalleri çökmez.

Kemik Kalsifikasyonunun Mekanizması. Kemik yapımının başlangıç aşamasında, osteoblastlar *kollajen moleküllerini* (kollajen monomerleri de denir) ve *ana maddeyi* (başlıca proteoglikanlar) salgılar. Kollajen monomerleri hızla polimerize olarak kollajen lifleri oluşturur ve *osteid* doku oluşur. Bu yapı kıkırdak dokusuna benzemekle beraber, içinde kalsiyum tuzlarının çökmesiyle ondan ayrılır. Osteoid oluştuğu zaman bazı osteoblastlar da bu doku içinde tutulur, bunlara artık *osteosit* adı verilir.

Osteoid oluştuktan birkaç gün sonra kollajen liflerin yüzeyinde kalsiyum tuzları çökmeye başlar. Her kollajen lif boyunca aralıklarla kalsiyum tuzları çöker. Önce çöken tuz bir nüve oluşturur; sonra, günler ya da haftalar süren bir dönem içinde bu nüve hızla çoğalıp büyüyerek son ürün olan *hidroksiapatit kristalleri* gelişir.

İlk çöken kalsiyum tuzları, hidroksiapatit değil, $CaHPO_4 . 2H_2O$. $Ca_3(PO_4)_2 . 3H_2O$ ya da başka tuzların bir karışımı olan şekilsiz (kristal olmayan) bileşiklerdir. Daha sonra yer değiştirme işlemi ve atomların eklenmesi ya da emilme ve yeni çökmelerle bu tuzlar haftalar ya da aylar sonra hidroksiapatit kristallerine dönüşür. Ancak çok az miktarı şekilsiz (amorf) durumda kalır. Bu çok önemlidir; çünkü hücredışı sıvıda kalsiyum gereksinimi olduğunda bu amorf tuzlar hızla emilebilir.

Kalsiyum tuzlarının osteoid içinde depolanmasına yol açan faktörler bilinmemektedir. Bu konuda ileri sürülen teorilerden birine göre, kollajen lifleri kalsiyum tuzlarının çökmesini sağlayan özel bir yapıya sahiptir. Bu teorinin değişik bir şeklinde de osteoblastların, osteoid içine salgıladıkları bir maddenin, normalde hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu engelleyen baskılayıcı (belki pirofosfatı) etkisizleştirdiği ileri sürülmektedir.

Pirofosfat nötralize edilince, kollajen liflerin kalsiyum tuzlarına olan doğal afinitesi çökmeye neden olur.

Anormal Koşullarda Kemik Dışı Dokularda Kalsiyum Çökmesi. Kemik dışındaki normal dokularda kalsiyum tuzlarının hiçbir zaman çökmemesine karşın, bazı anormal koşullar altında çökme görülür. Örneğin, *arteryoskleroz* adı verilen durumda kalsiyum tuzları arteryel duvarlarda çökerek, arterleri kemiğe benzer tüplere dönüştürür. Buna benzer bir olay da, kalsiyumun dejenerasyona uğrayan dokularda ve eski kan pıhtılarında çökmesidir. Bu vakalarda, belki de normalde kalsiyum tuzlarının çökmesini engelleyen baskılayıcı faktörler dokularda kaybolmakta, böylece çökmeye uygun ortam oluşmaktadır.

Kalsiyumun Kemik ile Hücredışı Sıvı Arasında Değişimi

Eğer eriyebilen kalsiyum tuzları, intravenöz olarak enjekte edilirse, kalsiyum iyon konsantrasyonu hızla artar. Bununla beraber, yarım saat, bir saat ya da daha uzun bir süre sonra kalsiyum iyon konsantrasyonu normale döner. Benzer şekilde, eğer vücut sıvılarından fazla miktarda kalsiyum uzaklaşırsa, kalsiyum konsantrasyonu yarım saat ile bir saat içerisinde tekrar normale döner. Bu durum büyük oranda, kemiğin hücredışı sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonu ile dengeye gelen *değişebilir* tipte kalsiyum içermesinden kaynaklanır.

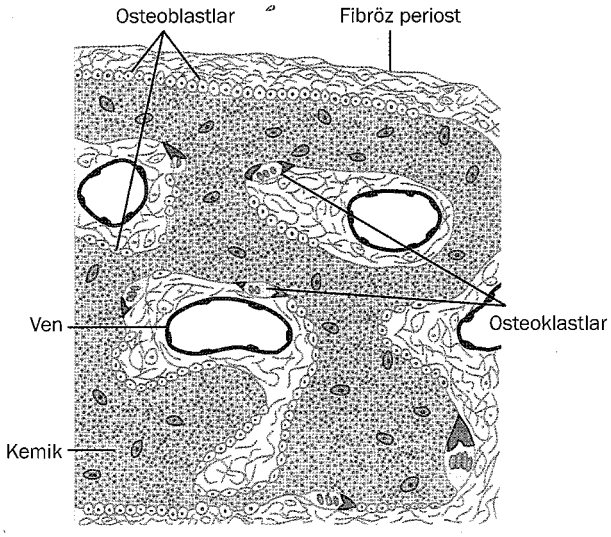
Bu değişebilir kalsiyumun küçük bir bölümü, bütün doku hücrelerinde, özellikle karaciğer ve gastrointestinal sistemdeki ileri derecede geçirgen hücrelerde bulunmaktadır. Bununla beraber, değişebilir kalsiyumun büyük çoğunluğu kemiklerde toplanmıştır. Kemikteki değişebilir kalsiyum miktarı toplam kemik kalsiyumunun yüzde 0,4-1,0'i kadardır. Bu kalsiyumun büyük bölümü kemikte, çabuk mobilize olabilen $CaHPO_4$ ya da diğer amorf tuzlar şeklinde depolanmıştır.

Değişebilir kalsiyumun vücut için büyük önemi vardır. Çünkü bu sayede, geçici olarak kalsiyumun arttığı ya da azaldığı koşullarda hızlı bir *tampon* mekanizması sağlanarak, hücredışı sıvıların kalsiyum düzeyinin aşırı artması ya da azalması önlenmektedir.

Kemiğin Depolaması ve Yıkımı
Kemiğin Şekillenmesi

Kemiğin Osteoblastlar Tarafından Depolaması. Kemik *osteoblastlar* tarafından sürekli yapılır ve *osteoklastların* aktivitesiyle de sürekli yıkılır (Şekil 79-4). Osteoblastlar kemiklerin dış yüzeyinde ve kemik boşluklarında bulunur. Tüm yaşayan kemiklerde sürekli olarak hafif bir osteoblastik aktivite görülür (erişkinde kemik yüzeylerinin yüzde 4 kadarında her zaman aktivite vardır), böylece sürekli olarak yeni kemik yapımı olmaktadır.

Kemik Yıkımı-Osteoklastların İşlevi. Osteoklastların yardımıyla kemik sürekli olarak yıkılmaktadır. Osteoklastlar, kemik iliğindeki monosit ya da monosit benzeri hücrelerden kaynaklanan, çok çekirdekli (50 kadar çekirdek) büyük fagositik hücrelerdir. Normalde erişkinlerde kemik yüzeyinin yüzde birinden daha az bir bölümünde aktivite gösterirler. Bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, kemiğin osteaklastlarla yıkımı paratiroid hormonla kontrol edilir.

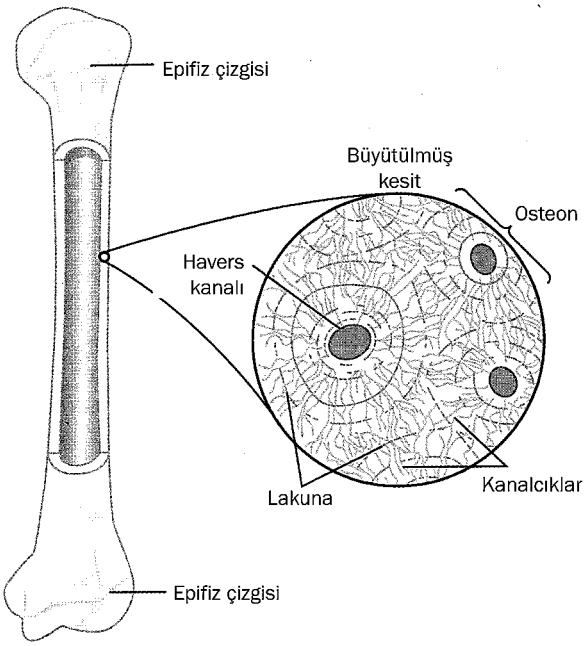


ŞEKİL 79-4

Aynı kemikte osteoblastik ve osteoklastik aktivite.

Histolojik olarak kemik yıkımı osteoklastlara hemen bitişik kemik bölümünde gerçekleşir. Yıkım şöyle gerçekleşebilir: Osteoklastlar villusa benzer çıkıntılarını kemiğe doğru uzatırlar. Bu villuslardan iki tip madde salgılanır: (1) Osteoklast lizozomlarından serbestlenen proteolitik enzimler ve (2) Sitrik asit ile laktik asidin de bulunduğu ve mitokondri ile salgı veziküllerinden serbestlenen bazı asitler. Enzimler, kemiğin organik matriksini sindirir ya da eritirler; asitler de kemik tuzlarını eritirler. Aynı zamanda, osteoklastlar kemik matriksinin ve kristallerin küçük parçalarını fagosite edip eriterek oluşturdukları ürünleri kana verirler.

Normalde Kemik Oluşumu ve Yıkımı Denge İçindedir. Büyümekte olan kemikler dışında, normal olarak kemiğin yapım ve yıkım hızları birbirine eşit olduğu için, kemiğin toplam kütlesi sabit kalır. Osteoklastlar genellikle küçük yoğun kütleler halinde bulunurlar ve bu kütleler gelişirken üç hafta kadar kemiği yiyerek 0,2-1 mm genişliğinde ve birkaç mm uzunluğunda tüneller açarlar. Bu sürenin sonunda osteoklastlar kaybolur, yerine tüneller osteoblastlarla dolar ve yeni kemik yapımı başlar. Sonra aylarca süren kemik yapımıyla, tüneller doluncaya kadar, boşlukların iç yüzünde konsantrik halkalar (*lameller*) şeklinde yeni kemik oluşur. Yeni kemik yapımı, o alanın kanını sağlayan damarlara ulaşınca durur. Bu damarların geçtiği kanallara *havers kanalları* denir. Şekil 79-5'de gösterildiği gibi, bu yolla oluşan yeni kemik depolama alanlarına *osteon* denir.



ŞEKİL 79-5

Kemiğin yapısı.

Kemikte Sürekli Şekillenmenin Değeri. Kemikteki yapım ve yıkımın birçok önemli fizyolojik işlevi vardır. İlk olarak, kemik uğradığı stresle orantılı olarak gücünü artırmaktadır. Böylece ağır bir yüke maruz kalan kemik kalınlaşır. İkinci olarak, kemiğin şekli bile, stres kalıbına göre mekanik gücü desteklemek için yeniden düzenlenebilir. Üçüncüsü, yaşlanan kemik görece olarak daha zayıf ve kırılabilir hale geldiği için organik matriks dejenere oldukça yeni organik matrikse gereksinim duyulur. Bu yolla kemiğin normal dayanıklılığı devam ettirilir. Gerçekten de, yapımı ve yıkımı çok hızlı olan çocuklardaki kemikler, yapım ve yıkım hızı azalmış olan yaşlıların kemiklerine göre daha az kırılgandır.

Kemik Depolanma Hızının Kemiğin Maruz Kaldığı "Strese" Bağlı Kontrolü. Kemik yapımı, kemiğin taşımak zorunda olduğu sıkışma yüküyle orantılıdır. Örneğin atletlerin kemikleri, atlet olmayanlarınkine göre daha ağırdır. Ayrıca, kişi bir bacağı alçıda olduğundan öteki bacağı ile yürüyorsa, birkaç hafta içinde alçıdaki bacak incelir ve kalsifikasyon yüzde 30'a iner. Halbuki öteki bacak normal kalsifikasyonla kalınlığını korur. Bu nedenle, sürekli fiziksel stres kalsifikasyonu ve kemiğin osteoblastik depolanmasını uyarır.

Kemik stresi, bazı koşullarda kemiğin şeklini de belirler. Örneğin, eğer bacağın uzun kemiği ortasından kırılır ve açı yapacak şekilde iyileşirse, açının iç tarafındaki sıkışma stresi kemik depolanmasını artırırken, açının basınca uğramayan tarafında ise emilimin fazlalaştığı görülür. Böylece yıllar sonra açının iç tarafındaki kemik depolanması ve dışta incelmesiyle kemik hemen hemen düzleşir. Bu durum özellikle, kemiğin yeniden şekillenmesinin hızlı olduğu çocukluk çağında görülmektedir.

Kırığın Onarımı Osteoblastları Aktive Eder. Kemikteki kırık, periosttaki ve kemik içindeki osteoblastları en üst düzeyde aktive eder. Keza, "kemik zarı" denilen, kemik yüzey dokusunda yer alan ve kemiğin, kök hücreleri olarak adlandırılan *osteoprojenitör hücrelerden* çok sayıda yeni osteoblastlar oluşur. Böylece kısa süre içinde, kemiğin iki kırık ucu arasında, büyük bir osteoblastik doku kütlesi, yeni organik kemik matriksi ve kısa bir süre sonra da kalsiyum tuzlarının depolanması görülür. Buna *kallus* adı verilmektedir.

Birçok kemik cerrahı, kırığın iyileşmesini hızlandırmak için, kemik stresi olayından yararlanır. Özel mekanik sabitleme aygıtları kullanılarak, kırılan kemiğin parçaları ucuca getirilip, hastanın bu kemiği hemen kullanabilmesi sağlanır. Bu da, kuşkusuz kırılan kemiğin karşıt uçlarında stres yaratarak, osteoblastik aktiviteyi artırır ve iyileşme sürecini kısaltır.

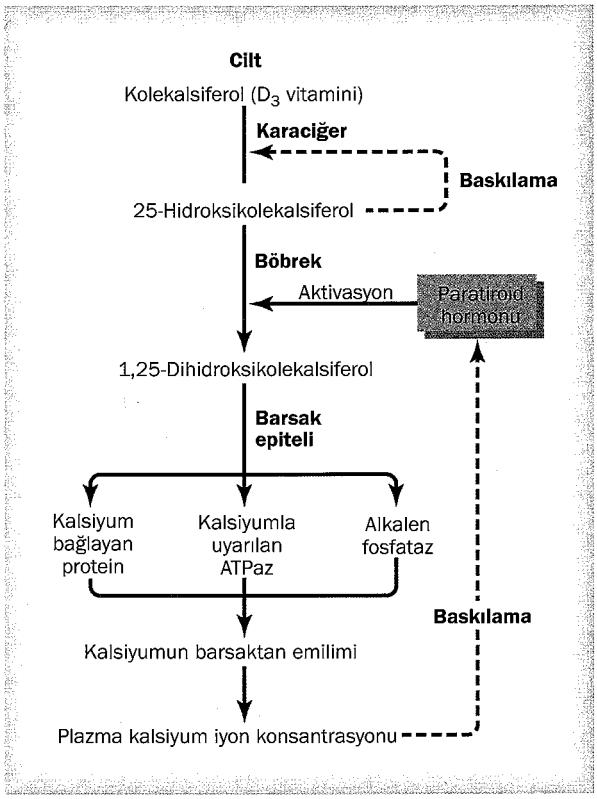
D Vitamini

D vitamini barsak kanalından kalsiyum emilimini artıran güçlü bir etkiye sahiptir. Daha sonra tartışılacağı gibi, D vitamininin aynı zamanda hem kemik depolaması hem de kemik rezorpsiyonu üzerinde önemli etkileri vardır. Ancak D vitamini kendi başına bu etkileri yapabilen aktif bir madde değildir. Önce karaciğer ve böbreklerde birbirini izleyen reaksiyonlarla, D vitaminin aktif ürünü olan *1,25-dihidroksikolekalsiferole* [1,25 $(OH)_2D_3$ de denir] dönüşmesi gerekir. Şekil 79-6'da, bu maddenin D vitamininden yapım aşamaları görülmektedir. Şimdi bu aşamaları inceleyelim:

Kolekalsiferol (Vitamin D_3) Ciltte Yapılır. D vitamini ailesine ait sterollerden pek çok farklı bileşikler ortaya çıkmaktadır. Hepsi de az çok aynı işlevi yürüten bu bileşiklerin en önemlisi vitamin D_3, *kolekalsiferoldür*. Kolekalsiferol büyük ölçüde derideki *7-dehidrokolesterolün*, güneşin ultraviyole ışınlarının etkisi sonucu oluşmaktadır. Böylece, yeterli şekilde güneşe maruz kalma D vitamini yetersizliğini önler. Besinlerle alınan D vitamini bileşikleri, işlevi etkilemeyen bir ya da daha fazla atomun dışında, kolekalsiferolün aynıdır.

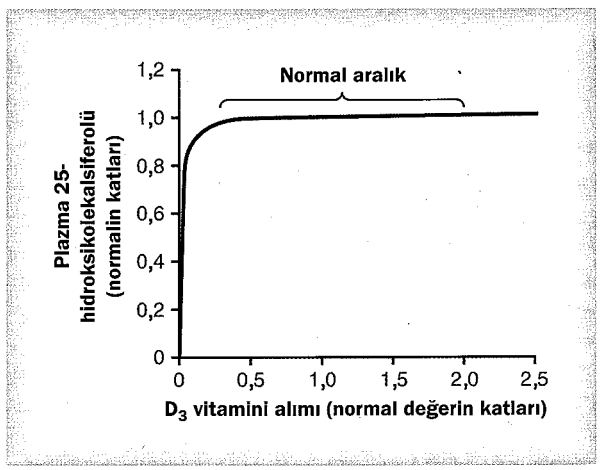
Kolekalsiferolün Karaciğerde 25-Hidroksikolekalsiferole Dönüşümü. Kolekalsiferolün 25-hidrosikolekalsiferole dönüşümünde ilk aşama karaciğerde gerçekleşir. Bu süreç aynı zamanda kendi kendini sınırlamaktadır; çünkü 25-hidrosikolekalsiferol, dönüşüm reaksiyonlarına geribildirim ve baskılayıcı etki yapmaktadır.

Bu geribildirim etkisi iki nedenle çok önemlidir: İlk olarak, Şekil 79-7'de gösterilen etkisiyle, geribildirim mekanizması, plazma 25-hidrosikolekalsiferol konsantrasyonunu çok duyarlı bir şekilde düzenler. D_3 vitamini alımının birçok kat değişebilmesine karşın, 25-hidroksikolekalsiferolün, ortalama normal değerin ancak yüz-



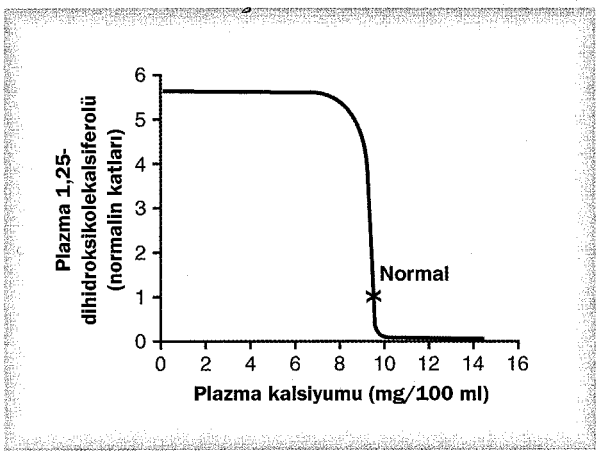
ŞEKİL 79-6

D_3 vitamininin 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşturmak üzere aktivasyonu ve plazma kalsiyum konsantrasyonunun kontrolünde D vitaminin rolü.



ŞEKİL 79-7

D_3 vitamininin alımındaki artışın, plazma 25-hidroksikolekalsiferol konsantrasyonuna etkisi. Şekilde D vitamini alımındaki çok büyük değişikliklerin sonuçta oluşan aktive edilmiş D vitamini miktarı üzerine etkisinin çok küçük olduğu görülmektedir.



ŞEKİL 79-8

Plazma kalsiyum konsantrasyonunun plazma 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonuna etkisi. Şekilde kalsiyum konsantrasyonunun hafifçe normalin altına düşmesinin, D vitamini oluşumunu belirgin şekilde artırdığı ve buna bağlı olarak da kalsiyumun ince barsaktan emiliminin büyük ölçüde arttığı görülmektedir.

de birkaçı kadar değiştiğine dikkat ediniz. Bu yüksek derecedeki geribildirim, besinlerde çok fazla miktarda D vitamini bulunsa bile, aşırı etkilerin ortaya çıkmasını önler.

İkinci olarak, D_3 vitamini, 25-hidroksikolekalsiferole bu şekildeki kontrollü dönüşümünden sonra vücutta ancak birkaç hafta kalabilirken, dönüşüme uğramamış şekilde karaciğerde aylarca depo edilebilir.

1,25-Dihidroksikolekalsiferolün Böbreklerde Yapımı ve Paratiroid Hormonu Tarafından Kontrolü. Şekil 79-6 aynı zamanda 25-hidroksikolekalsiferolün böbreklerin proksimal tübüllerinde *1,25-dihidroksikolekalsiferole* dönüşüm mekanizmasını da göstermektedir. Bu madde D vitamininin en aktif şeklidir. Şekil 79-6'da görülen ilk ürünler D vitamininin binde birden daha az etkisine sahiptir. Bu nedenle, böbreklerin yokluğunda, D vitamini etkisinin büyük bir bölümünü kaybeder.

Şekil 79-6'da, 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşümü için paratiroid hormonunun gerekli olduğuna da dikkat ediniz. Bu hormon bulunmazsa 1,25-dihidroksikolekalsiferol hiç ya da hemen hemen hiç oluşmaz. Bu nedenle, paratiroid hormonu, D vitamininin vücuttaki işlevsel etkileri bakımından çok güçlü bir rol oynamaktadır.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonu 1,25-Dihidroksikolekalsiferol Yapımını Kontrol Eder. Şekil 79-8'de görüldüğü gibi, plazma 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonu plazma kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılı olarak kontrol edilir. Bunun iki nedeni vardır. İlk olarak, kalsiyum iyonunun kendisi 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü engelleyen zayıf bir etkiye sahiptir. İkinci ve hatta daha önemli olarak, bölümde daha sonra görüleceği gibi, plazmada kal-

siyum iyon konsantrasyonu 9-10 mg/100 ml'nin üzerine yükseldiği zaman paratiroid hormonunun salgı hızı önemli ölçüde baskılanır. Kalsiyum iyon konsantrasyonu bu değerlerin altında olduğu zaman paratiroid hormonu, böbreklerde 25-hidroksikolekalsiferolün, 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü sağlar. Kalsiyum konsantrasyonunun yükseldiği durumlarda, paratiroid hormonunun baskılanması sonucu 25-hidrosikolekalsiferol, neredeyse hiç D vitamini etkisi olmayan başka bir maddeye, 24, 25-dihidroksikolekalsiferole dönüşür.

Bu nedenle, plazma kalsiyumu yüksek olduğunda, 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu büyük çapta baskılanır. Bu madde bulunmadığı zaman da kalsiyumun barsak kanalından, kemikten ve böbrek tübüllerinden emilimi azalır. Böylece kalsiyum iyon konsantrasyonu normal düzeye iner.

D Vitaminin Etkileri

D Vitaminin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ince barsaklar, böbrekler ve kemikler üzerine çeşitli etkiler göstererek kalsiyum ve fosfat iyonlarının hücredışı sıvıya emilimini artırır ve bu maddelerin geribildirim kontrolüne katkıda bulunur.

D Vitamininin Barsaktan Kalsiyum Emilimini Artıran "Hormonal" Etkisi. 1,25-Dihidroksikolekalsiferolün kendisi bir "hormon" gibi etki göstererek kalsiyumun barsaktan emilimini artırır. Bu etkiyi başlıca, barsak epitel hücrelerindeki, *kalsiyum-bağlayan proteinin,* 2 günlük bir süre sonunda, sentezini artırmak yoluyla yapar. Bu protein, kalsiyumu hücrelerin fırçamsı kenarından sitoplazmaya taşır. Daha sonra kalsiyum, kolaylaştırılmış difüzyonla, hücrelerin bazolateral zarından geçer. Kalsiyum emilim hızı, kalsiyum-bağlayan proteinin miktarıyla doğru orantılıdır. Ayrıca, 1,25-dihidroksikolekalsiferol vücuttan uzaklaştıktan sonra, protein daha haftalarca hücrede kalarak kalsiyum emilimini uzun bir süre etkiler.

1,25-dihidroksikolekalsiferolün kalsiyum emiliminde rol oynayan diğer etkileri de, (1) epitel hücrelerinin fırçamsı kenarında, kalsiyumla uyarılan ATPaz yapımını sağlaması ve (2) epitel hücrelerinde alkalen fosfat yapımını sağlamasıdır. Bu etkilerin ayrıntıları tam olarak açık değildir.

D Vitamini Barsaklardan Fosfat Emilimini Sağlar. Fosfat barsaklardan çok kolay bir şekilde absorbe olmakla birlikte, fosfatın barsak epitelinden geçişi D vitamini ile hızlandırılmaktadır. Bu olayın 1,25-dihidroksikolekalsiferolün doğrudan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir, ancak sekonder olarak hormonun kalsiyum absorpsiyonu üzerine olan etkilerine de bağlı olabilir. Kalsiyum daha sonra, fosfat için bir taşıyıcı görevi yapar.

D Vitamini Böbreklerden Kalsiyum ve Fosfat Atılmasını Azaltıcı Etki Gösterir. D Vitamini ayrıca böbrek tübüllerinde kalsiyum ve fosfat iyonlarının emilimini artırarak bu maddelerin idrarla atılmalarını azaltır. Ancak, bu zayıf bir etkidir ve olasılıkla bu maddelerin hücredışı sıvıdaki konsantrasyonlarının kontrolünde çok önemli bir role sahip değildir.

D Vitamininin Kemiklere Etkisi ve Paratiroid Hormon Aktivitesi ile İlişkisi. D Vitamini hem kemik yıkımı hem de kemik depolaması üzerinde önemli etkilere sahiptir. *Aşırı miktarda D vitamini uygulanması, kemiklerin yıkımına yol açar.* D vitamini eksikliğinde, paratiroid hormonunun kemik absorpsiyonu üzerine etkisi (ileride tartışılacak) büyük ölçüde azalır veya engellenir. D vitaminin bu etkisi, 1,25-dihidroksikolekalsiferolün hücre zarlarından kalsiyum taşınmasını artırıcı etkisine bağlıdır.

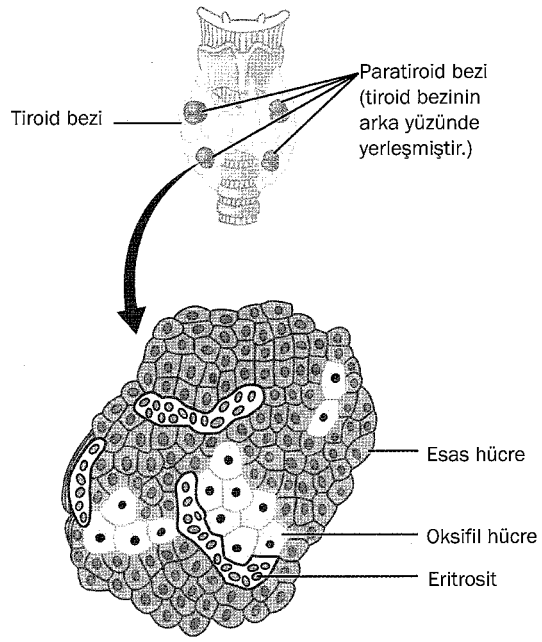
Az miktarlardaki D vitamini kemik kalsifikasyonunu sağlar. Bu etkinin mekanizmalarından birisi, D vitaminin kalsiyum ve fosfatın ince barsaklardan emilimini artırmasıdır. Ancak, böyle bir artış olmadığı durumlarda bile kemik mineralizasyonunu artırmaktadır. Burada, yine mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Büyük olasılıkla 1,25-dihidroksikolekalsiferolün kalsiyumun hücre zarlarından taşınmasını sağlamasına bağlıdır. Ancak, bu durumda taşınma osteoblastik veya osteositik hücre zarlarında ters yönde olmaktadır.

Paratiroid Hormonu

Paratiroid hormonu, kalsiyum ve fosfatın barsaklardan geriemilimini, böbreklerden atılmalarını ve hücredışı sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonların hücredışı sıvıdaki düzeylerini kontrol eden güçlü bir hormondur. Paratiroid bezi aktivitesinin artması kemikten kalsiyum tuzlarının hızla emilimine yol açarak hücredışı sıvıda *hiperkalsemi* oluşturur. Bunun aksine, paratiroid bezlerinin hipofonksiyonu ise *hipokalsemiye* ve sıklıkla tetaniye neden olur.

Paratiroid Bezlerin Fizyolojik Anatomisi. İnsanda normal olarak dört adet paratiroid bezi bulunmaktadır. Bunlar tiroid bezinin hemen arkasında yer alır-tiroid bezinin her iki tarafta üst ve alt kutuplarında birer tane olacak şekilde yerleşmişlerdir. Her bir bez yaklaşık 6 mm uzunluğunda, 3 mm genişliğinde ve 2 mm kalınlığındadır. Makroskopik görünüşleri koyu kahverengi yağa benzer. Bu nedenle, tiroid ameliyatları sırasında paratiroid bezleri lokalize etmek güçtür. Bu bezlerin önemi bilinmeden önce, tam ya da tama yakın tiroidektomi sırasında sıklıkla paratiroidler de çıkarılmaktaydı.

Paratiroid bezlerinin yarısının çıkarılması önemli fizyolojik anormalliklere yol açmaz. Bununla birlikte, dört bezden üçünün çıkarılması, genellikle geçici bir hipoparatiroidizme yol açar. Ancak, paratiroid bezlerin-



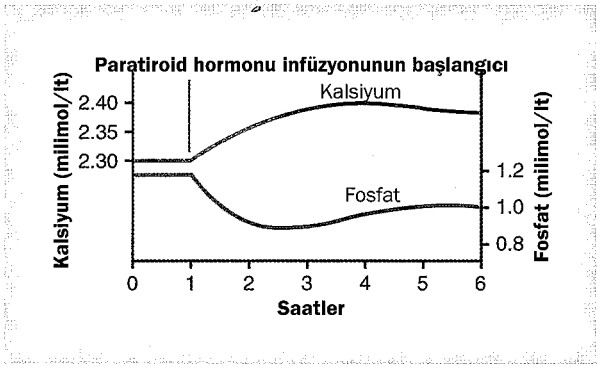
ŞEKİL 79-9

Dört paratiroid bezi tiroid bezinin hemen arkasında yer alır. Paratiroid hormonunun (PTH) neredeyse tamamı esas hücreler tarafından sentez edilir ve salgılanır. Oksifil hücrelerin işlevi belirsizdir, fakat bunlar değişime uğramış veya artık PTH salgılayamayacak şekilde içleri boşalmış esas hücreler olabilirler.

den geride kalan küçük bir doku parçası hipertrofiye olarak tüm bezlerin işlevini üstlenebilir.

Şekil 79-9'de görüldüğü gibi, erişkin paratiroid bezleri başlıca *esas hücreler* ve *oksifil hücreleri* içerir. Oksifil hücreler genç insanlarda ve hayvanların birçoğunda bulunmamaktadır. Paratiroid hormonunun çoğu esas hücreler tarafından salgılanır. Oksifil hücrelerin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Bunların hormon salgılamayan esas hücrelerin boşalmış ya da değişikliğe uğramış şekilleri olduklarına inanılmaktadır.

Paratiroid Hormonun Kimyası. PTH saf şekilde elde edilmiştir. Hormon önce 110 amino asit zincirinden oluşan bir polipeptit olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preprohormon endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında önce 90 amino asitlik prohormona, sonra 84 amino asitlik hormona parçalanır ve daha sonra hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. Hormon son şekliyle yaklaşık 9500 molekül ağırlığındadır. Paratiroid bezlerden molekülün N terminal ucuna yakın 34 amino asitlik daha küçük bileşikler de izole edilmiştir, bunlar da tüm paratiroid hormon aktivitesine sahiptirler. Böbrekler 84 amino asitlik büyük moleküllü hormonu dakikalar içerisinde uzaklaştırabilirken, bu küçük moleküllü bileşikleri saatler içerisinde bile uzaklaştıramamaktadır. Bu nedenle, hormonal aktivitenin büyük bir bölümünden bu küçük moleküller sorumludur.



ŞEKİL 79-10

Orta hızda paratiroid hormonu infüzyonu ile ilk beş saat içinde kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarındaki değişikliklerin yaklaşık düzeyleri.

Paratiroid Hormonunun Ekstraselüler Sıvıdaki Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonuna Etkisi

Şekil 79-10'da bir hayvana ani olarak paratiroid hormonu infüzyonuna başlanarak, birkaç saat devam edilmesi durumunda, hormonun kan kalsiyum ve fosfat konsantrasyonuna etkisi görülmektedir. İnfüzyonun başlamasıyla, kalsiyum iyon konsantrasyonunun artarak, yaklaşık dördüncü saatte platoya ulaştığına dikkat ediniz. Öte yandan, fosfat konsantrasyonu çok daha hızlı azalarak, bir veya iki saat içinde düşük bir değere ulaşmaktadır. Kalsiyum konsantrasyonunun artması başlıca iki etkiye bağlıdır: (1) Paratiroid hormonunun kemikten kalsiyum ve fosfat emilimine yol açması ve (2) Paratiroid hormonunun hızlı etkisiyle böbreklerden kalsiyum atılmasının azalması. Fosfat konsantrasyonunun azalması ise paratiroid hormonunun böbreklerden fosfat atılmasını artıran etkisine dayanır ve bu etki kemikteki fosfat emiliminin artışından daha baskındır.

Paratiroid Hormon Kalsiyum ve Fosfatın Kemikten Emilimini Artırır

Paratiroid hormonunun kemikten kalsiyum ve fosfat emilimine neden olan iki ayrı etkisi vardır. Bunlardan ilki, dakikalar içinde ortaya çıkar ve birkaç saat boyunca giderek artar. Bu dönem mevcut kemik hücrelerinin (başlıca osteositler) kalsiyum ve fosfat emilimini artırmalarına bağlıdır. İkinci dönem ise, daha yavaş olan ve tam gelişmesi için günler, hatta haftalar gerektiren dönemdir. Bu dönemde osteoklastların çoğalması söz konusudur. Bunu kemikten kalsiyum fosfat tuzlarının emiliminden çok, kemiğin osteoklastik rezopsiyonunda artış izlemektedir.

Kalsiyum ve Fosfat Emiliminin Hızlı Dönemi-Osteoliz. Çok miktarda paratiroid hormonu enjekte edildiğinde, yeni kemik hücreleri gelişmeden çok daha önce, birkaç dakika içinde kan kalsiyum konsantrasyonu yükselir. Histo-

lojik ve fizyolojik araştırmalar PTH'nın kemikte iki bölgeden (1) kemikte osteositlere yakın kemik matriksinden ve (2) kemik yüzeyindeki osteoblastlara yakın bölgelerden kemik tuzlarını uzaklaştırdığını göstermektedir.

Ancak hem osteoblast hem de osteositler osteoblastik özellikleriyle normal olarak kemik depolaması ve kalsifikasyonu ile ilgili görev yaparlar. Bu nedenle, bu iki hücrenin kemik tuzlarının emilimine yol açabileceklerini düşünmek zordur. Bununla birlikte, yakın zamanlarda yapılan araştırmalar, osteoblast ve osteositlerin, osteoklastlara komşu küçük yüzey alanları dışında bütün kemik yüzeyine yayılan, birbirine bağlı bir hücre sistemi oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca, bütün kemik yapıda osteositten osteosite uzun ince çıkıntılar uzanmakta ve bu çıkıntılar yüzeydeki osteosit ve osteoblastları birleştirmektedir. Bu yaygın sisteme *osteositik zar sistemi* adı verilir. Bu sistemin, kemiği hücredışı sıvıdan ayıran bir zar görevi yaptığı sanılmaktadır.

Osteositik zarla kemik arasında bulunan az miktardaki sıvıya *kemik sıvısı* denir. Deneyler, osteositik zarın, kalsiyum iyonlarını kemik sıvısından hücredışı sıvıya pompalayarak bu sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun, hücredışı sıvıdakinin ancak üçte biri değerinde kalmasını sağladığını göstermektedir. Osteositik pompa aşırı aktif olduğu zaman, kemik sıvısında kalsiyum konsantrasyonu daha da düşük bir düzeye indiğinden kalsiyum fosfat tuzları kemikten absorbe olur. *Osteoliz* adı verilen bu olay kemiğin fibröz ve jel matriksi absorbe olmadan meydana gelir. Pompa inaktif olduğu zaman, kemik sıvısında kalsiyum konsantrasyonu çok yükselerek kalsiyum fosfat tuzları yeniden kemik matriksinde depolanır.

Acaba, bu tabloda paratiroid hormonunun yeri neresidir? Öncelikle osteoblast ve osteositlerin hücre zarlarında paratiroid hormonun bağlanabileceği reseptörler vardır. PTH kalsiyum pompasını kuvvetli biçimde aktive ederek, kalsiyum fosfatı hücrelerin yakınında bulunan amorf kemik kristallerinden uzaklaştırır. Paratiroid hormonunun, osteositik zarın kemik sıvısı tarafından kalsiyum geçirgenliğini artırarak, bu pompayı uyardığı sanılmaktadır. Böylece, kemik sıvısından hücre zarlarına kalsiyumun difüzyonu sağlanır. Daha sonra kalsiyum hücre zarlarının öbür yüzüne pompalanarak ekstraseller sıvıya verilir.

Kemik Emiliminin Yavaş Dönemi ve Kalsiyum Fosfatın Serbestleşmesi-Osteoklastların Aktivasyonu. Paratiroid hormonunun çok daha iyi bilinen ve açık kanıtları olan etkisi osteoklastları aktive etme yeteneğidir. Osteoklasların hücre zarlarında paratiroid hormon için reseptör proteinler bulunmaz. Ancak aktive olmuş osteosit ve osteblastlar, bilinmeyen ikinci bir "sinyali" osteoklastlara göndererek, onların kemiğin haftalar ya da aylar boyunca sürecek emilim işlevini yapmalarını sağlar.

Osteoklastik sistemin aktivasyonu iki aşamada gerçekleşir: (1) Mevcut osteoklastların hızla aktivasyonu ve (2) yeni osteoklastların oluşumu. Genellikle paratiroid hormonunun birkaç gün aşırı salgılanması ile osteoklastik sistem aktive olarak iyice gelişir ancak bu kuvvetli uyarı altında büyüme genellikle aylarca devam eder.

Aşırı PTH salgısından birkaç ay sonra osteoklastik kemik yıkımı kemiklerin zayıflamasına yol açarak, sekonder osteoblast aktivasyonuna neden olur. Böylece bu güçlü etki ile genellikle hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivite artar. Ancak bu geç dönemde de, paratiroid hormonunun sürekli aşırı salgılanması durumunda, kemik absorpsiyonu depolanmasından daha fazladır.

Kemikte, hücredışı sıvının içerdiği toplam kalsiyum miktarına göre çok daha fazla (yaklaşık 1000 kat) kalsiyum bulunmaktadır, böylece paratiroid hormonu vücut sıvılarındaki kalsiyum konsantrasyonunu çok artırdığı zaman bile, bunun kemiklerde ani bir değişikliğe neden olması beklenmez. Ancak paratiroid hormonunun uzun süre (aylar ya da yıllarca) alınması ya da fazla salgılanması, sonuçta tüm kemiklerde aşırı absorpsiyon sonucu, çok çekirdekli osteoklastlarla dolu geniş boşlukların oluşumuna yol açar.

Paratiroid Hormonu Böbrekten Kalsiyum Atılmasını Azaltır, Fosfat Atılmasını Artırır

Paratiroid hormonunun vücuda dışarıdan verilmesi, idrarla derhal hızlı bir şekilde fosfat atılmasına yol açar. Bu etki, fosfat iyonlarının proksimal tübüllerde geriemilimini azaltmasına bağlıdır.

Paratiroid hormon, fosfatın geriemilmesini azaltırken, aynı zamanda, kalsiyumun geriemilimini artırır. Ayrıca, fosfat iyonlarına benzer şekilde, sodyum, potasyum ve amino asit iyonlarının geriemilmesini azaltırken, magnezyum ve hidrojen iyonlarının geriemilim hızını da artırır. Kalsiyum emilimi artışı temel olarak *distal tübüllerin son kısımları*, *toplayıcı tübül* ve toplayıcı kanalların ilk bölümlerinde yer almaktadır.

Paratiroid hormonunun, böbreklerde kalsiyum geriemilimini artıran etkisi olmasaydı, kalsiyumun sürekli olarak idrarla kaybedilmesi, sonunda, kemiğin ve hücredışı sıvıların bu mineralden yoksun kalmasına neden olurdu.

Paratiroid Hormonunun Kalsiyum ve Fosfatın Barsaklardan Emilimini Artırıcı Etkisi

Burada, paratiroid hormonun, kalsiyum ve fosfatın her ikisinin de barsaktan emilmesini çok artırdığını hatırlatalım. Bölümde daha önce açıklandığı gibi, paratiroid hormon bu görevi D vitamininden 1,25-dihidroksikolekalsiferol yapımını artırarak yürütmektedir.

Paratiroidin Etkilerinde Aracı Olarak Siklik AMP'nin Rolü. Paratiroid hormonunun hedef organlarındaki etkisinin büyük bir bölümü siklik AMP ikinci haberci mekanizması aracılığı ile ortaya çıkar. Paratiroid hormonu verildikten birkaç dakika sonra, osteosit, osteoklast ve diğer

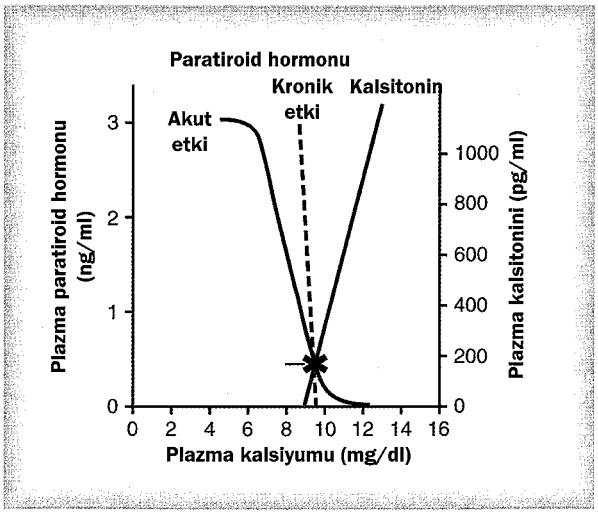
hedef hücrelerde siklik AMP konsantrasyonu artar. Bu siklik AMP, osteoklastlardan kemik yapan enzim ve asitlerin salgılanması, böbreklerde 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu gibi etkilerden sorumlu olabilir. Bununla birlikte, PTH'nın muhtemelen ikinci haberci mekanizmasından bağımsız doğrudan etkileri bulunmaktadır.

Paratiroid Salgısının Kalsiyum İyon Konsantrasyonu ile Kontrolü

Hücredışı sıvının kalsiyum konsantrasyonundaki çok hafif bir azalma bile, birkaç dakika içinde paratiroid bezlerde salgı hızını artırır ve kalsiyum konsantrasyonundaki azalma devam ederse, bezler bazen beş kat ya da daha fazla hipertrofiye uğrar. Örneğin, *raşitizmde* kalsiyum düzeyi genellikle hafifçe azaldığı halde, paratiroid bezler önemli ölçüde genişler. *Hamilelik* sırasında da annenin hücredışı sıvısında kalsiyum azalması güçlükle ölçülebilecek derecede az olsa bile, bezler çok büyür; *emzirme* sırasında da kalsiyum süt yapımında kullanıldığı için bezler yine büyümektedir.

Öte yandan, kalsiyum iyon konsantrasyonunu artıran herhangi bir durumda, paratiroid bezleri küçülür ve aktiviteleri azalır. Bu koşullar arasında, (1) diyette fazla miktarda kalsiyum bulunması, (2) diyette D vitamininin artması ve (3) PTH dışındaki faktörlerle (örneğin; kullanılmayan kemiklerdeki kemik absorpsiyonu gibi) ortaya çıkan kemik absorpsiyonu sayılabilir.

Şekil 79-11, plazma kalsiyum konsantrasyonu ile plazma paratiroid hormonu konsantrasyonu arasındaki yaklaşık ilişkiyi nicel olarak göstermektedir. Kırmızı kesiksiz çizgi ile belirtilen eğri, kalsiyum konsantrasyonu birkaç saatlik süreyle değiştiğinde ortaya çıkan akut etkiyi göstermektedir. Eğride görüldüğü gibi, kalsiyum konsantrasyonunun normalden hafifçe azalması bile, plazma PTH'sını iki ya da üç kat artırmaktadır. Öte yandan, kesikli kırmızı çizgi ile belirtilen eğride görüldüğü gibi, kalsiyum iyon konsantrasyonunun haftalar süresince değişmesiyle ortaya çıkan kronik etkide, bezlerin fazlaca hipertrofiye uğraması için yeterli bir süre vardır. Böylece plazma kalsiyum konsantrasyonunda %0,1 mg gibi küçük bir düşme bile PTH salgısını iki katına çıkarabilmektedir. Bu, vücudun plazma kalsiyum konsantrasyonunu uzun süreli kontrol eden çok güçlü geribildirim sistemin temelini oluşturmaktadır.



ŞEKİL 79-11

Plazma kalsiyum konsantrasyonunun, plazma paratiroid hormonu ve kalsitonin konsantrasyonları üzerine yaklaşık etkisi. Özellikle kalsiyum konsantrasyonundaki çok küçük kronik değişikliklerin paratiroid hormon konsantrasyonunu yüzde 100 gibi yüksek oranda değiştirebildiğine dikkat ediniz.

Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezinden salgılanan ve plazma kalsiyum konsantrasyonunu düşüren peptit yapısında bir hormondur. Etkileri paratiroid hormonunun etkilerine ters yöndedir. Ancak kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolünde PTH'ya göre etkileri nicel olarak daha azdır.

Hormon tiroid bezindeki folliküller arasında bulunan *parafolliküler hücreler* ya da *C hücreleri* adı verilen hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. Bu hücreler insanda tiroid bezinin ancak %0,1 kadarını oluştururlar ve balıklar, kurbağalar, kuşlar ve sürüngenler gibi aşağı sınıf hayvanlarda *ultimobrakiyal bezlerin* kalıntılarıdırlar. Kalsitonin 32 amino asitten oluşan yaklaşık 3400 molekül ağırlığında bir peptittir.

Plazma Kalsiyum Konsantrasyonunda Artma Kalsitonin Salgılanmasını Uyarır. Kalsitonin salgılanmasının primer uyaranı plazma kalsiyum konsantrasyonunda artmadır. Bu etki, PTH'nın tamamen tersidir; çünkü PTH kalsiyum konsantrasyonunda azalma ile uyarılır.

Genç hayvanlarda, daha az oranda da yaşlı hayvanlarda ve insanlarda plazma kalsiyum konsantrasyonunda yüzde 10 kadar bir artış bile kalsitonin salgılanmasında 2 veya daha fazla kat ani bir artışa yol açar. Bu durum, Şekil 79-11'de mavi çizgi ile gösterilmiştir. Bu da plazma iyon konsantrasyonun kontrolünde ikinci bir geribildirim kontrol mekanizmasını oluşturur. Ancak bu mekanizma kısmen daha zayıftır ve PTH sistemine zıt olarak çalışır.

Kalsitonin Plazma Kalsiyum Konsantrasyonunu Azaltır. Bazı genç hayvanlarda, kalsitonin enjeksiyonundan sonra birkaç dakika içinde plazma kalsiyum konsantrasyonu hızla azalır. Bu etkisini en az iki yolla gerçekleştirir:

1. İlk hızlı etkisi kemiklerde, osteaklastların emilim etkisini ve muhtemelen osteositik zarın osteolitik etkisini azaltmaktır. Böylece kalsiyum tuzlarının hızla değişebilen havuzunda dengeyi kalsiyumun depolanması yönünde değiştirir. Bu etki özellikle genç hayvanlarda çok önemlidir, çünkü bunlarda absorbe edilen ya da depolanan kalsiyumun değişimi çok hızlıdır.

2. Kalsitoninin ikinci ve daha uzun etkisi, yeni osteoklast oluşumunu azaltmaktır. Ayrıca, kemiğin osteoklastik yıkımı, sekonder olarak osteoblastik aktiviteyi uyardığı için, osteoklastların azalmasını osteoblastların da azalması izlemektedir. Bu nedenle, uzun bir süre sonunda osteoklastik aktiviteyle birlikte osteoblastik aktivite de azalmaktadır. Böylece, uzun süre içinde plazma kalsiyum iyon konsantrasyonu üzerinde önemli bir etki ortaya çıkmamaktadır. Yani, plazma kalsiyum konsantrasyonuna etkisi en fazla birkaç saatle, birkaç gün süren geçici bir etkidir.

Kalsitonin aynı zamanda kalsiyumun böbrek tübüllerinde ve barsak kanalında tutulması üzerine de hafif derecede etkilidir. Buralardaki etkileri de yine PTH'nın etkilerine zıttır; ancak, kalsitoninin bu etkisi o kadar hafiftir ki çoğu kez hiç dikkate alınmaz.

Erişkinde Plazma Kalsiyum Konsantrasyonu Üzerine Kalsitoninin Etkisi Zayıftır. Bunun iki nedeni vardır. İlk olarak, kalsitonin etkisiyle plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunda bir düşmenin başlaması ile birkaç saat içinde PTH salgısı güçlü bir şekilde uyarılır ve böylece kalsitonin etkisi bastırılmış olur. Tiroid bezi çıkarıldığında ve kalsitonin salgılanamadığı durumda, kan kalsiyum konsantrasyonunda uzun sürede büyük bir değişiklik gözlenmez ve bu da yine PTH sisteminin kontroldeki baskın rolünü gösterir.

İkinci olarak, erişkinde, günlük kalsiyum absorpsiyon ve depolanma hızları çok yavaştır. Hatta, kalsitonin etkisiyle absorpsiyon hızı yavaşlasa bile, plazma kalsiyum konsantrasyonuna etkisi yine de azdır. Öte yandan, çocuklarda kemiğin yeniden şekillenmesi çok daha hızlı olduğu için, kalsitoninin etkisi daha belirgindir. Çocuklarda kalsiyumun absorpsiyon ve depolanması-tüm hücredışı sıvıdaki toplam kalsiyumun beş-on katı olmak üzere günde 5 gr ya da daha fazladır. Ayrıca, *Paget hastalığı* gibi osteoklastik aktivitenin çok arttığı bazı kemik hastalıklarında kalsitonin, kalsiyum absorpsiyonunu azaltan çok güçlü bir etki gösterir.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolünün Özeti

Vücut sıvılarına alınan ya da bu sıvılardan kaybedilen kalsiyum miktarı saatte en fazla 0,3 gr kadardır. Örneğin, diyare vakalarında her gün barsak sıvılarına salgılanan çok miktarda kalsiyum barsak kanalına geçer ve dışkıyla atılarak kaybedilir.

Bunun aksine, fazla miktarda kalsiyum alımından sonra, özellikle D vitamini aktivitesi de yüksekse, kişi saatte 0,3 gr kadar kalsiyumu emebilir. Bu miktar, *tüm hücredışı sıvılardaki yaklaşık 1 g kadar kalsiyuma yakındır.* Hücredışı sıvıya 0,3 gr kalsiyum eklenmesi ya da çıkarılması ciddi bir hiperkalsemi ya da hipokalsemi yaratacaktır. Bu durumun ortaya çıkmasını engelleyen, paratiroid ve kalsitonin hormonlarının geribildirim sistemlerinden önce harekete geçen bir ilk savunma mekanizması bulunmaktadır.

Kemiklerde Değişebilen Kalsiyumun Tampon İşlevi-İlk Savunma Hattı. Bölümde daha önce tartışılan, kemiklerdeki değişebilen kalsiyum tuzları, başlıca $CaHPO_4$ veya bazı benzeri amorf kalsiyum fosfat bileşikleridir ve kemiğe gevşek olarak bağlı olup, hücredışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla dönüşebilir denge içindedirler.

Değişime hazır olan bu tuzların miktarı, kemikteki toplam kalsiyum tuzlarının %0,5-1'i kadar, yani toplam olarak, 5-10 gr kalsiyum kadardır. Bu değişebilen tuzların depolanması ve erimesi kolay olduğu için, hücredışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının normalin üzerine çıkması, değişebilen tuzların derhal depolanmasına yol açar. Aksine, bu iyonların konsantrasyonu düştüğü zaman değişebilen tuz derhal emilir. Bu reaksiyon o kadar hızlı gelişir ki, kalsiyum konsantrasyonu yüksek olan kanın, kemikten bir kez geçişinde, kalsiyumun fazlası hemen tümüyle alınır. Bu hızlı etki amorf kemik kristallerinin son derece küçük olmalarından ve kemik sıvısına maruz kalan yüzey alanlarının toplam 1 hektar ya da daha fazla olmasından kaynaklanır.

Ayrıca, dakikada tüm kan akımının yüzde 5 kadarı kemiklerden geçer, bu her dakika tüm hücredışı sıvının yaklaşık %1'inin kemiklerden geçtiği anlamına gelir. Böylece hücredışı sıvıda görülen bir kalsiyum fazlalığı, kemiklerin tampon işlevi yoluyla yaklaşık 70 dak'da yarı yarıya azaltılır.

Kemiklerin tamponlama işlevine ek olarak vücuttaki birçok dokuların *mitokondrileri*, özellikle karaciğerde ve barsaktakiler, bir miktar değişebilen kalsiyum içerdiklerinden hücredışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonunun sabit kalmasına yardımcı ek bir tampon sistem oluştururlar.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Hormonal Kontrolü-İkinci Savunma Hattı. Kemiklerdeki değişebilen kalsiyum mekanizması, hücredışı kalsiyumunu "tamponlarken", aynı zamanda, PTH ve kalsitonin hormon sistemleri de çalışmaya başlar. Kalsiyum iyon konsantrasyonu akut olarak yükseldiği zaman 3-5 dakika içinde, PTH salgı hızı azalır. Bu durumda daha önce açıklandığı gibi, çeşitli mekanizmalarla kalsiyum iyon konsantrasyonu tekrar normale döner.

PTH azalırken aynı zamanda kalsitonin artmaktadır. Genç hayvanlarda, belki çocuklarda da (erişkinlerde çok az), kalsitonin kemiklerde ve belki başka dokularda da hızla kalsiyum depolanmasına yol açar. Bu nedenle, çok genç hayvanlarda aşırı kalsitonin, yükselmiş olan kalsiyum iyon konsantrasyonunu, değişebilen kalsiyumun tamponlama etkisinden çok daha hızlı bir şekilde normale döndürür.

Uzun süre devam eden aşırı kalsiyum fazlalığı ya da uzun süreli kalsiyum yetersizliği durumunda, plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesinde,

sadece PTH mekanizması önemli gibi gözükmektedir. Diyetle yeteri kadar kalsiyum alınmasını engelleyen koşullar uzun zaman devam ederse, PTH kalsiyumun kemiklerden emilimini uyararak plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunun bir yıl ya da daha uzun bir süre normal düzeyde tutulmasını sağlar. Ancak sonunda kemiklerin kalsiyumu da tükenecektir. Böylece, kemikler PTH tarafından kullanılabilen geniş bir kalsiyum deposu oluştururlar. Bu depo kalsiyumu bitirir veya aksine kalsiyumla ileri derecede doygun hale gelirse, hücredışı kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolü hemen tamamen PTH ve D vitamininin kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonu ve idrarla atılmasına etkisi yoluyla gerçekleşir.

Paratiroid Hormonunun Fizyopatolojisi, D Vitamini ve Kemik Hastalıkları

Hipoparatiroidizm

Paratiroid bezleri yeterli miktarda paratiroid hormonu salgılamadığı zaman, kemikteki değişebilen kalsiyumun osteositik geriemilimi azalır ve kemiğin osteoklastları hemen tümüyle inaktif duruma gelirler. Sonunda, kemikten kalsiyum geriemilimi o kadar azalır ki, vücut sıvılarında kalsiyum düzeyi de düşer. Ancak kemikten kalsiyum ve fosfat emilimi olmadığı için, kemikler genellikle dayanıklılarını kaybetmezler.

Paratiroid bezleri birdenbire çıkarılırsa, 2-3 gün içinde kan kalsiyum düzeyi normal değeri olan 9,4 mg/dl'den 6-7 mg/dl'ye düşer ve kan fosfat konsantrasyonu iki katına çıkar. Kalsiyum konsantrasyonu bu derece azaldığında, genellikle tetani belirtileri ortaya çıkar. Vücut kasları arasında özellikle larinks kasları tetanik spazma duyarlıdır ve bu kasların spazmı solunumu engeller. Gerekli tedavi uygulanmazsa bu durum ölüme yol açar.

Hipoparatiroidizmin PTH ve D Vitamini ile Tedavisi. Hipoparatiroidizmi tedavi etmek için PTH seyrek olarak kullanılır. Çünkü, hormon pahalı olduğu gibi, etkisi en fazla birkaç saat sürmekte ve vücudun hormona karşı antikor üretme eğilimi nedeniyle, vücuttaki etkisi giderek azalmaktadır. Hipoparatiroidizmin, PTH ile tedavisi, bugün için çok seyrek başvurulan bir yöntemdir.

Hastaların çoğunda, günde 100.000 ünite gibi yüksek dozda D vitamini ile birlikte 1-2 g kalsiyum uygulanması kalsiyum konsantrasyonunu normal sınırlar içinde tutar. Bazı durumlarda aktif olmayan D vitamini vermek yerine 1,25-dihidroksikolekalsiferol kullanmak gerekebilir. Ancak, D vitamininden daha güçlü ve çabuk etkili olan bu maddenin de bazı sakıncaları vardır. D vitamininin aktif şekli olan bu maddenin aşırı aktivitesini engellemek bazen çok zor olabilir.

Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizmde paratiroid bezindeki bir bozukluk uygunsuz, aşırı miktarda PTH salgılanmasına yol açmaktadır. Nedeni genellikle paratiroid bezlerden birinde yer alan bir tümördür. Bu tümörler erkekler ve çocuklardan çok, kadınlarda görülür. Belki de kadınlarda gebelik ve emzirme ya da başka nedenlerle paratiroid bezler uyarılmakta ve tümörün gelişmesine uygun bir durum oluşmaktadır.

Hiperparatiroidizmde kemiklerde osteoklastik aktivite ileri derecede artmıştır. Bu durum hücredışı sıvılardaki kalsiyum konsantrasyonunu yükseltirken, her zaman olmamakla beraber, fosfatın böbreklerden atılmasını da artırarak, fosfat iyonlarının konsantrasyonunu düşürür.

Hiperparatiroidizmde Kemik Hastalığı. Hafif hiperparatiroidizm vakalarında, kemiğin artan osteoklastik yıkımını karşılayacak kadar hızlı bir kemik depolanması olduğu halde, ağır hiperparatiroidizmde osteoklastik absorpsiyon, osteoblastik depolanmayı çok aştığı için kemik tümüyle yıkıma yani fagositoza uğrayabilir. Gerçekten, hiperparatiroidili hastalar çoğu kez bir kemik kırığı nedeniyle doktora başvururlar. Kemiklerin radyografik incelenmesinde, yaygın dekalsifikasyon, bazen, delinmiş gibi geniş kistik alanlar görülür. Bu kistik alanlar dev hücre osteoklast "tümörleri" denilen osteoklastlarla dolu bulunur. Özellikle kistlerin bulunduğu yerlerde, çok hafif travmalara bağlı çok sayıda kırıklar oluşabilir. Hiperparatiroidizme bağlı kistik kemik hastalığına *osteitis fibroza sistika* adı verilir.

Yaşlı kemiklerin osteoklastik aktivite ile absorbe edilmesi yanında, yeni kemik oluşumu için osteoblastik aktivite de çok artar. Bölümde daha önce açıklandığı gibi, osteoblastlar aktive olduğu zaman, çok miktarda alkalen fosfataz salgılarlar. Bu nedenle, hiperparatiroidizmde önemli bir tanı bulgusu da plazma *alkalen fosfataz* düzeyinde artıştır.

Hiperparatiroidizmde Hiperkalseminin Etkisi. Hiperparatiroidizm zaman zaman, plazma kalsiyumunun 12-15 mg/dl veya nadiren daha da yüksek bir düzeye çıkmasına neden olur. Bu aşırı düzeyde kalsiyum, ayrıntıları daha önce belirtildiği gibi, santral ve periferik sinir sisteminde depresyon, kabızlık, karın ağrısı, kaslarda zayıflık, peptik ülser, iştah kaybı, diyastolde kalbin gevşemesinin azalması gibi etkilere yol açar.

Paratiroid Zehirlenmesi ve Metastatik Kalsifikasyon. Çok seyrek de olsa, aşırı miktarda PTH salgılanması, vücut sıvılarında kalsiyum düzeyinin hızla artmasına neden olur. Hatta hücredışı sıvıda fosfat konsantrasyonu da genellikle görüldüğü gibi düşeceği yerde, belirgin olarak yükselir. Çünkü böbrekler fosfatı, kemikten absorbe olduğu hızda vücuttan atamamaktadır. Böylece, vücut sıvılarındaki kalsiyum ve fosfat, aşırı doymuş duruma gelir. Kalsiyum fosfat ($CaHPO_4$) kristalleri akciğer alveollerinde, böbrek tübüllerinde, tiroid bezinde, mide mukozasının asit salgılayan bölümünde ve tüm vücutta arterlerin çeperlerinde çökmeye başlar. Bu yaygın *metastatik* kalsiyum fosfat çökmesi, birkaç gün içinde ortaya çıkabilir.

Genellikle, paratiroid zehirlenmesinin ortaya çıkması için kan kalsiyum düzeyinin 17 mg/dl'nin üzerine çıkması gerekir. Ancak bu artış beraberinde fosfat artışı ile birlikte bir kez ortaya çıktığında birkaç gün içinde ölümle sonuçlanabilir.

Hiperparatiroidizmde Böbrek Taşı Oluşumu. Hafif hiperparatiroidili hastaların çoğunda kemik hastalığı belirtilerinin ve kalsiyum düzeyinin artmasına bağlı bozuklukların oldukça seyrek görülmesine karşın, bu hastalar böbrek taşı oluşumuna aşırı yatkın olurlar. Bunun nedeni, hiperparatiroidizmde barsaktan absorbe edilen ya da kemikten mobilize olan kalsiyum ve fosfatın böbrekler tarafından atılması sırasında idrardaki konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Sonuçta, kalsiyum fosfat kristalleri böbreklerde çökmeye başlar ve böylece kalsiyum fosfat taşları oluşur. Aynı zamanda idrarda normal oksalat düzeyi ile birlikte yüksek düzeyde kalsiyumun bulunması, kalsiyum oksalat taşlarının da oluşmasına yol açar.

Böbrek taşlarının çoğunun alkalik ortamda eriyebilirlikleri az olduğu için, taş oluşumu, asit idrardan daha çok alkalik idrarda ortaya çıkar. Bu nedenle, böbrek taşlarının tedavisinde sıklıkla asit içeren diyet ya da asit içeren ilaçlar kullanılır.

Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizmde, PTH artışı paratiroid bezindeki primer bir bozukluk yerine *hipokalseminin* kompansasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu durum hiperkalsemi ile ilişkili olan primer hiperparatiroidizmin zıttıdır.

Sekonder hiperparatiroidizm D vitamini eksikliği veya D vitaminin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolün yeterli bir miktarda oluşumunu sağlayamayan kronik böbrek hastalığı durumlarında ortaya çıkabilir. Sonraki bölümde daha detaylı olarak tartışılacağı gibi D vitamini eksikliği *osteomalaziye* (kemik mineralizasyonun yetersizliği) yol açar ve yüksek PTH düzeyleri kemiklerin absorpsiyonuna neden olur.

Raşitizm-D Vitamini Eksikliği

Raşitizm, başlıca çocuklarda görülür. Hücredışı sıvıda kalsiyum ya da fosfat yetersizliği sonucu ve genellikle D vitamini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Eğer çocuk uygun şekilde güneş ışınlarına maruz bırakılırsa, deride bulunan 7-dehidrokolesterol, mor ötesi ışınlarla aktive olarak D_3 vitaminini oluşturur. D_3 vitamini de, bölümde daha önce belirtildiği gibi ince barsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini sağlayarak raşitizmi önler.

Bütün kış güneş görmeyen çocuklar, eğer destekleyici bir diyet tedavisi uygulanmıyorsa, yeteri kadar D vitamini alamazlar. Raşitizm, genellikle bahar aylarında ortaya çıkar, çünkü bir önceki yaz mevsiminde karaciğerde depo edilen D vitamini kış aylarında kullanılmaktadır. Ayrıca, kemiklerden kalsiyum ve fosfat emilimi D vitamini yetersizliğinin ilk aylarında raşitizmin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasını önler.

Raşitik Hastada Plazma Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonları Azalır. Genel olarak, raşitizmde plazma kalsiyum düzeyi hafifçe, fosfat düzeyi ise ileri derecede azalmıştır. Çünkü kalsiyum düzeyi azalmaya başladığında paratiroid bezleri kemikten kalsiyum emilimi ile kalsiyumun azalmasını önler. Öte yandan, fosfat azalmasını önleyen iyi bir düzenleme mekanizması bulunmamaktadır. Paratiroid aktivitesinin artması, gerçekte, idrarla fosfat atılmasını da artırmaktadır.

Raşitizm Kemikleri Zayıflatır. Uzun süreli raşitizmde PTH'nın kompansasyon olarak aşırı miktarda artması, kemikte osteoklastik yıkımı artırarak, kemiklerin giderek zayıf düşmesine neden olur ve kemiğe bir fiziksel stres yükleyerek osteoblastik aktiviteyi de hızlandırır. Osteoblastlar çok miktarda osteoid biriktirdiklerinden bu doku kalsifiye olmaz. Sonuçta, rezorpsiyona uğrayan eski kemiğin yerini giderek yeni oluşan, kalsifikasyona uğramamış çok zayıf osteoid alır.

Raşitizmde Tetani. Tetani, raşitizmin erken döneminde hemen hemen hiç görülmez. Çünkü paratiroid bezleri sürekli olarak osteoklastik absorpsiyonu uyararak ekstraselüler sıvı kalsiyum düzeyinin hemen hemen normal düzeyde kalmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, kemik kalsiyumu tükendiği zaman, kalsiyum düzeyi hızla düşer. Kan kalsiyum düzeyi 7 mg/dl'nin altına indiği zaman, tetani belirtileri gelişir ve intravenöz kalsiyum verilerek tetani derhal iyileştirilmezse, çocuk solunum sistemindeki tetanik spazm sonucu kaybedilir.

Raşitizmin Tedavisi. Raşitizmin tedavisi, diyette yeterli miktarda kalsiyum ve fosfat bulunmasına ve yüksek doz D vitamini uygulanmasına dayanır. Eğer D vitamini verilmezse, barsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi çok az olur.

Osteomalazi- "Erişkin Raşitizmi". Erişkinlerde *diyete* bağlı D vitamini ya da kalsiyum yetersizliği oldukça seyrektir. Çünkü çocuklardaki gibi kemik büyümesi için çok miktarda kalsiyum gerekmez. Bununla birlikte, bazen, *steatore* (yağların emilememesi) sonucu ağır D vitamini ve kalsiyum yetersizliği görülür. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için, steatorede emilemez, öteki yağlar gibi kalsiyumla birlikte erimeyen sabunları oluşturur ve böylece hem D vitamini hem de kalsiyum dışkıyla atılır. Bu koşullarda, kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu yetersizliğine bağlı olarak erişkin raşitizmi gelişir. Tetani oluşacak kadar ağır bir devreye girmemekle beraber, ciddi kemik bozukları sıktır.

Böbrek Hastalığına Bağlı Osteomalazi ve Raşitizm. "Renal raşitizm" denilen tipteki osteomalazi uzun süren böbrek hasarından kaynaklanır. Bunun nedeni, hasarlanan böbreklerin, D vitamininin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolü oluşturamamasıdır. Böbrekleri tümüyle çıkarılan ya da haraplandığı için hemodiyalizle tedavi edilen hastalarda renal raşitizm çok ciddi bir problem olarak karşımıza çıkar.

Raşitizm ve osteomalaziye götüren başka bir böbrek hastalığı da, böbrek tübüllerinde konjenital olarak fosfatların geriemiliminin azaldığı *konjenital hipofosfatemidir. D vitaminine-dirençli raşitizm* adı verien bu tip raşitizm, kalsiyum ve D vitamini yerine, fosfat bileşikleriyle tedavi edilir.

Osteoporoz-Kemik Matriksinin Azalması

Osteoporoz, erişkinlerde ve özellikle ileri yaşlarda en yaygın görülen kemik hastalığıdır. Kemik kalsifikasyo-

nunun zayıf olmasından ziyade organik kemik matriksinin azalmasıyla karakterize olan osteoporoz, osteomalazi ve raşitizmden farklı bir hastalıktır. Osteoporozda genellikle kemikte osteoblastik aktivite normalden daha az olduğu için osteoid depolama hızı da azalmıştır. Fakat bazen kemiğin azalması, hiperparatiroidizmde olduğu gibi, osteoklastik aktivitenin aşırı artmasına bağlıdır.

Osteoporozun en sık görülen nedenleri: (1) Aktivite yokluğuna bağlı olarak, *kemikler üzerinde fiziksel stres bulunmaması*; (2) *kötü beslenmeye* bağlı yeterli protein matriksin oluşamaması; (3) osteoblastlar tarafından osteoid oluşumu için gerekli olduğu gibi, tüm hücrelerden, hücrelararası maddelerin salgılanması için gerekli olan *C vitamininin bulunmaması*; (4) osteoblastları uyarıcı etkiye sahip *östrojen hormonunun menopozdan sonra salgılanmaması*; (5) *ileri yaşlarda* büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörlerinin önemli miktarda azalması ile birlikte, birçok protein anabolik işlevlerin zayıflaması, böylece kemik matriksinin de yeterli şekilde depolanamaması ve (6) *Cushing hastalığı*, çünkü bu hastalıkta aşırı glikokortikoid salgısı, bütün vücutta protein depolanmasını azaltarak, protein katabolizmasını artırdığı gibi, osteoblastik aktiviteyi azaltan özel bir etki de gösterir. Böylece protein metabolizması yetersizliği bulunan pek çok hastalık osteoporoza neden olabilir.

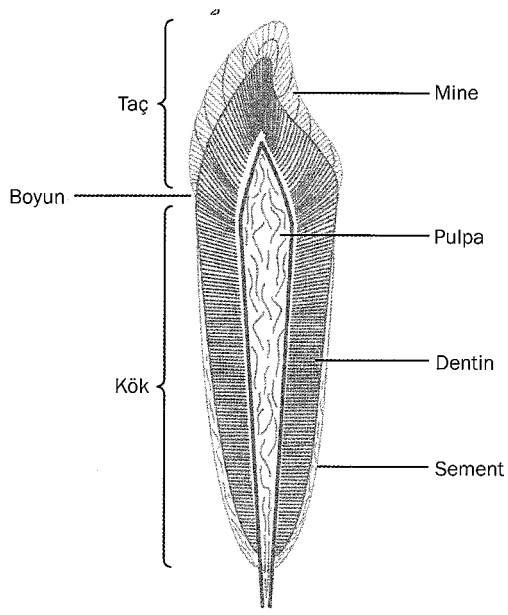
Dişlerin Fizyolojisi

Dişler, yenilen besinleri keser, öğütür ve karıştırırlar. Bu görevleri yapmak için çeneler çok güçlü kaslara sahiptir. Bu sayede, ön dişler arasında 25-45 kg, azı dişleri arasında 75-90 kg'lık bir kapanma gücü oluşur. Ayrıca, üst ve alt dişlerdeki girinti ve çıkıntılar birbirine uyacak şekilde üstüste gelirler. Bu uyuma *oklüzyon* denir. Kapanma sayesinde küçük besin parçaları bile diş yüzeyleri arasında tutularak öğütülür.

Dişlerin Farklı Bölümlerinin İşlevleri

Şekil 79-12, bir dişin uzunlamasına kesitini göstermektedir. Burada dişin başlıca, *mine, dentin, sement* ve *pulpa* bölümleri görülmektedir. Diş, ayrıca dişetinden ağıza doğru uzayan *taç* ve *çenenin* kemik çukuruna gömülü kök kısımlarına ayrılabilir. Taç ile kök arasında dişin, dişetiyle çevrili bölgesine de *boyun* adı verilir.

Mine. Dişin dış yüzü, diş çıkmadan önce, *ameloblast* denilen özel epitel hücreleri tarafından oluşan bir mine tabakasıyla kaplıdır. Diş çıktıktan sonra artık mine oluşmaz. Mine, geniş ve yoğun hidroksiapatit kristalleri ile karbonat, magnezyum, sodyum, potasyum ve öteki iyonların ince ve güçlü ancak hemen hemen hiç erimeyen bir örgü içine absorbe olduğu, fiziksel karakterleri (kimyasal değil) saçın keratinine benzer bir yapı gösterir.



ŞEKİL 79-12

Dişin işlevsel bölümleri.

Tuzların kristal yapısı, mineyi son derece güçlü ve dentinden çok daha dayanıklı yapar. Ayrıca, özel protein lifçiklerinden yapılı bir ağ, mine kütlesinin yüzde 1 kadarını oluşturmakla beraber, mineyi asit, enzim ve öteki yakıcı ajanlara karşı çok dayanıklı yapmaktadır. Çünkü bu özel protein, bilinen proteinler arasında en çözünmez ve dirençli olanıdır.

Dentin. Dişin ana gövdesi, güçlü bir kemik yapıya sahip olan dentindir. Dentin, ilke olarak, kemiktekine benzeyen fakat ondan daha yoğun olan hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Bunlar güçlü bir kollajen lif ağı içine gömülüdür. Başka bir deyimle, dentinin ana yapısı kemikle aynıdır. Önemli fark, histolojik yapılarındadır. Çünkü dentinde osteoblast, osteosit, osteoklast veya kan damarları veya sinirler için boşluklar bulunmaz. Bunun yerine, pulpanın iç yüzeyinin çeperinde bulunan *odontoblast* adı verilen hücre tabakasından depolama ve beslenme sağlanır.

Dentinde bulunan kalsiyum tuzları dişi, sıkıştırıcı güçlere karşı son derece dirençli yaparken, kollajen lifler de dişin katı cisimlere çarpmasıyla ortaya çıkan gerilme güçlerine karşı dayanıklı kılar.

Sement. Diş çukurunu kaplayan *periodontal zar* tarafından salgılanan kemiksi bir maddedir. Çene kemiğinden birçok kollajen lifler doğrudan periodontal zardan geçerek, sement içine girmektedir. Bu kollajen lifler ve sement dişleri yerinde tutmaktadır. Dişler bir yük altında bırakılırsa sement tabakası kalınlaşarak daha dayanıklı olur. Ayrıca yaşla da sementin kalınlığı ve dayanıklığı artarak, erişkinde ve ileri yaşlarda dişlerin

daha düzgün bir şekilde çene kemiğine yerleşmesini sağlar.

Pulpa. Dişlerin pulpa boşluğu, sinir lifleri, kan damarı ve lenfatiklerle donatılmış bağ dokusundan oluşan *pulpa* ile doludur. Pulpa boşluğunun iç yüzünü örten odontoblastlar dişlerin oluşum yıllarında dentinin altında uzanır ve dentin geliştikçe pulpa boşluğunu küçültürler. Daha sonraki yıllarda dentinin gelişmesi tamamlanınca, pulpanın hacmi sabit kalır. Bununla beraber, odontoblastlar canlılıklarını sürdürürler ve dentini baştan başa geçen ince *dentin tüp* uzantılarını göndermeye devam ederler. Bunlar dentin ile kalsiyum, fosfat ve öteki minerallerin değişimini sağlama bakımından önemlidir.

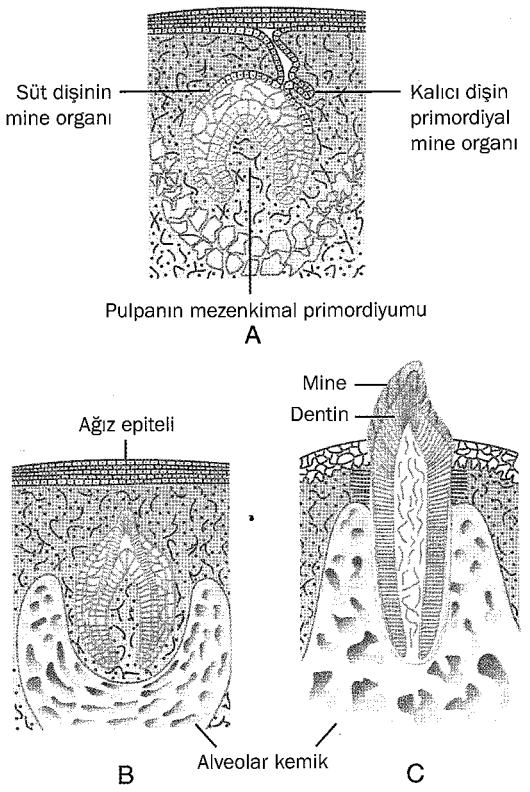
Dişlerin Çıkması

İnsan ve öteki memelilerin çoğunda yaşam boyu iki takım diş gelişimi görülür. İlk dişlere, *süt dişleri* ya da *desidüal dişler* adı verilir. Bunların sayısı insanda 20 tanedir. Bunlar, yedinci ay ile ikinci yaş arasında çıkarak, altıncı ila onüçüncü yaşlara kadar kalırlar. Her süt dişi düştükçe yerini kalıcı diş alır ve ayrıca çenenin arka tarafında 8-12 adet molar diş belirir. Böylece kalıcı dişlerin toplam sayısı, herkeste çıkmayan dört *akıl dişinin* bulunup bulunmamasına göre 28-32 tane olmaktadır.

Dişlerin Oluşumu. Şekil 79-13, dişlerin oluşumunu ve çıkışını göstermektedir. Şekil 79-13A'da ağız epitelinin *dental lamina* içine çöküşü görülmektedir. Daha sonra, bunu, dişi oluşturan organın gelişmesi izlemektedir. Epitel hücreleri, çöküntünün yukarı bölümlerinde dişin dışındaki mineyi oluşturacak olan ameloblastları oluştururlar. Çöküntünün aşağı bölgesindeki epitel hücreleri ise yukarıya doğru pulpa boşluğunu şekillendirir ve aynı zamanda dentini salgılayan odontoblastlara dönüşürler. Böylece, Şekil 79-13*B*'de görüldüğü gibi, dişin dış yüzünde mine ve iç tarafında dentin gelişerek dişler oluşmaya başlar.

Dişin Çıkması. İlk çocukluk döneminde dişler çene kemiğinden ağız epiteline doğru kabarmaya başlar. Dişlerin "patlamasının" nedenleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu olayı açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Bunlar arasında en çok benimsenen, diş kökünün ve dişin altındaki kemiğin büyümesi ile dişin giderek ileri doğru itilmesini savunan teoridir.

Kalıcı Dişlerin Gelişmesi. Embriyonik yaşam sırasında, dental laminanın derinliklerinde, süt dişleri döküldükten sonra gerekli olacak her kalıcı diş için bir diş-oluşturan organ da oluşmaktadır. Bu diş-oluşturan organlar, yaşamın ilk 6-20 yılı içinde yavaş yavaş kalıcı dişlerin gelişmesini sağlar. Her kalıcı diş tam olarak



ŞEKİL 79-13

A, Primordiyal diş organı. B, Gelişmekte olan diş. C, Çıkmakta olan diş.

oluştuktan sonra, süt dişlerinde olduğu gibi çene kemiğinden yukarıya doğru itilir. Kalıcı dişler ilerlerken süt dişlerinin köklerini aşındırarak, sonunda gevşeyip düşmelerine yol açarlar. Bundan sonra, kalıcı dişler çıkarak eskilerin yerini doldururlar.

Dişlerin Gelişimini Etkileyen Metabolik Faktörler. Dişlerin gelişme hızları ve çıkışları, hem tiroid hem de büyüme hormonları tarafından hızlandırılır. Dişler oluşurken tuzların depolanması da, çeşitli metabolik faktörlerden etkilenir. Bu faktörler arasında diyette kalsiyum ve fosfatın bulunması, D vitamini varlığı ve PTH salgı hızı sayılabilir. Bütün bu faktörler normal olduğu zaman dentin ve mine de sağlıklı olur. Ancak bu faktörler yetersiz olduğu zaman, kalsifikasyon da bozulduğu için, dişler ömür boyu bozuk kalır.

Dişlerde Mineral Değişimi

Diş tuzları da, kemiğinki gibi başlıca, hidroksiapatit ile karbonat ve çeşitli katyonların biraraya gelmesiyle oluşan sert, kristal bir maddeden oluşur. Keza, kemikteki

gibi, sürekli yeni tuzlar depolanırken, eski tuzlar dişlerden rezorbe olmaktadır.

Depolanma ve rezorpsiyon başlıca dentin ve sementte olurken, minede ise çok az gerçekleşmektedir. Minede minerallerin değişimi pulpa boşluğundaki sıvı yerine, tükürükle gerçekleşir. Sementte minerallerin emilim ve depolanma hızı, çevresindeki çene kemiği ile yaklaşık aynıdır. Dentinde minerallerin emilim ve depolanma hızı ise, kemiğin ancak üçte biri kadardır. Sement, hemen hemen normal kemikle aynı özellikleri taşımakta ve kemik gibi bu dokuda da osteoblast ve osteoklastlar bulunmaktadır. Oysa, daha önce açıklandığı gibi, dentinde bu özellikler yoktur. Bu farklar, kuşkusuz, minerallerin değişim hızının farklı oluşunu da açıklamaktadır.

Özet olarak, dentin ve sementte sürekli olarak mineraller değişmekte ancak dentinde gerçekleşen bu olayın mekanizması tam olarak bilinememektedir. Ancak, mine tabakasında mineral değişimi ileri derecede yavaştır; bu nedenle mineral içeriği tüm yaşam boyunca hemen hemen aynı kalır.

Diş Bozuklukları

En çok görülen diş bozuklukları *diş çürüğü* ve *kapanma* bozukluklarıdır. Diş çürüğü dişlerin aşınması anlamına gelir. Kapanma bozuklukları ise alt ve üst dişlerin çıkıntılarının uygun şekilde üstüste gelmemesidir.

Diş Çürükleri ve Bakterilerin ve Karbonhidratların Rolü. Diş çürüklerine, en yaygını *streptococcus mutans* olan dişler üzerindeki bakterilerin neden olduğu kabul edilir. Çürüklerin gelişmesinde ilk önce bir *plak* birikmesi görülür. Plak, dişler üzerinde çöken tükürük ve besin artıklarından ibaret ince bir filmdir. Çok sayıda bakteri bu plak üzerine yerleşerek çürüklere yol açar. Bununla birlikte, bu bakterilerin aktivitesi büyük ölçüde besinlerdeki karbonhidratlara dayanır. Karbonhidrat varsa, bakterilerin metabolik sistemleri kuvvetle aktive olur ve çoğalırlar. Ayrıca, asitleri, özellikle laktik asit ve proteolitik enzimleri üretirler. Çürük oluşumunda başlıca etkenler asitlerdir, çünkü yüksek asit ortamında dişlerin kalsiyum tuzları yavaş yavaş erirler. Dişin tuzları absorbe olduktan sonra, kalan organik matriks proteolitik enzimler tarafından hızla sindirilir.

Mine, çürüklerin gelişimine karşı ilk bariyeri oluşturur. Mine tabakası, demineralizasyona dentinden çok daha dirençlidir; çünkü minenin kristalleri çok yoğun ve hacimleri dentin kristallerine göre yaklaşık 200 kat daha fazladır. Ancak çürük, mineyi delip dentine geçtikten sonra, dentin tuzları daha kolay eridiği için, çürük daha hızlı ilerler.

Çürüğe yol açan bakterilerin aktivitesi karbonhidratlara dayandığı için, karbonhidrat içeriği zengin diyetle beslenmenin çürüklerin genişlemesine yol açtığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, besinlerle alınan karbonhidrat miktarı değil, ne kadar sıklıkla alındıkları önemlidir. Eğer karbonhidrat gün boyu şeker gibi küçük parçalar halinde alınırsa, bakteriler de gün boyu, öncelikli metabolik maddelerini bulmuş olacağı için, çürüğün gelişmesi çok artar.

Çürük Gelişimini Önlemede Florürün Etkisi. İçme sularında az miktarda florür bulunan çocukların diş minesi, florür içermeyen su alan çocuklara göre, çürüğe karşı çok daha fazla dayanıklıdır. Florür mineyi normalden daha sert yapmaz, ancak hidroksiapatit kristallerindeki hidroksil iyonlarının yerini alarak, mineyi daha zor eriyebilen duruma getirmektedir. Ayrıca, florür bakteriler için toksik de olabilir. Sonuç olarak, minede küçük bir çukur oluştuğu zaman, florür, kalsiyum fosfat depolanmasını sağlayarak minenin yüzeyinde "iyileşmeye" yardımcı olur. Florürün mineyi korumasında esas mekanizma ne olursa olsun, minede az miktarda florür depolanması dişleri, florür bulunmadığı koşullara göre çürüğe üç kat daha dirençli yapmaktadır.

Kapanma Bozuklukları. Genellikle kalıtsal bir bozukluk sonucu bir çenedeki dişlerin anormal şekilde büyümesinden kaynaklanır. Kapanma bozukluğunda dişler normal öğütme ve kesme işlemlerini uygun şekilde yapamazlar. Bazen kapanma bozukluğu alt çenenin, üst çeneye göre anormal yerleşiminden ileri gelir. Bu durumda mandibula ekleminde rahatsız edici bir ağrı ya da dişlerde bozulma ortaya çıkar.

Ortodontistler kapanma bozukluğunu düzeltmek için sıklıkla, uygun bir destek yardımıyla dişlere uzun süreli basınç uygulamaktadır. Hafif basınç, dişin sıkışan tarafında alveolar çene kemiğinin absorpsiyonuna, dişlerin gerilen tarafında ise yeni kemik depolanmasına yol açar. Böylece, dişler yavaş yavaş uygulanan basınca göre yeni durumlarına yerleşirler.

Kaynaklar

Altkorn D, Vokes T: Treatment of postmenopausal osteoporosis. JAMA 285:1415, 2001.

Bilezikian JP, Silverberg SJ: Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 350:1746, 2004.

Chen RA, Goodman WG: Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. Am J Physiol Renal Physiol 286:F1005, 2004.

Compston JE: Sex steroids and bone. Physiol Rev 81:419, 2001.

Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 359:2018, 2002.

Goodman WG, Juppner H, Salusky IB, Sherrard DJ: Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy. Kidney Int 63:1, 2003.

Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R: Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3): implications in cell growth and differentiation. Endocr Rev 23:763, 2002.

Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 4:530, 2003.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78:1193, 1998.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003.

Lips P: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 22:477, 2001.

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 343:1863, 2000.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis,and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis,and therapy. JAMA 285:785, 2001.

Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channels in calcium-transporting epithelia, News Physiol Sci 18:158, 2003.

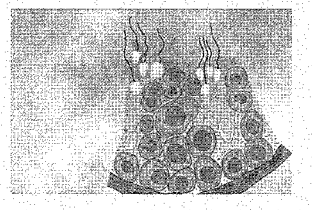
Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 283:F367, 2002.

Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite. Physiol Rev 81:1567, 2001.

Wharton B, Bishop N: Rickets. Lancet 362:1389, 2003.

Woolf AD, Akesson K: Preventing fractures in elderly people. BMJ 327:89, 2003.

Erkekte Üreme İşlevleri ve Hormonal İşlevler (ve Pineal Bezin İşlevleri)



Erkekte üreme işlevleri üç büyük alt gruba ayrılabilir: (1) spermatojenez yani sperm oluşumu; (2) cinsel eylem performansı ve (3) erkek üreme işlevlerinin çeşitli hormonlarla düzenlenmesidir. Bu üreme işlevleri ile ilgili olarak, erkek cinsel hormonlarının, yardımcı seks organları, hücresel metabolizma, büyüme ve diğer vücut işlevleri üzerine de etkileri vardır.

Erkek Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 80-1*A* erkek üreme sisteminin çeşitli bölümlerini göstermekte ve Şekil 80-1*B*'de ise testis ve epididimisin yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgi verilmektedir. Testisler, herbiri ortalama yarım metreden daha uzun, 900'den fazla kıvrımlı, *seminifer tübüllerden* oluşur. Bu yapılar spermlerin oluşum yerleridir. Spermler seminifer tübüllerden, yaklaşık 6 m boyunda bir başka kıvrımlı tüp olan *epididim'e* girer. Epididim *vaz deferense* açılır ve *prostat bezine* girmeden hemen önce, *vaz deferens ampullası* adı verilen bir genişleme gösterir.

Prostatın her iki tarafında yer alan seminal veziküller, ampullanın prostat girişine açılırlar ve hem ampulla hem de seminal vezikülün içerikleri, ortak bir ejakülatör kanalla prostat gövdesinden geçerek, internal üretraya boşalırlar. *Prostat bezinden* kaynaklanan prostat kanalcıkları da *ejakülatör kanala* açılmaktadır.

Testisleri vücut dışına bağlayan zincirin son bölümünü *üretra* oluşturur. Üretra, kanal boyunca çok sayıda küçük *üretra bezlerinden* salgılanan mukusla beslenir. Ayrıca, üretranın başlangıç bölgesine çok yakın yerleşimi olan bilateral *bulboüretral bezlerden* (Cowper bezleri) de üretraya çok daha fazla miktarda mukus salgılanmaktadır.

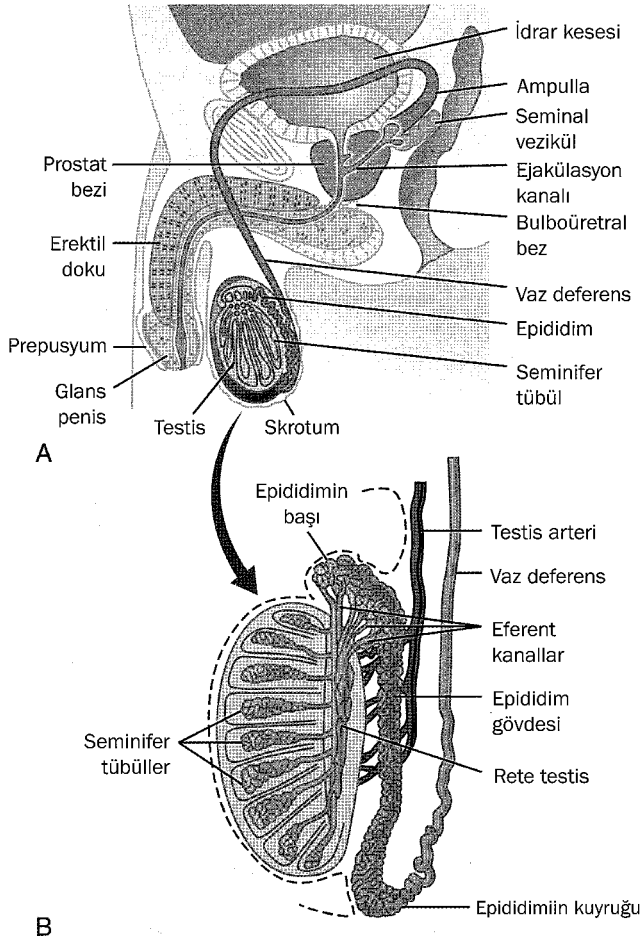
Spermatojenez

Embriyonun gelişimi sırasında, *primordiyal germ hücreleri* testise göç eder ve *seminifer tübüllerin* iç yüzeylerinin iki ya da üç tabakasında bulunan *spermatogonyum* adı verilen olgunlaşmamış germ hücrelerine dönüşürler (Şekil 80-2*A*'da birinin enine kesiti gösterilmiştir.) Spermatogonyumlar puberteden başlayarak mitoz bölünmeye uğrar ve sürekli olarak proliferasyon ve değişim göstererek, sperm yapımı için tüm gelişim basamaklarından geçerler (Şekil 80-2*B*).

Spermatojenez Basamakları

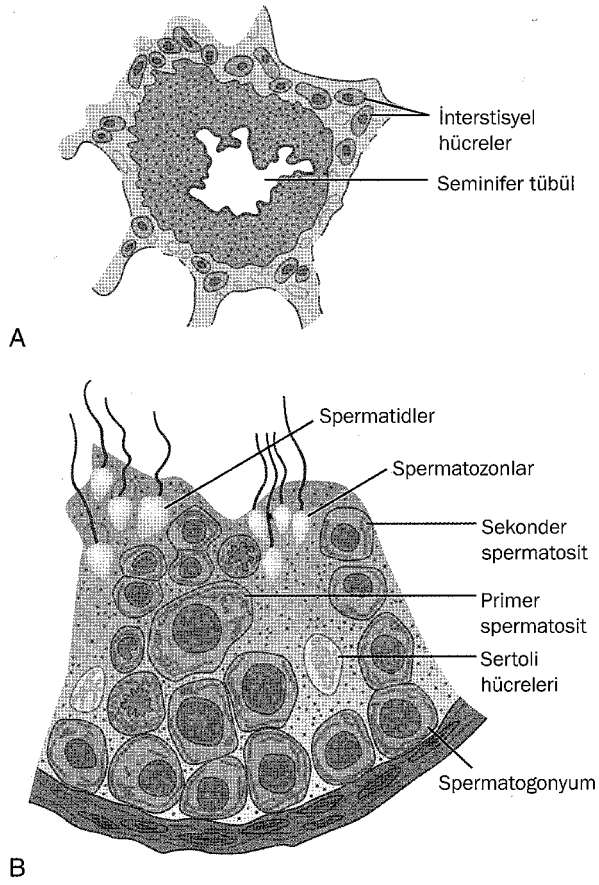
Spermatojenez, aktif seks yaşamı boyunca ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısı sonucunda, seminifer tübüllerde gerçekleşir. Olay yaklaşık 13 yaşında başlar ve ileri yaşlarda belirgin şekilde azalarak yaşam boyu devam eder.

Spermatojenezin ilk evresinde, spermatogonyumlar seminifer tübülün merkezdeki lümenine doğru *Sertoli hücreleri* boyunca göç ederler. Sertoli hücreleri



ŞEKİL 80-1

A. Erkekte üreme sistemi (Bloom ve Fawsett'ten değiştirilerek: Text book of Histology, 10 th Ed Philadelphia W. B. Saunders Company 1975) B. Testisin iç yapısı ve epididim ile testis ilişkisi (Guyton'dan: Anatomy and Physiology. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1985).



ŞEKİL 80-2

A. Seminifer tübülün enine kesidi. B. Spermatogonyum'dan sperm gelişimindeki aşamalar.

oldukça büyük hücrelerdir. Tübül merkezinde, lümene giden tüm yollardaki spermatogonyum hücre dizilerini, sitoplazmik uzantılarıyla kuşatarak onlara destek olurlar.

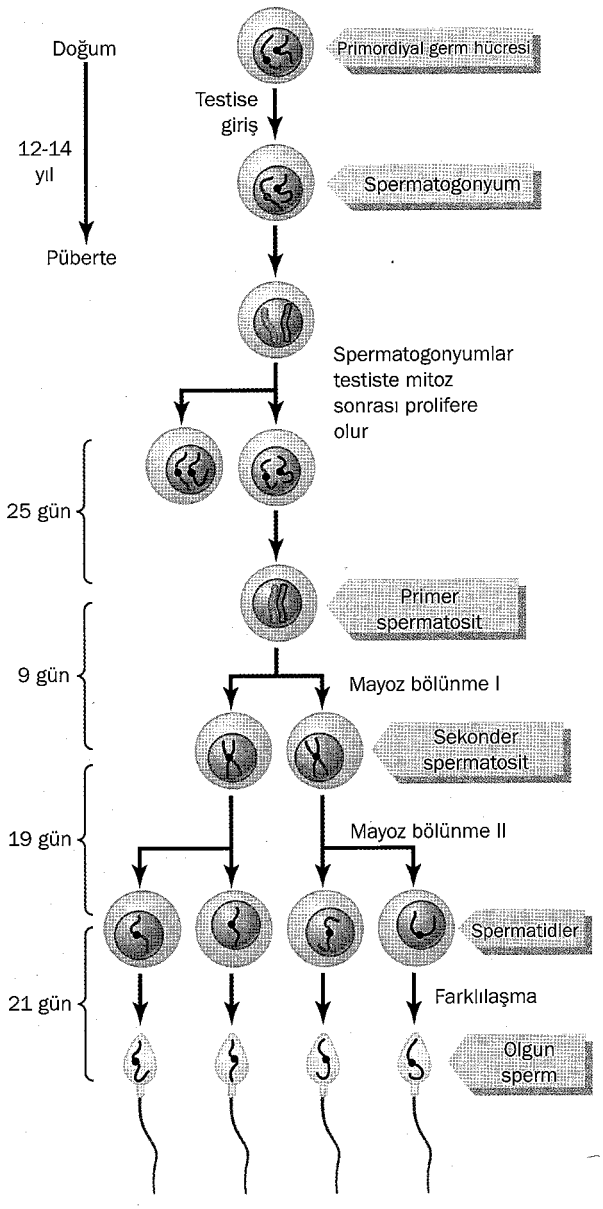
Mayoz. Ortalama 24 günlük bir süreç içinde, bariyeri aşarak Sertoli hücre tabakasına ulaşan herbir spermatogonyum büyük bir değişim evresine girer ve büyük bir *primer spermatosit* oluşturmak üzere genişler (Şekil-80-3). Her primer spermatosit, daha sonra 2 adet *sekonder spermatosit* oluşturmak üzere mayoz bölünme ile ikiye bölünür. Birkaç gün sonra, bu hücreler de bölünerek *spermatidleri* oluştururlar ve spermatidler sonunda *spermatozonlar* (sperm) haline dönüşürler.

Spermatosit döneminden spermatid dönemine geçiş sırasında, spermatositteki 46 adet kromozom (23 çift) bölünür ve 23 kromozom bir spermatide diğer 23 kromozom da ikinci spermatide gider. Bu dağılım kromozomal genlerde de bölünmeye neden olur. Böylece, fetusun genetik özelliklerinin yarısı babadan, diğer yarısı da annenin oositinden gelir.

Spermatojenez sürecinin tamamı yani spermatogonyumdan sperme dönüşüm yaklaşık olarak 74 gün sürer.

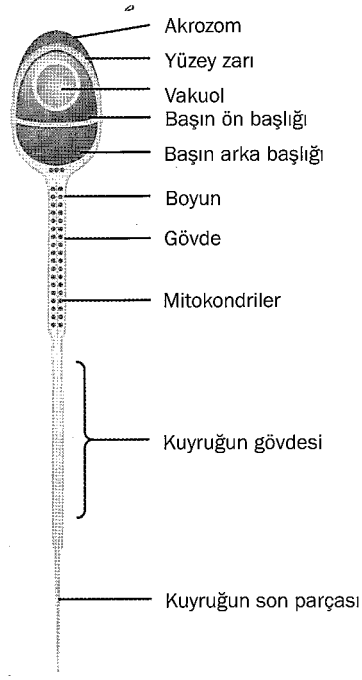
Seks Kromozomları. Her spermatogonyumda, 23 çift kromozomunun bir çifti, dölün cinsiyetini belirleyen genetik bilgiyi taşır. Bu kromozom çifti, *kadın cinsiyet kromozomu* olan X kromozomu ve *erkek cinsiyet kromozomu* olan Y kromozumundan ibarettir. Mayoz bölünme sırasında, erkek Y kromozomu bir spermatide gider ve bu *erkek spermi* oluşturur, dişi X kromozomu ise diğer spermatide gider bu da *dişi sperm* olur. Çocuğun cinsiyeti, bu iki tip spermden hangisinin ovumu döllediğine bağlıdır. Bu konu ileride, Bölüm 82'de tartışılacaktır.

Sperm Yapımı. Spermatidler ilk yapıldıkları dönemde, epiteloid hücre karakterlerini taşırlar. Ancak, kısa bir süre içinde, her bir spermatid uzamaya başlar, spermatozona dönüştüklerinde *baş* ve *kuyruk* bölgelerinden



ŞEKİL 80-3

Spermatojenezde hücre bölünmeleri. Embriyonik gelişim süresince, primordiyal germ hücreleri testise yerleşir ve spermatogonyumlar oluşur. Püberte döneminde (genellikle 12-14 yaşlarında), spermatogonyumlar mitozla çoğalır. Mayoz bölünme ile primer spermatosit, 2. mayoz ile sekonder spermatosit oluşur. Mayoz bölünmelerin, tamamlanmasından sonra, oluşan spermatidler farklılaşarak spermatozonlara dönüşürler.



ŞEKİL 80-4

İnsan spermatozonunun yapısı.

oluşur (Şekil-80-4). Baş kısmında hücrenin yoğun çekirdeği, ince bir sitoplazma ve çevrelerinde hücre zarı bulunur. Başın üçte iki ön dış tarafında Golgi aygıtından oluşan kalın bir başlık, *akrozom* bulunur. Akrozom, tipik bir hücrenin lizozomlarında bulunan enzimleri içerir. Bunlar, dokuların, proteoglikan filamentlerini sindirebilen *hiyalüronidaz* ve proteinleri sindirebilen güçlü *proteolitik enzimlerdir*. Bu enzimler spermin ovuma girmesi ve onu fertilize etmesinde önemli rol oynarlar.

Flagellum adı verilen kuyruk bölgesinde üç önemli bileşen bulunur: (1) 11 mikrotübülün oluşturduğu, merkezi bir iskelet, Bölüm 2'de tanımlanan, başka tip hücrelerin yüzeylerinde bulunan silyalara benzer bu yapıya *aksonem* adı verilir; (2) aksonemi kuşatan ince bir hücre zarı ve (3) kuyruğun proksimal kısmında (*kuyruk gövdesi* adı da verilebilir) aksonem çevresinde mitokondri topluluğu bulunur.

Kuyruğun öne ve arkaya hareketleri (flagellar hareket) spermin motilitesini sağlar. Bu hareket aksonemayı oluşturan ön ve arka tübüller arasındaki longitudinal, ritmik kayma hareketi ile sağlanır. Bu olay için gereken enerji, kuyruğun gövdesindeki mitokondrilerde sentezlenen adenozin trifosfattan sağlanır.

Normal sperm sıvı bir ortamda 1-4 mm/dak hızında hareket eder. Bu sayede ovuma ulaşmak üzere dişi genital kanalında yol alır.

Spermatojenezi Uyaran Hormonal Faktörler

Üreme hormonlarının fizyolojik etkileri ilerideki konularda ele alınacaktır. Ancak burada spermatojenezde kesin etkinliği olan hormonlara değineceğiz. Bunlardan bazılarını şöyle sıralayabiliriz:

1. *Testosteron*, testislerde interstisyumda yerleşim gösteren *Leydig hücrelerinden* salgılanır. Sperm

yapımında testisin germinal hücrelerinin bölünme ve gelişmeleri için gereklidir.
2. *Luteinizan hormon*, ön hipofiz bezinden salgılanarak, Leydig hücrelerini uyararak, testosteron salgılanmasını sağlar.
3. *Folikül uyarıcı hormon* da ön hipofiz bezinden salgılanır. Sertoli hücrelerini uyarır. Bu uyarı olmaksızın spermatidlerin spermlere dönüşümü (spermiyojenez olayı) olanaksızdır.
4. *Östrojenler*, folikül stimulan hormon ile uyarılan Sertoli hücrelerinde testosterondan yapılır. Muhtemelen spermiyojenez için gereklidirler.
5. *Büyüme hormonu* (ve diğer pek çok hormon) testislerin temel metabolik işlevlerinin kontrolü için gereklidir. Büyüme hormonu, özellikle spermatogonyumların erken bölünmesin hızlandırır. Hipofize bağlı cücelikte olduğu gibi, hormonun yokluğunda spermatojenez ciddi boyutlarda yetmezlik gösterir ve infertiliteye neden olur.

Epididimde Spermin Olgunlaşması

Seminifer tübülde oluştuktan sonra, spermin 6 m uzunluğundaki *epididimden* geçebilmesi için günler gerekir. Seminifer tübül ve epididimin ilk bölümlerinden geçen spermler hareketsizdir ve ovumu fertilize edemezler. Ancak, spermler 18 ila 24 saat epididimde kaldıktan sonra *hareket yeteneklerini* kazanırlar, ancak ejakülasyona kadar, epididim sıvısında bulunan baskılayıcı proteinlerle hareketleri engellenir.

Spermin Depolanması. Genç erişkinlerin 2 testisi günde yaklaşık 120 milyon sperm üretir. Bu spermlerin küçük bir bölümü epididimde depolanabilir, ancak çoğunluğu vaz deferenste depolanmaktadır. Bunlar, fertilizasyon özelliğini kaybetmeden en az bir ay saklanabilir. Bu zaman içinde, son derece baskılanmış olarak, inaktif durumda beklerler. Bu etki, kanalların sekresyon sıvılarında bulunan çeşitli baskılayıcı maddelerle sağlanır. Diğer taraftan, aşırı seksüel aktivite durumunda depolanma birkaç günden uzun olamaz.

Ejakülasyondan sonra, sperm hareket ve ovumu dölleme yeteneği kazanır. Bu olaya *olgunlaşma* adı verilir. Sertoli hücreleri ve epididimdeki epitel, sperm ile birlikte atılan ve besin içeren özel bir sıvı salgılarlar. Bu sıvı hormonlar (testosteron ve östrojenler), enzimler ve spermin olgunlaşması için gerekli özel besinleri içerir.

Olgun Spermin Fizyolojisi. Normal olarak hareketli ve fertil spermler, flagellaların hareket yeteneği ile sıvı ortamda dakikada yaklaşık 1-4 mm hızla ilerleyebilir. Sperm aktivitesi ejakülat semeninde olduğu gibi, nötral ve hafif alkalik ortamda büyük bir artış gösterir; ancak orta derecede asidik ortamda büyük ölçüde baskılanır. Kuvvetli asit ortam spermlerin hızla ölümüne neden olur.

Sperm aktivitesi sıcaklık artışı ile belirgin artış gösterir, ancak bu koşullarda metabolizma hızı da yükselerek spermin ömrünü önemli ölçüde kısaltır. Sperm testislerin genital kanallarında birkaç hafta canlı kalabildiği halde, kadın genital kanalında sadece 1 veya 2 gün yaşar.

Seminal Veziküllerin İşlevi

Her seminal vezikül kıvrımlı, bölümlü tübüler bir yapıya sahiptir. Tüp boyunca uzanan sekretuvar epitel hücrelerinden mukoid bir sıvı salgılanır. Sıvı bol miktarda *fruktoz, sitrik asit* ve diğer besin maddeleri ile birlikte büyük miktarda *prostaglandinler* ve *fibrinojen* içerir. Emisyon ve ejakülasyon sırasında, vaz deferensin spermi boşaltmasından kısa bir süre sonra, her seminal vezikül içeriğini ejakülatör kanala verir. Böylece, ejaküle edilen semene büyük bir hacim eklendiği gibi, seminal sıvıda fruktoz ve diğer besleyici maddelerin artması ile ejakülattaki spermin ovumunu döllemesine kadar geçen süreç içinde beslenmesi sağlanır.

Prostagladinlerin, fertilizasyona iki yoldan yardımcı oldukları düşünülmektedir: (1) Servikal mukusla reaksiyona girerek, sperm hareketleri için uygun bir ortam oluştururlar ve (2) ejaküle olan spermin overlere doğru hareket etmesi için uterusta ve fallop tüplerinde zıt yönde peristaltik kasılmalara neden olurlar. (5 dakikalık süre içinde fallop tüplerinin üst ucuna ulaşan sperm sayısı çok azdır).

Prostat Bezinin İşlevi

Prostat bezi kalsiyum, sitrat iyonu, fosfat iyonu, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vaz deferensle eşzamanlı olarak kasılır. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kütlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için çok önemli olabilir. Çünkü, vaz deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asidik özelliktedir. Bu nedenle, spermin fertilite özelliği baskılanabilir. Ayrıca, kadının vajinal salgıları da asidiktir (pH=3,5-4,0). Sperm, ortam pH'sı 6,0 ile 6,5'a ulaşana kadar uygun bir şekilde hareketlilik göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini artırması olasıdır.

Semen

Erkeğin cinsel aktivitesi sırasında ejakülasyonla atılan semen, vaz deferensten (yaklaşık %10 kadar), seminal vezikülden (yaklaşık %60), prostat bezinden (yaklaşık

%30) gelen sıvı ve spermleri içerir. Ayrıca küçük miktarda mukus bezlerinden ve özellikle bulboüretral bezlerden gelen sıvıları içerir. Sonuç olarak, semen kütlesinin büyük bir bölümü seminal vezikülden gelmektedir. Ejakülasyon sırasında en son olarak atılan bu sıvı, ejakülatör kanalları ve üretradaki spermleri yıkayarak uzaklaştırır.

Semenin hafif asit sıvıları, alkalik prostat sıvısı ile nötralize edilerek, semen bileşiminde ortalama pH'nın yaklaşık 7,5 olması sağlanır. Seminal vezikül ve mukus bezlerinden gelen sıvılar semene mukoid bir kıvam verirken, prostat sıvısı süt görüntüsü kazandırır. Bunun yanında, prostat sıvısında bulunan bir pıhtılaşma enzimi, seminal vezikülden gelen fibrinojeni etkileyerek zayıf bir pıhtı oluşturur. Bu olay uterus serviksinde, vajinanın derinliklerinde semenin tutulmasına yardım eder. Pıhtı, sonraki 15-30 dakika içinde, prostattan gelen profibrinolizinden oluşan fibrinolizinlerle çözünür ve eritilir. Ejakülasyon sonrası ilk dakikalar içinde, belki de pıhtının viskozitesi nedeniyle, spermler giderek hareketsiz kalırlar. Pıhtının çözülmesiyle birlikte, spermlerin yeniden yüksek hareketlilik kazandığı görülür.

Spermler, erkek genital organında haftalarca canlı kalabildikleri halde, semenle atıldıktan sonra vücut ısısında en çok 24-48 saat yaşayabilirler. Bunun yanında, düşük sıcaklıkta semen belki de haftalarca depolanabilir ve -100°C'nin altındaki ısılarda dondurularak yıllarca saklanabilir.

Spermatozonların "Kapasitasyonu"-Ovumu Dölleyebilmesi İçin Uygun Hale Gelmesi

Spermatozonların epididimden ayrıldıkları anda "olgun" oldukları düşünülebilir. Ancak aktivitesi genital kanal epitel hücrelerinden salgılanan çeşitli baskılayıcı faktörlerin kontrolü altındadır. Bu nedenle, semende ilk görüldüklerinde ovumu dölleme görevlerini yerine getiremezler. Buna karşın, dişi genital kanal sıvılarında, döllenmenin olabilmesi için son işlemler yapılır ve bu amaçla spermi aktive eden çeşitli değişimler olur. Bu birbirine bağlı değişimlere *spermatozonların kapasitasyonu* adı verilir. Bu olay normalde 1-10 saat arasında gerçekleşir. Meydana geldiği düşünülen değişimlerin bazıları aşağıda sıralanmıştır:

1. Uterus ve fallop tüplerindeki sıvılar, erkek genital kanalındaki sperm aktivitesini baskılayan ve ortadan kaldıran farklı inhibitör faktörleri yok eder.
2. Spermatozonlar erkek genital kanal sıvısında bulunduğunda sürekli olarak, seminifer tübüllerden gelen ve yüksek oranda kolesterol içeren birçok yüzer veziküle karşılaşır. Veziküllerdeki kolesterol devamlı şekilde, sperm akrozomunu çevreleyen zara geçer ve yerleşir. Bu şekilde akrozom zarının sağlamlaşması sağlanırken, enzimlerin serbestleşmesi de engellenir. Ejakülasyon sonrası, vajinada depolanan spermler kolesterol veziküllerinden uzağa yüzerek uterus boşluğuna ilerler. Sonraki birkaç saat içinde kolesterolün büyük miktarda kaybolduğu görülür. Bu durumda spermin baş bölgesinde (akrozom), zar zayıflar.
3. Aynı zamanda, spermin baş bölgesindeki zarın kalsiyum iyonlarına karşı geçirgenliği artar. Kalsiyumun sperme büyük miktarlarda girişi flagellum aktivitesini değiştirir. Böylece, eski güçsüz dalgalı hareketi yerine güçlü hareketlere başladığı görülür. Buna ek olarak, kalsiyum iyonları akrozomun, baş bölümünün uç kısmındaki zarın yapısında değişimlere neden olarak akrozomu enzimlerini hızlı ve kolay serbestleştirecek hale getirir. Bu değişim sayesinde sperm yumurtayı çevreleyen hücre kütlesi olan granüloza tabakasına girer, hatta yumurtanın kendisinin zona pellusida tabakasına girmeye çalışır.

Böylece, kapasitasyon döneminde birçok değişiklikler ortaya çıkar. Bunlar olmadan, sperm fertilizasyon için ovumun içine gireceği yolu açamaz.

Akrozom Enzimleri, "Akrozom Reaksiyonu" ve Ovuma Giriş

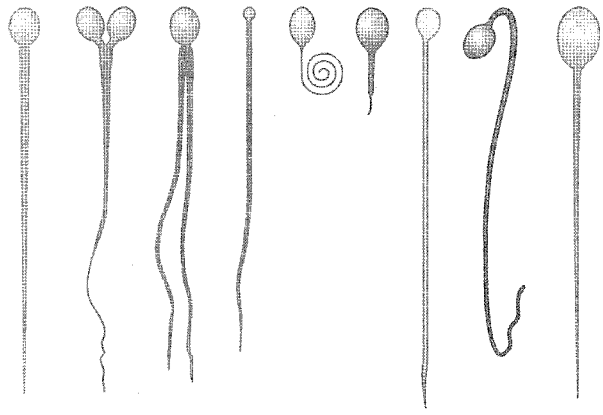
Sperm akrozomunda depolanmış enzimler, büyük miktarlarda *hiyalüronidaz* ve *proteolitik enzimlerdir*. Hiyalüronidaz, granüloza hücrelerini çimento gibi birarada tutan hücrelerarası birleştiricilerdeki hiyalürinik asit polimerlerini depolimerize eder. Proteolitik enzimler yumurtaya bağlı dokuların yapısal elemanlarındaki proteinleri sindirir.

Ovum, ovaryum folikülünden fallop tüplerine atıldığında, çok sayıda granüloza hücre tabakasını da birlikte taşır. Sperm, ovumu fertilize etmeden önce, granüloza hücre tabakalarından geçmek zorundadır. Daha sonra, ovumun çevresindeki kalın örtü, *zona pellusida*'yı delmelidir. Bunun olabilmesi için, akrozom enzimleri serbestleşmeye başlar. Bu enzimler arasında hiyalüronidaz enziminin özellikle granüloza hücreleri arasında yol açarak spermin ovuma ulaşmasını sağlaması açısından önemli olduğuna inanılmaktadır.

Ovumun zona pellusidasına ulaştığında spermin ön zarı, zona pellusidada özel bir reseptör proteini ile bağlanır. Sonra, akrozomun ön zarı hızla erir ve tüm akrozomal enzimler hızla serbestler. Dakikalar içinde, spermin baş bölgesi zona pellusidadan geçebilmek için bir geçiş yolu açar. Otuz dakika içinde sperm başının zarları ve oosit kaynaşır ve yeni oluşan hücre genomu anne ve babadan gelen eşit sayıda kromozom ve genleri içerir. Bu olaya *fertilizasyon* adı verilir. Daha sonra, Bölüm 82'de tartışılacağı gibi, embriyo gelişmeye başlar.

Oosite Neden Yalnız Bir Tek Sperm Girer? Çok fazla sperm olmasına rağmen, niçin oosite yalnız biri girer? Nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak, ilk sperm ovumun zona pellusidasına girdikten birkaç dakika sonra, oosit zarlarından kalsiyum difüzyonu başlar. Buna bağlı olarak pekçok kortikal granül ekzositozla oositten

perivitelin boşluğuna serbestleşir. Bu granüller, zona pellusidanın bütün bölümlerinden geçebilen maddeler içerirler ve daha fazla spermin bağlanmasını önlerler, hatta yapışmış olan spermlerin bile düşmesini sağlarlar. Böylece, fertilizasyon sırasında hemen hemen hiçbir zaman birden fazla sperm oosite giremez.



ŞEKİL 80-5

Sağdaki normal sperm ile dölleyemeyen anormal spermlerin karşılaştırılması.

Anormal Spermatojenez ve Erkekte Fertilite

Seminifer tübül epiteli, birçok hastalıkta haraplanabilir. Örneğin, kabakulak sonucu ortaya çıkan bilateral orşit, hastalığa yakalanan şanssız erkeklerde büyük oranda kısırlığa neden olur. Ayrıca pekçok erkek çocuk, genital kanalın tıkanması ya da genetik anomaliler nedeniyle tübüler epitel dejenerasyonu ile doğarlar. Son olarak, kısırlığın bir başka nedeni de, genellikle geçicidir, *testislerin aşırı sıcaklığa maruz kalmalarından* kaynaklanır.

Sıcaklın Spermatojeneze Etkisi. Testislerde sıcaklık artışı, spermatogonyumların yakınında bulunan seminifer tübül hücrelerinin çoğunda dejenerasyona yol açarak spermatojenezi engelleyebilir. Çoğu kez, testislerin skrotumda asılı durmasının vücut sıcaklığına göre 2°C daha düşük sıcaklıkta kalmaları bakımından yararlı olduğu söylenmektedir. Soğuk günlerde, skrotum kası refleks olarak kasılarak testisleri yukarı doğru çeker, testislerin vücuda yaklaştırılması ile 2°C'lik farkın sürekliliği sağlanabilir. Bu şekilde, skrotum teorik olarak, testislere özgül soğutma mekanizması (ancak, *kontrollü* soğutma) olarak görev yapar. Bu nedenle, spermatojenezin sıcak havalarda yetersiz olabileceği belirtilmektedir.

Kriptorşidizm

Kriptorşidizm, testislerin karın boşluğundan skrotuma inemedikleri durumu tanımlar. Erkek fetusların gelişim süreci içinde, testisler karında genital tomurcuklardan oluşurlar. Bunun yanında, testislerin inguinal kanaldan skrotuma inmesi, normal olarak bebeğin doğumundan 3 hafta ile bir ay öncesinde gerçekleşir. Bazı durumlarda, bu iniş olmaz ya da tamamlanmadan kalır. Böylece testislerin biri veya ikisi birden karın boşluğunda inguinal kanalda ya da iniş yolu üzerinde herhangi bir yerde kalır.

Abdominal boşlukta yaşamını sürdüren bir testis, sperm oluşturma özelliğini kaybeder. Tübüler epitel dokusu dejenere olur. Geride yalnızca testislere özgü interstisyel doku kalır. Abdomende sıcaklığın skrotuma göre birkaç derece yüksek olması bile, tübüler epitelin dejenerasyonuna yol açar ve sonuçta sterilite görülür. Ancak konu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenle, kriptorşid testisi abdominal boşluktan skrotuma indirme operasyonları, daha çok erkek çocuğun ergin cinsel yaşamı başlamadan önce uygulanır.

Fetal testisin kendisinden salgılanan testosteron hormonu, testislerin abdominal boşluktan skrotuma inmelerini sağlayan doğal uyaranıdır. Bu nedenle, hepsinde olmasa bile birçok kriptorşidizm olgusunda, gelişmesi anormal olan testislerin, yeterli testosteron salgılayamaması söz konusudur. Kuşkusuz bu olgularda cerrahi girişim başarılı olmamaktadır.

Fertilitede Sperm Sayısının Etkisi. Her cinsel birleşmede, ejakülattaki semen miktarı yaklaşık 3,5 ml kadardır ve semenin her mililitresinde ortalama 120 milyon sperm bulunur. Bunun yanında "normal" kişilerde bile bu sayı 35-200 milyon arasında değişmektedir. Bunun anlamı, her ejakülatta toplam ortalama 400 milyon spermin bulunmasıdır. Mililitrede sperm sayısının 20 milyonun altına düşmesi koşulunda, kişi kısır olmaya adaydır. Ovumun fertilizasyonu için tek bir spermin yeterli olmasına karşın, ejakülatın çok büyük sayıda sperm içermesi gerekir ki, bunlardan sadece biri ovumu dölleyebilsin. Bunun nedeni ise henüz tam anlaşılmamıştır.

Sperm Morfolojisi ve Hareket Yeteneğinin Fertilite Üzerine Etkisi. Çok az da olsa, bazen bir erkek normal sayıda spermi olduğu halde kısır olabilmektedir. Bu durumda, spermlerin yarısı, Şekil 80-4'de görüldüğü gibi iki başlı olma, anormal baş veya kuyruk taşıma gibi fiziksel anomalilere sahip olabilir. Diğer taraftan, yapısal olarak normal olan spermler de bilinmeyen nedenlerle, kısmen ya da tamamen hareketsiz olabilirler. Spermlerin çoğunluğunun, morfolojik anomaliye ya da hareket anomalisine sahip olması halinde, geride kalan spermler tamamen normal olsalar bile kişi yine de infertildir.

Erkekte Cinsel Aktivite

Erkek Cinsel Aktivitesinde Nöron Uyarıları

Erkekte seksüel aktiviteyi başlatan duysal uyaranların en önemli kaynağı *glans penistir*. Glans peniste *seksüel duyarlılık* denilen özel duyu türünü merkezi sinir sistemine ileten, yüksek derecede organize duysal sonlanmalar bulunmaktadır. Seksüel birleşmenin glans penis üzerindeki kaygan masaj etkisi, duysal sonlanmaları

uyarır. Seksüel duyumlar pudendal sinir yoluyla sakral pleksusa gider, oradan omuriliğin sakral bölümüne ulaşır ve omurilikten üst bölgelere iletilerek beynin bilinmeyen alanlarında sonlanır.

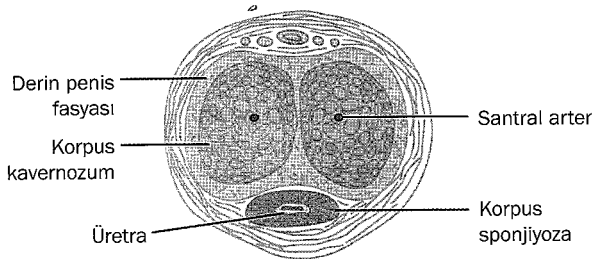
Seksüel aktivitenin uyarılmasında, penise yakın bölgelerden doğan ve omuriliğe iletilen impulslar da yardımcı olabilirler. Örneğin, anal epitel, skrotum ve perineye ait yapıların uyarılması, genel olarak omuriliğe giden ve seksüel duyumlara yol açan sinyalleri doğurabilir. Seksüel duyumlar, internal yapılardan da kaynaklanabilir. Örneğin üretra, mesane, prostat, seminal veziküller, testisler ve vaz deferensin iritasyonu gibi. Gerçekte "cinsel güdü" sebeplerinden biri de seksüel organların sekresyon sıvısıyla dolmasıdır. Seksüel organların enfeksiyon ve inflamasyonu, bazen sürekli seksüel arzu yaratırlar. Kantaridin gibi "afrodizyak" ilaçlar ise mesane ve üretral mukozayı uyararak seksüel arzuyu artırırlar.

Erkeğin Seksüel Uyarılmasında Psişik Faktörler. Kişide seksüel aktivite yeteneği, uygun psişik uyaranlarla büyük ölçüde artabilir. Basitçe seksüel düşünceler ya da seksüel birleşmeyle ilgili bir rüya görülmesi, erkeği ejakülasyona kadar götüren cinsel aktiviteye yol açar. Gerçekten de *noktürnal emisyonlar* birçok erkekte seksüel yaşamın belli dönemlerinde, özellikle pubertede uyku sırasında görülmektedir.

Erkek Cinsel Aktivitesinin Omurilikte Entegrasyonu. Psişik faktörler, erkek seksüel aktivitesinde son derece önemlidir; aktiviteyi başlatır ya da baskılayabilirler. Ancak aktivitenin performansı için beyin işlevleri belki de hiç gerekli değildir. Çünkü, bazı hayvanlar ve bazen de insanlarda omurilik lomber bölgenin üzerinde kesildikten sonra, uygun genital uyarı ile ejakülasyon olabilmektedir. Görüldüğü gibi, erkek seksüel aktivitesi omuriliğin lomber ve sakral bölgelerinde entegre olan, kalıtsal refleks mekanizmalar sonucunda oluşmaktadır. Bu mekanizmalar ya beyinden gelen psişik uyaranlarla ya da mevcut seksüel uyaranlarla ama genellikle ikisinin kombinasyonu ile başlar.

Erkek Seksüel Aktivitesinin Evreleri

Penisin Ereksiyonu-Parasempatik Sinirlerin Rolü. Ereksiyon, erkekte seksüel uyaran sonucu ortaya çıkan ilk etkidir. Ereksiyonun derecesi, psişik ya da fiziksel uyarılmanın şiddetine bağlıdır. Ereksiyon, omuriliğin sakral bölgesinden kaynaklanan, pelvik sinirlerle penise ulaşan parasempatik uyarılarla oluşur. Bu parasempatik sinir liflerinin, diğer parasempatik liflerin aksine, asetilkolinle birlikte *nitrik oksit ve/veya vazoaktif intestinal peptit* salgıladığı sanılmaktadır. Şekil 80-6'de gösterildiği gibi, nitrik oksit, penis şaftında *korpus sponjiyoza* ve *korpus kavernozumun erektil dokusundaki* düz kas liflerinin trabeküler ağsı yapısındaki gibi, penis arterlerini de gevşetir.



ŞEKİL 80-6

Penisin erektil dokusu.

Erektil doku geniş kavernöz sinüzoidlerden ibarettir. Bu sinüzoidler normalde boştur. Ancak, arteryel kan venöz damarların o anda kısmen kapalı olması nedeniyle büyük bir basınçla ve hızla sinüzoidlere dolar. Bu olay, kavernoz sinüzoidlerin aşırı dilatasyonuna yol açar. Ayrıca, erektil cisimcikler, özellikle iki korpora kavernoza güçlü bir fibröz örtü ile kaplıdır. Bu nedenle, sinüzoidler içindeki yüksek basınç erektil dokunun balon gibi şişmesine, penisin sertleşmesi ve uzamasına neden olur. Bu olaya *ereksiyon* adı verilir.

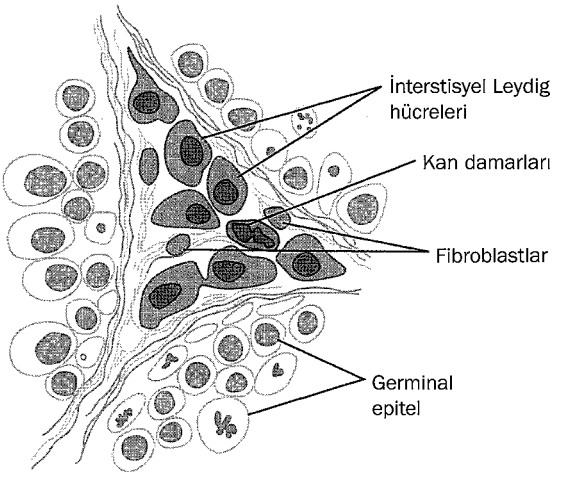
Parasempatik Bir İşlev Olan Lubrikasyon. Seksüel uyarı süresince, parasempatik uyarılar ereksiyon oluşturma yanında, üretral ve bulboüretral bezlerin mukus sekresyonuna neden olurlar. Bu mukus sıvısı üretradan dışa akarak cinsel birleşme sırasında lubrikasyon (kayganlaştırma) ile cinsel birleşmeye yardımcı olur. Bununla beraber, lubrikasyonunun büyük bölümü, erkekten çok, kadın cinsel organlarınca sağlanır. Yeterli lubrikasyon olmadığında, erkek seksüel aktivitesi çok ender olarak başarılıdır. Çünkü, lubrikasyonu yetersiz bir birleşmede, sürtünme ağrı duyusuna neden olur ve seksüel duyuların uyarılmasından çok baskılanmasına yol açar.

Emisyon ve Ejakülasyon - Sempatik Sinirlerin Rolü. Emisyon ve ejakülasyon erkeğin cinsel aktivitesinde doruk noktasını oluşturur. Seksüel uyarıların yoğunlaşması sonucu, omurilikteki refleks merkezlerinden *sempatik uyarılar* doğmaya başlar. T-12 ve L-2 düzeyinde omurilikten çıkan uyarılar, hipogastrik ve pelvik sempatik pleksuslar yoluyla genital organlara ulaşır ve *emisyonu* başlatır, ejakülasyonu haber verirler.

Emisyon olayı, spermin internal üretraya atılmasını sağlamak için, vaz deferens ve ampullanın kasılmasıyla başlar. Daha sonra, prostat bezinin kaslı kılıfı kasılır ve bu olayı seminal veziküllerin kasılması izler. Bu şekilde, prostat ve seminal sıvılarının boşalması ile spermin ileri doğru itilmesi sağlanır. Bütün bu sıvılar, bulboüretral bezlerden gelen mukus sıvısı ile karışarak semeni oluşturur. Bu noktaya kadar geçen olaylar *emisyon* olarak tanımlanır.

İnternal üretranın dolması ile, pudendal sinirler yoluyla omuriliğin sakral bölgesine duysal impulslar ulaşmaya başlar. Bu impulslar, internal genital organlarda ani bir dolgunluk duygusu yaratır. Ayrıca, bu duysal sinyaller internal genital organların ritmik kasılmalarını artırır ve penisin erektil dokusunu bazal yönde baskı altında tutan iskiyokavernoz ve bulbokavernöz kasların kasılmasına neden olur. Genital kanal ve üretrada basınç artışı sonucunda ortaya çıkan ritmik ve dalga şeklindeki kasılmalar *"ejakülat"ın* üretradan dışa atılmasını sağlar. Bu olaya, ejakülasyon (fışkırtma) adı verilir. Aynı anda, pelvis kasları ve hatta bazı gövde kaslarının ritmik kasılmalarıyla pelvis ve peniste itici hareketler olur. Bu hareketlerle semenin vajinanın derinliklerine, hatta uterus serviksine atılması sağlanır.

Emisyon ve ejakülasyon döneminin tümü *erkek orgazmı* adıyla tanımlanır. Bunun sonucunda, erkeğin seksüel uyarısı 1-2 dakika içinde tamamen kaybolur, ereksiyon sona erer ve bu olaya *rezolüsyon* adı verilir.



ŞEKİL 80-7

Seminifer tübüllerin arasında interstisyumlara yerleşik, testosteron salgılayan interstisyel Leydig hücreleri.

Testosteron ve Diğer Erkek Cinsiyet Hormonları

Erkek Seks Hormonlarının Salgı, Metabolizma ve Kimyası

Testosteronun Testiste İnterstisyel Leydig Hücrelerinden Salgılanması. Testisler, *testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion* gibi genelde androjenler adıyla tanımlanan pek çok erkek seks hormonlarını salgılar. Testosteron, diğer androjenlere göre daha fazla miktarda bulunduğundan en önemli testis hormonu olarak kabul edilebilir. Ancak, testosteronun çoğu olmasa bile büyük bir kısmı, hedef dokularda daha aktif olan dihidrotestosterona dönüşür.

Testosteron, *interstisyel Leydig hücreler* tarafından yapılır. Şekil 80-7'da gösterildiği gibi bu hücreler, seminifer tübüller arasında interstisyel alanlarda yer alırlar ve erişkin testis kütlesinin %20'sini oluştururlar. Leydig hücreleri testislerin testosteron salgılamadığı çocukluk döneminde hemen hemen hiç görülmezler. Bunun yanında, yeni doğan erkek çocukta yaşamın ilk birkaç ayında ve püberte sonrası erişkin dönemde bol miktarda testosteron salgılarlar. Testis tümörlerinin geliştiği durumlarda ise, interstisyel Leydig hücrelerinden çok fazla miktarda testosteron salgılanır. Son olarak testisin germinal epiteli, X-ışınlarıyla tedavi sırasında ya da aşırı sıcak nedeniyle haraplandığında, kolay haraplanmayan Leydig hücreleri testosteron üretimine devam eder.

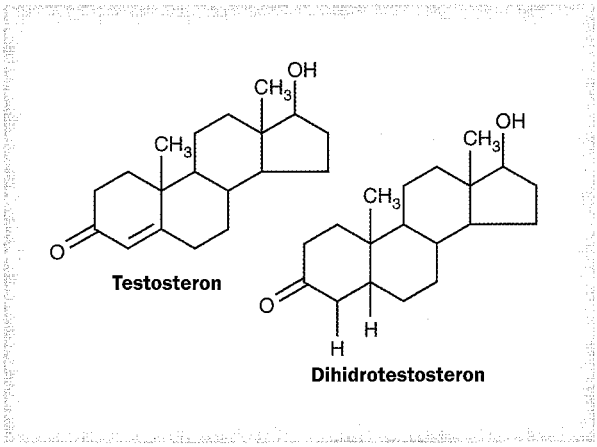
Vücudun Başka Yerlerinde Androjen Salgısı. "Androjen" terimi maskülinizan (erkekleştiren) etkileri olan steroidleri tanımlamak için kullanılır. Kuşkusuz, testosteronun kendisi ve testisler dışında vücudun farklı bölgelerinde de üretilen erkek seks hormonları da bu terimin içindedir. Örneğin, adrenal bezler en az beş farklı androjen salgılarlar. Ancak bunların, tümünün maskülinizan etkisi normalde o kadar azdır ki (erişkin bir erkekte %5'den daha az) kadında bile pübis ve aksilla kıllarının büyümesi dışında önemli bir maskülinizan etki yaratmazlar. Ancak, adrenal androjen üreten adrenal hücrelerin tümörlerinde, aşırı düzeyde androjen salgılandığında, erkeğe özgü ikincil cinsiyet özelliklerinin tümü kadında bile ortaya çıkar. Bu etkiler Bölüm 77'de andrenogenital sendromlar olarak tanımlanmıştır.

Çok az da olsa, overlerde embriyonik kalıntı halinde bulunan hücrelerden tümörler gelişebilir ve bu olay kadında aşırı düzeyde androjen salgısına neden olur. Bu tip tümörlere *arenoblastoma* adı verilir. Normal overlerde de, az miktarda androjen salgılanmaktadır, ancak bu önemsizdir.

Androjenlerin Kimyası. *Testosteron* ve *dihidrotesteronun* Şekil 80-8'de formüllerinde gösterildiği gibi, androjenlerin tümü steroid yapıda bileşiklerdir. Androjenler, hem testislerde hem de adrenal bezlerde kolesterolden veya doğrudan asetil koenzim A'dan sentezlenirler.

Testorsteron Metabolizması. Testislerden salgılandıktan sonra, testosteronun yaklaşık %97'si zayıf bağlarla plazma albumini ya da daha sıkı bir şekilde, *seks hormonu bağlayan globulin* olarak adlandırılan bir globulinle bağlanırlar. Bağlı hormonun dolaşım sisteminde kalış süresi 30 dakika, 1 saat bazen de daha uzun olabilir. Bu süre sonunda, testosteron ya dokularda fikse olur ya da inaktif ürünlere dönüşerek vücuttan atılır.

Dokulara fikse olan testosteronun çoğunluğu hücre içinde *dihidrotestosterona* dönüşür. Bu olayın gerçekleştiği hedef organlar ise erişkinlerde, özellikle prostat bezi, erkek fetusta dış genital organlardır. Testosteronun bazı etkileri bu dönüşüme bağlıdır; ancak diğer etkilerde değişimin rolü olmaz. Hücreiçi işlevleri daha sonra tartışılacaktır.



ŞEKİL 80-8

Tetosteron ve dihidrotestosteron.

Testosteronun Yıkımı ve Atılması. Dokularda fikse olmayan testosteron, karaciğerde başlıca *androsteron* ve *dehidroepiandrosterona* dönüşür. Aynı anda, her iki yapı glukuronidlerle veya sülfatlarla (özellikle glukuronidlerle) birleşerek bağlı hale getirilir. Bunlar da, safra içinde sindirim kanalından ya da idrarla böbreklerden atılırlar.

Erkekte Östrojen Oluşumu. Erkekte, testosterona ek olarak, az miktarda östrojen de sentez edilmektedir (gebe olmayan bir kadındaki miktarın beşte biri kadar) ve erkeğin idrarında bu hormonlardan oldukça önemli miktarda bulunduğu görülür. Erkekte östrojenlerin gerçek kaynağı şüphelidir. Ancak, bu konu hakkında bilinenler şunlardır: (1) Seminifer tübül sıvılarında oldukça yüksek konsantrasyonda östrojen bulunur. Bu hormonların spermatojenezde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Östrojen oluşumu Sertoli hücrelerinde testosteronun östradiole dönüştürülmesi sonucu gerçekleşir. (2) Östrojenler, vücudun diğer dokularında özellikle karaciğerde testosteron ve androstanediol'den oluşurlar. Bu organlarda sentezlenen östrojenler, erkekte yapılan toplam östrojenin %80'ini kapsar.

Testosteronun İşlevleri

Testosteron genel olarak, vücuttaki belirgin erkek özelliklerinin oluşumundan sorumludur. Fetal yaşam sürecinde, testisler plasentada oluşan koryonik gonadropinlerle uyarılarak, orta düzeyde testosteron salgılarlar. Bu hormon fetal gelişim döneminde ve hatta doğumdan sonra 10 ya da daha çok haftalar süresince vücutta bulunur. Sonra, çocukluk çağında yaklaşık 10-13 yaşına kadar testosteron üretilmez. Daha sonra, puberte döneminde ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısıyla testosteron yapımı hızla artar. Şekil 80-9'de gösterildiği gibi, 50 yaşından sonra hızla düşmeye başlar, 80 yaşında en üst düzeyin %20-50'sine iner.

Fetal Gelişim Sürecinde Testosteronun İşlevleri

Testosteron, erkek fetus testislerinde, embriyonik hayatın yaklaşık 7. haftasında yükselmeye başlar. Erkek ve kadın seks kromozomu arasındaki en önemli işlevsel farklılık, erkek kromozomunun gelişmekte olan genital plaktan testosteron, kadın kromozumunun ise östrojenlerin salgılanmasını sağlamasıdır. Gebe hayvanlara, yüksek dozda erkek seks hormonları enjekte edildiğinde, fetus dişi bile olsa, erkek seksüel organlarının geliştiği görülür. Aynı şekilde, erkek fetusta erken evrede testislerin çıkarılması, dişi seks organlarının gelişmesine neden olur.

Bu nedenle, ilk önceleri genital plaktan, daha sonra fetal testislerden salgılanan testosteron hormonu erkek vücut özelliklerinin gelişmesinden sorumludur. Örneğin, vajina ve klitoris yerine penis ve skrotumun oluşmasını sağlar. Aynı şekilde, prostat bezi, seminal veziküller, erkek genital kanallarının gelişimini kolaylaştırırken, bunun yanında, dişi genital organlarının baskılanmasına neden olur.

Testosteronun Testislerin İnmesindeki Etkisi. Testisler, genellikle gebeliğin son 2-3 ayında yeterli düzeyde testosteron salgılanmasıyla skrotuma inerler. Eğer erkek çocuk testisleri normal olduğu halde skrotuma inmemiş olarak doğmuşsa, testosteron verilerek testisler genellikle olağan bir şekilde skrotuma indirilebilir. Ancak, inguinal kanalların testislerin geçebilmesi için yeterince geniş olması gereklidir.

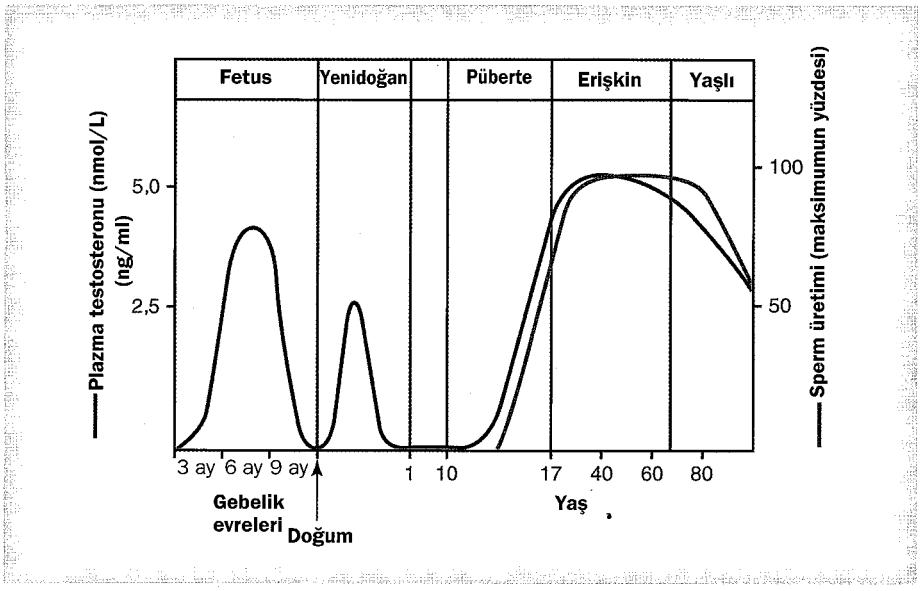
Yeni doğmuş çocuğun testislerinde Leydig hücrelerini uyaran gonadotropik hormonların uygulanması koşulunda da testisler testosteron salgılarlar. Bu da, testislerin inmesini sağlayabilir. Böylece, testislerin inmesini uyaran faktörün testosteron olması, testosteronun fetal yaşam sırasında, erkek seksüel gelişmesi için önemli bir hormon olduğunu göstermektedir.

Testosteronun Erişkinde Birincil ve İkincil Seks Özelliklerinin Gelişmesine Etkisi

Püberte sonrasında, testosteron salgısının yeniden başlaması ile penis, skrotum ve testislerde 20 yaşından önce yaklaşık sekiz kat kadar büyüme görülür. Buna ek olarak, testosteron sekonder seks özelliklerini geliştirir. Bu olay, püberteden itibaren başlar ve olgunluk döneminin sonuna kadar sürer. İkincil seks özellikleri, seksüel organlara ek olarak aşağıda belirtildiği şekilde erkekle kadının ayrımında yardımcıdır.

Vücut Kıllarının Dağılımına Etkileri. Testosteron, kılların büyümesine neden olur. Bu kıllar (1) pübis çevresinde, (2) yukarı doğru linea alba boyunca, bazen göbeğe ve daha yukarıya doğru, (3) yüzde, (4) genellikle göğüste ve (5) daha az ölçüde de vücudun sırt gibi diğer bölgelerinde bulunur. Aynı şekilde, vücudun farklı bölümlerinde de kılların belirginleşmesini sağlarlar.

Kellik. Testosteron başın tepe kısmında saçların büyümesini yavaşlatır. Bir kişi, eğer işlevsel testislere sahip



ŞEKİL 80-9

Farklı yaş dönemlerinde,erkek cinsel işlevlerinin evreleri. Ortalama plazma testosteron konsantrasyonu (kırmızı çizgi) ve sperm yapımı (mavi çizgi) gösterilmiştir. (Griffin, J.F Wilson. J.D'den değiştirilmiş: Testis, In: Bondy PK, Rosenberg LE (Eds): Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philladelphia: WB Saundaers Co. 1980).

değilse kel olmaz. Bunun yanında, pekçok erkek asla kel olmaz, çünkü kellik iki faktöre bağlı ortaya çıkar: İlki, kelliğin gelişimi için genetik bir zemin olmalıdır. İkincisi, bu genetik zemin üzerine yüksek miktarda androjen hormonunun eklenmesi gerekir. Uygun *genetik altyapısı* olan bir kadında, uzun süre androjenik bir tümör gelişiyorsa, erkekte olduğu gibi kellik başlar.

Ses Üzerine Etkisi. Testosteron, testislerden salgılandığı ya da vücuda enjekte edildiğinde, larinks mukozasının hipertrofiye olmasına ve larinksin genişlemesine neden olur. Bu durum, önce görece olarak akortsuz "çatlak" bir ses oluşumuna yol açar. Fakat ses giderek değişir ve tipik bas erkek sesi karakterini alır.

Testosteron Deri Kalınlığını Artırır ve Sivilce Oluşumuna Yol Açabilir. Testosteron tüm vücutta derinin kalınlaşması ve derialtı dokusunun güçlenmesini sağlar. Testosteron yağ bezlerinin bir kısmında veya tümünde salgıyı artırır. Yüzdeki yağ bezlerinin fazla salgı yapması, özellikle çok önemlidir, çünkü bu bezlerin aşırı salgıları *akneye* neden olur. Bu nedenle, erkek vücudu ilk kez testosteron artışı ile karşılaştığında adölesanın en belirgin özelliği akneleridir. Deri yıllar sonra salgılanan testosterona adapte olur ve aknelerden kurtulur.

Testosteron Protein Oluşumu ve Kas Gelişimini Artırır. Erkeğe özgü en önemli özelliklerden biri, püberte sonrasında kasların çok gelişmesidir. Öyle ki, kas kütlesindeki bu artış, kadınlara oranla hemen hemen %50 daha fazladır. Bu, vücudun öteki bölümlerinde de, protein içeriğinin artmasıyla birlikte görülmektedir. Derideki değişimlerin pek çoğu, protein depolanmasına bağlı olarak gelişir ve hatta sesin değişmesi de testosteronun anabolik işlevine bağlı olabilir.

Vücudun kas yapısına büyük etkisi nedeniyle, testosteron (veya onun yerine sentetik androjenler) atletlerde kas performansını yükseltmek için çok kullanılmaktadır. Ancak, bu uygulamaya şiddetle karşı çıkılmaktadır. Çünkü Bölüm 84'de spor fizyolojisi ile ilgili olarak tartışılacağı gibi, aşırı testosteronun uzun süre içinde haraplayıcı etkileri olmaktır. Bunun yanında, testosteron, ileri yaşlarda "gençlik hormonu" olarak kasların gücünü ve sertliğini korumak için de kullanılmaktadır.

Testosteron Kemik Büyümesi ve Kalsiyum Depolanmasını Artırır. Püberteyi izleyerek ya da uzun süreli testosteron enjeksiyonlarından sonra, kemiklerin kalınlıkları artar ve büyümeleri yanında önemli ölçüde kalsiyum tuzları depolanır. Böylece, testosteron hem kemik matriksin toplam miktarını artırır, hem de kalsiyumun depolanmasını sağlar. Kemik matriksindeki artışın, testosteronun proteinler üzerinde genel anabolik etkisi sonucunda oluştuğu, kalsiyum tuzlarının birikiminin ise, kemik matriksinin artmasına bağlı ikincil bir etki olduğu sanılmaktadır.

Testosteron pelvis üzerinde de özgül etkiye sahiptir. (1) pelvisin daha dar ve (2) uzun olmasını sağlar, (3) kadındaki geniş, oval pelvis yapısı yerine, huniye benzer şekil almasına yol açar ve (4) pelvisin yük taşımaya karşı direncini çok artırır. Testosteron yokluğunda, erkeğin pelvis gelişimi kadındakine benzer şekilde gelişir.

Testosteron kemiklerin büyüklüğünü ve dayanıklılığını artırıcı etkisi nedeniyle, yaşlı erkeklerde osteoporoz tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Büyüme dönemindeki çocuklarda testosteron ya da başka bir androjenin anormal düzeyde, aşırı salgılanması kemiklerin belirgin şekilde, hızla büyümesine ve vücudun tümüyle hızla gelişmesine neden olur. Bunun ya-

nında, testosteron aynı zamanda uzun kemiklerde epifizlerin erken kapanmasına neden olur. Böylece büyümenin hızlı olmasına rağmen epifizlerin erken kapanması, kişinin hiç testosteron salgısı olmadan erişecebileceği uzunlukta boya sahip olmasını engeller. Hatta, normal erişkin erkeklerde de boy, püberte öncesi kastre edilmiş kişinin boyundan biraz daha kısadır.

Testosteron Bazal Metabolizmayı Artırır. Yüksek dozda testosteron enjeksiyonu, bazal metabolizma hızını %15 kadar artırabilir. Hatta, adölesan ve erken erişkin dönemlerinde testislerden salgılanan normal testosteron miktarı bile, bazal metabolizmayı testislerin aktif olmadığı döneme göre %5-10 oranında hızlandırabilir. Metabolizma üzerine bu artırıcı etki muhtemelen testosteronun protein anabolizması üzerine etkisinin dolaylı sonucudur. Protein miktarının, özellikle enzimlerin artışı tüm hücrelerde aktiviteyi artırmaktadır.

Eritrositler Üzerine Etkisi. Kastre edilmiş bir erişkine, normal dozda testosteron enjekte edilecek olursa, mm^3'deki eritrosit sayısı %15-20 artış gösterir. Bunun yanında, erkeklerde eritrosit sayısının, kadınlardaki ortalamaya göre mm^3'de yaklaşık 700.000 daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu farklılık, testosteronun eritrosit yapımı üzerine doğrudan etkisinden çok, belki de testosteron uygulanmasından sonra, metabolik hızda artışa bağlı olabilir.

Elektrolit ve Su Dengesi Üzerine Etkisi. Bölüm 77'de işaret edildiği gibi, birçok steroid hormon böbreğin distal tübüllerinde sodyum geriemilimini artırabilir. Testosteron da aynı etkiye sahip bir hormondur. Ancak, adrenal mineralokortikoidlerle karşılaştırıldığında, etkinin çok küçük olduğu anlaşılır. Bununla beraber, püberte sonrası erkekte kan ve hücredışı sıvı hacmi, ağırlıklarına oranla, %5-10 oranında daha fazla bulunur.

Testosteron Etkisinin Temel Hücreiçi Mekanizması

Tetosteronun temel etkisi, hedef hücrelerde protein yapım hızını arttırmaktır. Bu etki, testosterondan en çok etkilenen bir organ olan prostat bezinde, sayısız incelemelerle araştırılmıştır. Bu bezde, testosteron, salgılandıktan birkaç dakika sonra hücre içine girer, hücre içinde 5α-redüktaz enziminin etkisi altında *dehidrotestosterona* dönüşür ve sitoplazmik "reseptör proteinine" bağlanır. Reseptör-hormon kompleksi daha sonra çekirdeğe girer ve çekirdekteki bir proteinle bağlanarak DNA-RNA transkripsiyon işlemini uyarır. Otuz dakika içinde, RNA polimeraz aktifleşir ve prostat hücrelerinde RNA konsantrasyonu artmaya başlar. Bu olayı, hücresel protein artışı izler. Birkaç gün sonra, bezdeki DNA miktarının artışı sonucunda, aynı anda prostat hücrelerinin sayısında artış gözlenir.

Böylece, testosteron genelde vücudun her yerinde protein yapımını büyük oranda artırmakta ancak bu artış daha özgül olarak ikincil seks özelliklerinin gelişmesinden sorumlu olan "hedef" organ ve dokularda görülmektedir.

Testosteronla ilgili son çalışmalar, hormonun diğer steroid hormonlar gibi, yeni protein sentezini gerektirmeyen non-genomik etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak non-genomik etkilerin fizyolojik önemi belirlenmemiştir.

Erkek Cinsel İşlevlerinin Hipotalamus ve Ön Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlarla Kontrolü

Erkek ve kadın her iki cinste de cinsel işlevlerin kontrolü hipotalamustan *gonadotropin-serbestletici hormon (Gn-RH)* salgısı ile başlar (Şekil-80-10). Bu hormon, ön hipofiz bezini uyararak *gonadotropik hormonlar* adı verilen iki hormonun salgılanmasına neden olur: (1) *Luteinizan hormon (LH)* ve (2) *folikül uyarıcı hormon (FSH)*. LH, testislerden testosteron salgılanması için başlıca uyarandır. FSH ise, özellikle spermatojenezi uyarır.

GnRH'nın LH ve FSH Salgısını Artırıcı Etkisi

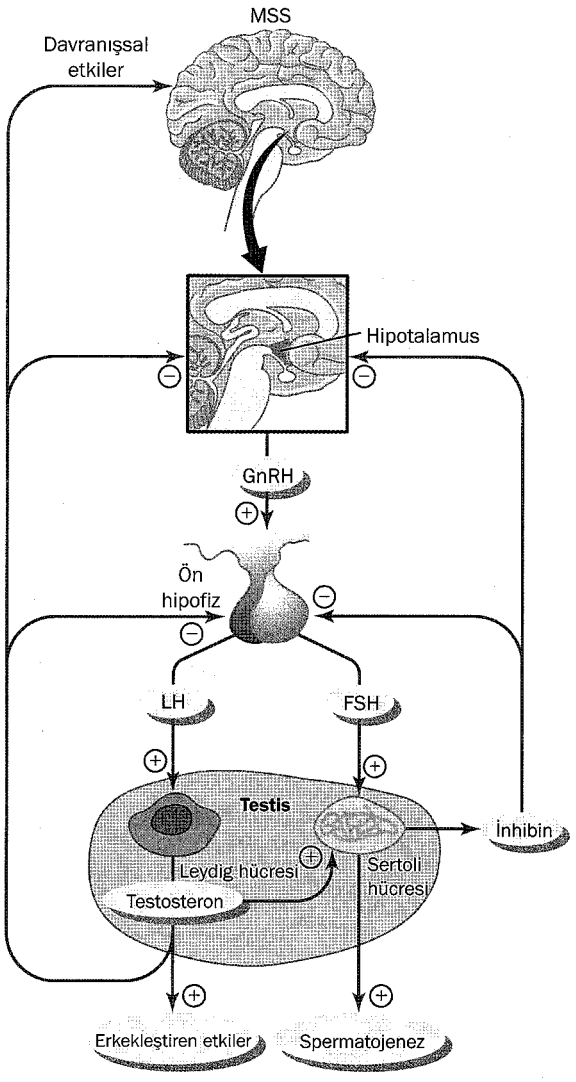
GnRH 10 amino asitli bir peptit olup, *hipotalamusun arkuat çekirdeğinde* bulunur. Bu nöronların sonlanmaları başlıca, hipotalamusun medyan eminens bölgesinde gerçekleşir. Bu bölgedeki nöronlardan salgılanan GnRH, hipotalamus-hipofiz portal sistemi damarlarına serbestlenir. Daha sonra, GnRH portal kan yoluyla ön hipofize taşınır ve iki gonadotropin, LH ve FSH'nın salgılanmasını uyarır.

GnRH aralıklı olarak 1-3 saatte bir, birkaç dakika süreyle salgılanır. Hormonun uyarıcılık şiddeti, iki olaydan etkilenir: (1) Salgılama döngülerinin sıklığı ve (2) herbir döngüde salgılanan GnRH'nın düzeyi.

Ön hipofizden salgılanan LH da GnRH gibi döngüler halinde, pulsatil olarak salgılanır. Oysa FSH salgısı, GnRH düzeyindeki küçük değişimlere bağlı olarak çok hafif artış ya da azalma gösterir. GnRH'daki uzun süreli değişimlere karşın, FSH birkaç saatten fazla bir dönem sonunda çok yavaş yanıt verir. GnRH salgısı ile LH salgısı arasındaki çok yakın ilişki nedeniyle, GnRH aynı zamanda *LH-serbestleştirici hormon* olarak kabul edilir.

Gonadotropik Hormonlar: LH ve FSH

Gonadotropik hormonlar, LH ve FSH ön hipofiz bezinde *gonadotroplar* adı verilen aynı hücrelerden salgıla-



ŞEKİL 80-10

Erkekte hipotalamus-hipofiz- testis ekseninde geribildirim düzenlemeleri. Uyarıcı etkiler (+), baskılayıcı etkiler (-) ile gösterilmiştir. GnRH gonadotropin-serbestleştirici hormon: LH, lüteinizan hormon, FSH; folikül uyarıcı hormon.

nırlar. Hipotalamusta GnRH bulunmadığında, hipofiz bezinden LH ya da FSH hemen hemen hiç salgılanmaz.

LH ve FSH, *glikoprotein* yapısında hormonlardır. LH ve FSH testislerdeki hedef dokular üzerinde *siklik adenozin monofostat ikinci haberci sistemini aktive ederler.* Bu sistem daha sonra hedef hücrelerdeki özgül enzim sistemlerinin aktive olmasını sağlar.

Testosteron Yapımının LH ile Düzenlenmesi. Testislerin *interstisyel Leydig hücrelerinden testosteron* salgılanması, yalnızca hipofiz bezinden salgılanan LH'nın uyarısı ile gerçekleşir. Bunun da ötesinde, salgılanan testosteron miktarı, uyarıcı LH miktarıyla yaklaşık doğru orantılıdır.

Testislerde olgun Leydig hücreleri normalde doğumdan sonra birkaç hafta kadar bulunur; daha sonra 10 yaşından sonrasına kadar bulunmaz. Ancak, herhangi bir yaştaki çocuğa saflaştırılmış LH enjekte edildiğinde veya püberte döneminde LH salgısının arttığı durumlarda, testislerdeki fibroblastlara benzeyen interstisyel hücreler, işlevsel Leydig hücrelerine dönüşürler.

Ön Hipofiz FSH ve LH Salgısının Testosteron Tarafından Baskılanması-Testosteron Salgısının Negatif Geribildirimle Kontrolü. LH uyarısı ile testislerden salgılanan testosteron hormonu, karşıt olarak ön hipofizden LH salgısını baskılar (Şekil 80-10). Bu baskılamanın büyük kısmı olasılıkla, testosteronun doğrudan hipotalamusa etkisi sonucu, GnRH salgısının azaltılmasına bağlıdır. Bu da daha sonra, ön hipofizden LH ve FSH salgısını azaltır ve LH'nın azalması da testislerin testosteron salgısında azalmaya neden olur. Böylece, testosteron salgısının çok fazla olması halinde, otomatik olarak negatif geribildirim etkisiyle hipotalamus ve ön hipofizin salgısı azaltılarak testosteron sekresyonu baskılanır ve hormon düzeyi normale getirilir. Buna zıt olarak, testosteronun çok az olması halinde hipotalamustan yüksek düzeyde GnRH salgılanır. Ön hipofizden LH ve FSH salgısı artar ve testiküler testosteron sekresyonu yükselir.

Spermatojenezin FSH ve Testosteron ile Düzenlenmesi

FSH seminifer tübüllerde, özgül FSH reseptörleriyle Sertoli hücrelerine bağlanır. Bu olay, hücrelerin büyümesine ve çeşitli spermatojenik maddelerin salgılanmasına neden olur. Aynı anda, interstisyel alanlardaki Leydig hücrelerinden tübüller içine difüze olan testosteron hormonu spermatojenez üzerinde şiddetli bir trofik etki gösterir. Bu nedenle, spermatojenezin başlaması için, FSH ve testosteron hormonlarının her ikisi de gereklidir.

Seminifer Tübül Aktivitesinin Negatif Geribildirim Kontrolü-İnhibin Hormonunun Rolü. Seminifer tübüller sperm yapımını azalttığında, ön hipofiz bezinden FSH salgısı belirgin olarak artar. Tersine, spermatojenezin hızlanması ile FSH salgısı azalır. Ön hipofiz bezi üzerindeki bu negatif geribildirim etkisinin sebebi, Sertoli hücrelerinden salgılanan, inhibin adı verilen bir başka hormondur (Şekil 80-10). Bu hormon, doğrudan ön hipofiz bezi üzerinde, FSH salgısını baskılayan kuvvetli bir etkiye sahiptir. Ayrıca, hipotalamusta GnRH salgısını baskılayan olası hafif bir etkiden de söz edilmektedir.

İnhibin, LH ve FSH'ya benzer şekilde molekül ağırlığı 10.000-30.000 arasında değişen glikoprotein yapısında bir hormondur. Sertoli hücre kültürlerinden izole edil-

miştir. Ön hipofiz bezi üzerindeki baskılayıcı etkisi, spermatojenezin kontrolünde önemli bir negatif geribildirim mekanizması oluşturur. Buna eş olarak, aynı zamanda testosteron salgısının düzenlenmesine de yardım eder.

Gonadotropin Salgısını Etkileyen Psişik Faktörler ve Seksüel Aktivite

Pekçok psişik faktör, beynin özellikle limbik sisteminden hipotalamusu etkileyerek GnRH salgı hızını etkileyebilir ve böylece kadın ve erkek her ikisinde de seksüel aktivite ve üremenin diğer pekçok özellikleri etkilenir. Örneğin, kötü bir kamyonda taşınan ödüllü damızlık bir boğanın, fertilite yeteneğinin baskılandığı söylenir. İnsanda durumun pek de farklı olması beklenmez.

Gebelik Süresince Plasentadan Salgılanan İnsan Koryonik Gonadotropini ve Fetal Testislere Etkisi

Gebelik süresince, plasentadan salgılanan *insan koryonik gonadotropini (hCG)* anne ve fetus dolaşım sisteminde bulunur. Bu hormon cinsel organlar üzerinde tamamen LH'a benzer etkiler yaratır.

Böylece, gebelik sırasında, eğer fetus erkekse, testislerden testosteron salgılanmasına neden olur. Bu testosteron, erkekte seksüel organların gelişmesi için çok önemlidir. hCG ve gebelikteki işlevleri Bölüm 82'de detaylı olarak tartışılacaktır.

Püberte ve Düzenlenmesi

Pübertenin ortaya çıkması uzun zaman bir giz gibi görünmüştür. *Çocukluk çağında hipotalamusun yeterli düzeyde GnRH salgılamadığı artık bilinmektedir.* Bunun nedenlerinden biri, çocukluk döneminde seks steroid hormonlarından bir tanesinin az miktarda salgılanmasının hipotalamusun GnRH salgısında güçlü bir baskılayıcı etki göstermesidir. Ayrıca, halen bilinmeyen nedenlerle püberte çağında hipotalamustan GnRH salgılanması çocukluk dönemindeki baskılamadan kurtulmakta ve erişkin seksüel yaşam başlamaktadır.

Erişkin Erkek Cinsel Yaşamı ve Erkek Klimakteryumu. Püberteden başlayarak, gonadotropik hormonlar yaşamın geri kalan sürecinde hipofiz bezinden salgılanırlar ve en azından bir miktar spermatojenez ölüme kadar sürer. Buna rağmen, erkeklerin çoğunda seksüel işlevler 40 ya da 50 yaşlarında yavaş yavaş geriler. Bir araştırmada, seksüel ilişkilerin sone erme yaşı, değişkenlikler çok olsa da, ortalama 68 olarak belirtilmektedir. Şekil 80-9'de gösterildiği gibi, seksüel işlevlerdeki azalma, testosteron salgısının azalmasıyla ilgilidir. Erkek seksüel işlevlerindeki azalmaya *erkek klimakteryumu* adı verilir. Klimakterik erkeklerde bazen kadının menopoz dönemindeki semptomlara benzer rahatsızlıklar görülebilir. Örneğin, sıcak basması, bunalma, psişik bozukluklar gibi. Bu semptomlar testosteron, sentetik androjenler ve hatta kadın menopoz semptomlarının tedavisinde kullanılan östrojenlerin uygulanması ile düzeltilebilir.

Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları

Prostat Bezi ve Bozuklukları

Prostat bezi çocukluk döneminde, göreceli olarak küçüktür ve püberteden itibaren testosteron uyarısı ile büyümeye başlar. Bezin büyüklüğü yaklaşık 20 yaşında, kalıcı boyutlara ulaşır ve genelde 50 yaşına kadar aynı boyutlarda kalır. Bu yaştan sonra, bazı erkeklerde testislerin testosteron salgısının azalması ile küçülmeye başlar.

Yaşlı erkeklerin birçoğunda, sıklıkla iyi huylu prostatik fibroadenom gelişimi görülür. Bu tümörler idrar yollarında tıkanmalara yol açabilir. Bu hipertrofi testosterona bağlı değil, prostat dokusunun büyümesine bağlıdır. Prostat bezinin kanseri tamamen farklı bir durumdur ve sıklıkla ölüme neden olur. Yaklaşık olarak erkeklerdeki ölümlerin %2-3'ü prostat kanserine bağlıdır. Prostat bezi kanseri oluştuktan sonra kanserli hücreler, testosteronla uyarılarak hızla büyürler. Testislerin çıkarıldığı ve böylece testosteron yapımının engellendiği durumda kanser hücrelerinin baskılandığı gözlenir. Prostat kanserleri genellikle östrojen uygulaması ile de baskılanabilir. Bunun yanında, tüm vücut kemiklerinde metastazı bulunan prostat kanserli hastalar, testisleri çıkarılarak, östrojen verilerek ya da her ikisi birden uygulanarak bir kaç yıl başarı ile tedavi edilebilirler. Bu tedavi sonrasında metastazlar genellikle boyut olarak küçülür ve kemikler kısmen iyileşir. Bu tedavi kanseri durdurmaz, ancak yavaşlatır ve bazen şiddetli kemik ağrılarını büyük ölçüde azaltır.

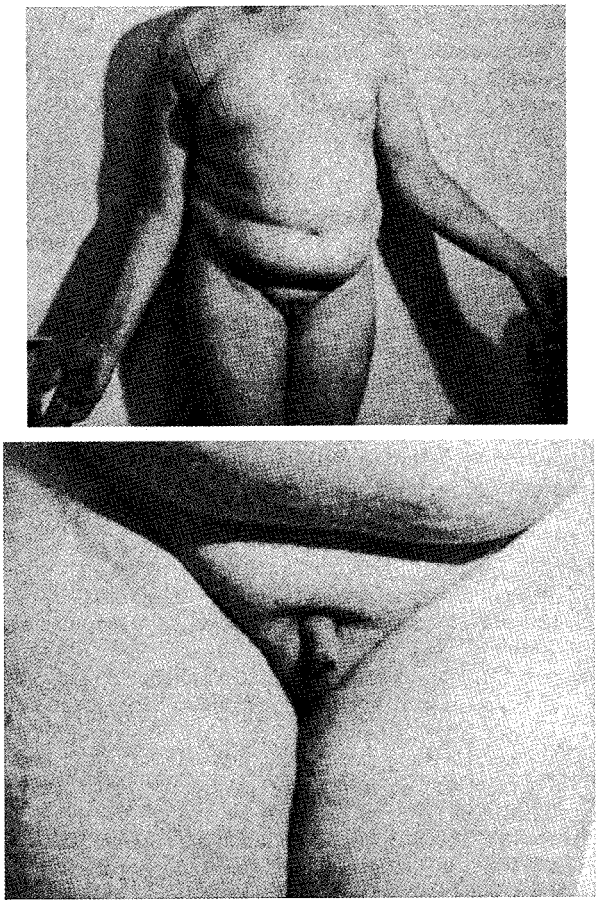
Erkekte Hipogonadizm

Testislerin fetal yaşamda işlev yapmadığı ya da hedef hücrelerde androjen reseptörlerinin genetik yokluğunda, erkek seks organlarının hiçbiri gelişemez. Bunun yerine, normal kadın organları oluşur. Bunun nedeni, fetusun (erkek veya dişi) seks hormonları olmadığında, genetik özelliklerinin dişi seks organlarını oluşturmasıdır. Ancak testosteron varlığında, dişi seks organlarının oluşumu baskılanır, bunun yerine erkek organlarının oluşumu indüklenir.

Erkek çocuk püberte öncesinde, testislerini kaybederse önukoidizm gelişir ve bu kişi ömür boyu infantil (çocuksu) seksüel karaktere sahip olur. Önukoid erişkinin boyu, normal erkeğin boyundan biraz daha uzun, buna karşın kemikleri oldukça incedir ve kasları normal erkeğe göre çok zayıftır. Sesi çocuk sesine benzer, saçlarında dökülme olmaz ve yüzde ve vücutta normal erkeksi kıl dağılımı olmaz.

Erkek püberte sonrası kastre edilecek olursa, bazı ikincil seks özellikleri çocukluktaki şekline geri dönerken, bazıları da erişkindeki gibi kalır. Cinsiyet organları boyut olarak hafifçe küçülmelerine karşın, çocukluk çağındaki duruma dönmezler ve sesin bas özelliği çok az değişir. Bunun yanında, erkeğe özgü kıl oluşumu kaybolur, kemik yapısı azalır, kaslı erkek yapısı kaybolur.

Kastre erişkin erkeklerde cinsel arzular azalır, ancak kaybolmaz; daha önceki deneyimleriyle cinsel aktivite-



ŞEKİL 80-11

Püberte dönemindeki bir erkekte adipozogenital sendrom. Obeziteye ve seksüel organların çocuksu görünümüne dikkat ediniz (Dr. Leonard Osey'in izniyle.)

lerini sürdürebilirler. Ereksiyon, kastrasyon öncesindeki gibi kolay olmasa bile, başarılı olabilir. Ancak ejakülasyon çok seyrek görülür. Bunun başlıca nedeni, semeni oluşturan organların dejenere olması ve testosterona bağlı psişik arzuların kaybolmasıdır.

Bazı olgularda hipogonadizm, hipotalamusta genetik bozukluk nedeniyle normal miktarda GnRH salgısının olmamasından kaynaklanır. Bu durum sıklıkla, hipotalamusun doyma merkeziyle ilgili anomalilerine bağlı olarak gelişir. Bu kişilerde aşırı yemek yeme görülür. Sonuç olarak, önukoidizmle birlikte ağır şişmanlık ortaya çıkar. Bu durumdaki bir hasta Şekil 80-11'da görülmektedir. Bu tabloya *adipozogenital sendrom, Fröhlich sendromu* ya da *hipotalamik önukoidizm* adı verilir.

Testis Tümörleri ve Erkekte Hipergonadizm

Testislerde interstisyel Leydig hücre tümörleri çok seyrek görülür. Ancak tümör geliştiğinde, testosteron salgısı normalin 100 katı kadar artabilir. Bu tip tümörler genç çocuklarda ortaya çıktığında kas ve kemikler hızla büyür; ancak epifizlerin erken kapanması nedeniyle boy genellikle kısa kalır. Bu tip interstisyel hücre tümörleri erkekte seksüel organların aşırı gelişmesine, kadında klitoris büyümesine, tüm kasların ve sekonder erkek seks karakterlerinin gelişmesine neden olur. Erişkin erkekte, küçük interstisyel hücre tümörlerini teşhis etmek güçtür. Çünkü, bu insanda erkeksi karakterler zaten mevcuttur.

Germinal epitel hücre tümörleri genellikle interstisyel Leydig tümörlerinden daha sık görülür. Çünkü, germinal hücrelerin hemen hemen her tip hücreye dönüşme özelliği vardır. Bu tümörlerin çoğu, plasenta dokusu, saç, diş, kemik, deri vb. dokuları içerir. Bütün bunlar *teratom adı* verilen aynı tümör kütlesi içinde bulunurlar. Bu tümörler genellikle çok az hormon salgılarlar. Ancak, tümörde önemli miktarda plasenta dokusu gelişirse, tümör, işlevi LH'a benzeyen bol miktarda hCG salgılayabilir. Benzer şekilde, östrojenik hormonlar da bu tümörlerden sıklıkla salgılanabilir ve meme bezlerinin aşırı büyümesi ile karakterize *jinekomasti*'ye yol açar.

Pineal Bez ve Bazı Hayvanlarda Mevsime Bağlı Fertiliteyi Kontrol Etme İşlevi

Pineal bezin varlığı çok uzun zamandır bilinmektedir. (1) Ruhumuzun merkezi olduğu, (2) cinsel duyguları artırdığı, (3) enfeksiyonlara karşı koruduğu, (4) uykuyu uyardığı, (5) ruhsal durumumuzu belirlediği ve (6) yaşamı uzattığı (%10-25 oranında) gibi işlevleri bilinmektedir. Karşılaştırmalı anatomi, pineal bezin aşağı hayvanlarda başın arka tarafında üçüncü bir gözün zamanla küçülmüş bir kalıntısı olduğunu ortaya koymuştur. Fizyologların çoğu, onun işlevi olmayan bir kalıntı olduğu fikrini kabullenirken, diğerleri de uzun yıllar bezin cinsel aktivite, üreme ve diğer işlevlerin kontrolünde etkili olduğunu savunmuşlardır. Ancak, bunlar hayal gücünü zorlamadan ileri gitmeyen iddialar olarak kalmıştır.

Ancak, günümüzde yıllarca süren tartışmalardan sonra, cinsel işlevde etkinliğine inanan taraf kazanmış gibi görünmektedir. Pineal bez gerçekten, cinsel ve üreme işlevlerinde önemli düzenleyici rol oynamaktadır. Yılın belirli mevsimlerinde, doğum yapan aşağı grup hayvanlarda (örneğin-ayılarda) pineal bez çıkarıldığında ya da sinirsel devreleri kesildiğinde yıllık mevsime bağlı üreme dönemleri kaybolmaktadır. Bu hayvanlarda yavruların uygun aylarda doğması, yaşayabilmeleri açısından çok önemlidir. Bu etkinin mekanizması henüz kesin olarak açıklanamamıştır, fakat aşağıda belirtildiği şekilde olduğu sanılmaktadır.

İlk olarak, pineal bez gözlere hergün gelen günlük ışık miktarı veya "zaman kalıbı" ile denetlenir. Örneğin, hamsterler günde 13 saatten fazla *karanlıkta* tutulduklarında, pineal bez aktive olmakta, daha kısa süreli karanlıkta ise aktivasyon görülmemektedir. Aktivasyon ve aktivasyonsuzluk arasında çok ince bir denge bulunmaktadır. Aktivasyonla ilgili sinirsel yolda, ışık uyarısı göz sinirleriyle hipotalamusun suprakiyazmatik çekirdeklerine, sonra da pineal beze geçerek salgıyı aktive eder.

İkinci olarak, pineal bez *melatonin* ve diğer benzer maddeler salgılar. Melatonin ya da diğer maddelerden

biri kan yolu ile veya üçüncü ventrikül sıvıları aracılığı ile ön hipofize giderek ganodotropik hormon salgısını *azaltır.*

Böylece, pineal bez salgısının varlığında, gonadotropik hormon salgısı bazı hayvanlarda baskılanır, gonadlar inhibe olur ve hatta küçülür. Bu durum büyük bir olasılıkla, kış aylarında, ışıkta kalma süresi azaldığında ortaya çıkar. Yaklaşık 4 ay kadar işlevsiz kaldıktan sonra, gonadotropik hormonlar, pineal bezin inhibitör etkisinden kurtulur ve gonadlar bir kez daha işlevsel olarak aktif duruma geçer, ilkbahar aktivitesi için hazırlanırlar.

Acaba, pineal bez, insanda üreme işlevini aynı şekilde kontrol eder mi? Bunun yanıtını vermekten henüz çok uzaktayız. Bununla birlikte, pineal bez bölgesinin tümörleri bilinmektedir. Bunlardan bazıları, pineal bez hormonlarının aşırı miktarda salgılanmasına neden olurlar. Bazıları ise, bezleri çevreleyen dokularda gelişip pineal beze bası yaparak onu haraplar. Bu iki tip tümör de aynı sıklıkta ağır hipogonadal ya da hipergonadal işlev bozukluklarına yol açar. Bu da, pineal bezin insanda da belki seksüel ve üreme işlevinin kontrolünde, en azından bazı etkilerinin bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

Anderson RA, Baird DT: Male contraception. Endocr Rev 23:735, 2002.

Barry MJ, Roehrborn CG: Benign prostatic hyperplasia. BMJ 323:1042, 2001.

Brennan J, Capel B: One tissue,two fates:molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. Nat Rev Genet 5:509, 2004.

Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A: Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. J Neuroendocrinol 15:432, 2003.

Cheng CY, Mruk DD: Cell junction dynamics in the testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. Physiol Rev 82:825, 2002.

Cooke HJ, Saunders PT: Mouse models of male infertility. Nat Rev Genet 3:790, 2002.

de Kretser DM: Is spermatogenic damage associated with Leydig cell dysfunction? J Clin Endocrinol Metab 89:3158, 2004.

DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. Lancet 361:955, 2003.

Foresta C, Moro E, Ferlin A:Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev 22:226, 2001.

Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. Endocr Rev 23:175, 2002.

Jobling MA, Tyler-Smith C: The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. Nat Rev Genet 4:598, 2003.

Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS: Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation,and treatment. Endocr Rev 22:342, 2001.

Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K: The human Y chromosome, in the light of evolution. Nat Rev Genet 2:207, 2001.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E: Klinefelter's syndrome. Lancet 364:273,2 004.

Liu PY, Death AK, Handelsman DJ: Androgens and cardiovascular disease. Endocr Rev 24:313, 2003.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer. N Engl J Med 349:366, 2003.

Nelson PS, Montgomery B: Unconventional therapy for prostate cancer: good, bad or questionable? Nat Rev Cancer 3:845, 2003.

O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER: Estrogen and spermatogenesis. Endocr Rev 22:289, 2001.

Plant TM, Marshall GR:The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. Endocr Rev 22:764. 2001.

Reckelhoff JF: Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 37:1199, 2001.

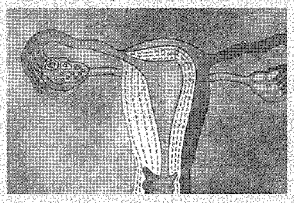
Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med 350:482, 2004.

Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 23:279, 2002.

Shabsigh R, Anastasiadis AG: Erectile dysfunction. Annu Rev Med 54:153, 2003.

Simonneaux V, Ribelayga C: Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. Pharmacol Rev 55:325, 2003.

Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları



Kadında üreme işlevleri iki büyük evreye ayrılabilir. Bunlardan ilki, kadın vücudunun döllenme ve gebeliğe hazırlanması ve ikinci ise, bizzat gebelik dönemidir. Bu bölüm, kadın vücudunun gebelik için hazırlanması ile ilgili olup, gebelik fizyolojisi Bölüm 82'de ele alınacaktır.

Kadın Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 81-1 ve 81-2'de kadın üreme organları gösterilmektedir. Bunların en önemlileri *yumartalıklar, fallop tüpleri, uterus* ve *vajina*'dır. Üreme olayı, yumurtanın yumurtalıklarda gelişmesiyle başlar. Folikülde gelişen bu yumurta, aylık döngülerin ortasında, yumurtalık folikülünden karın boşluğuna atılır. Ovum, daha sonra fallop tüplerinin biri aracılığı ile uterusa geçer. Eğer bu yumurta bir spermle döllenecek olursa, uterusa implante olur ve orada fetus, plasenta ve fetal zarlar gelişir.

Fetal yaşam süresince yumurtalığın dış yüzü, embriyolojik olarak doğrudan *germinal plak epitelinden* kaynaklanan, germinal epitel hücreleriyle kuşatılır. Dişi fetus geliştikçe, germinal epitelden *primordiyal ovumlar* oluşur ve ovaryum korteksindeki yapılar içine doğru göçerler. Her bir ovum, ovaryum *stromasında*, iğ hücrelerinin etrafında toplanarak bir tabaka (ovaryum destek dokusu) oluştururlar ve onlara epiteloid karakter kazandırırlar. Bu hücrelere *granüloza hücreleri* adı verilir. Granüloza hücrelerinin oluşturduğu tek katlı bir tabaka ile çevrili ovuma *primordiyal folikül* denir. Bu aşamada ovum henüz olgunlaşmamıştır. Olgunlaşmak için iki hücre bölünmesine daha gereksinimi vardır. Bu aşamadaki yumurtaya *primer oosit* adı verilir.

Erişkin kadının tüm üretkenlik döneminde, yaklaşık 13 ile 46 yaşları arasında, her ay yumurtayı oluşturmak üzere 400-500 adet primordiyal folikül gelişir. Geri kalan foliküller dejenere (*atretik*) olur. Üreme yeteneği sona erdiğinde (*menopozda*), overlerde ancak birkaç primordiyal folikül vardır ve bunlar da çok kısa süre içinde dejenere olurlar.

Kadında Hormonal Sistem

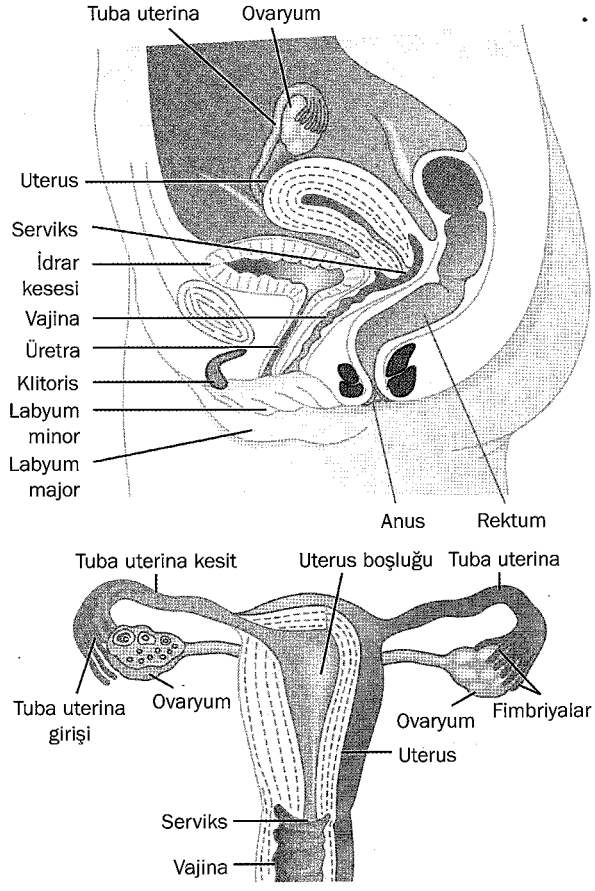
Kadın hormonal sistemi, erkekte olduğu gibi, bir diğerini yöneten üç ayrı hormondan oluşur. Bunlar:

1. Bir hipotalamus kaynaklı-serbestleştirici hormon, *gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH)*
2. Ön hipofiz hormonlarından *folikül-uyarıcı hormon (FSH)* ve *luteinizan hormon (LH)*. Bu hormonların her ikisi de hipotalamusta sentezlenen GnRH hormonuna yanıt olarak salgılanırlar.
3. Yumurtalık hormonları, *östrojen* ve *progesteron*. Bu hormonlar ön hipofiz bezinden salgılanan iki hormona yanıt olarak, yumurtalıklar tarafından salgılanırlar.

Kadında aylık cinsel döngü sürecinde, bu hormonların salgı miktarları değişkenlik gösterir. Döngünün farklı bölümlerinde son derece farklı hızlarda salgılanırlar. Şekil 81-3'de hipofiz ön lobundan salgılanan FSH ve LH (alttaki iki eğri)

ile yumurtalık hormonları östradiyol (östrojen) ve progesteron (üstteki iki eğri) konsantrasyonlarındaki değişimler gösterilmektedir.

Hipotalamustan GnRH salgısı artma ve azalma şeklinde büyük değişkenlikler gösterirken, bu artma ve azalmalar aylık döngü sürecinde daha azdır. Hormonlar erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da ortalama her 90 dakikada bir salgılanırlar.



ŞEKİL 81-1

Kadın üreme organları.

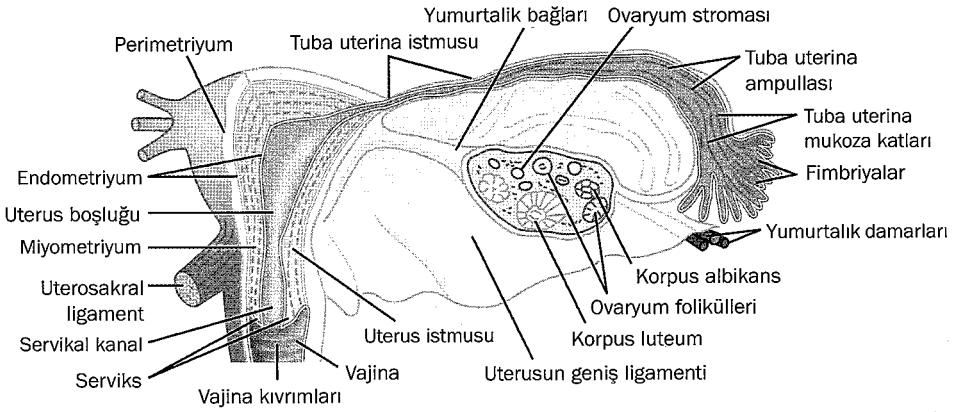
Aylık Yumurtalık Döngüsü; Gonadotropik Hormonların İşlevleri

Kadının normal üretkenlik yıllarında, cinsel hormonların salgı hızındaki aylık ritmik değişimlere uygun olarak, yumurtalıklar ve cinsel organlarda da değişimler görülür. Bu ritmik kalıba *kadında cinsel döngü* (veya pek doğru olmasa da *menstrüel döngü*) adı verilir. Döngü süresi yaklaşık 28 gündür. Bazı kadınlarda bu süre bazen 20 gün gibi kısa veya 45 gün gibi uzun dönemler içinde değişebilir. Ancak, doğurganlıkta azalma sıklıkla döngü sürelerinin anormal olmasıyla ilişkili olarak bulunur.

Kadın cinsel döngüsünde iki önemli sonuç ortaya çıkar. İlk olarak, normalde her ay yumurtalıklardan yalnız *tek bir* olgun yumurta serbestlenir ve her defasında tek bir fetus büyümeye başlar. İkinci olarak, uterus endometriyumunu, ayın belirli günlerinde, döllenmiş yumurtanın yerleşmesi için hazırlar.

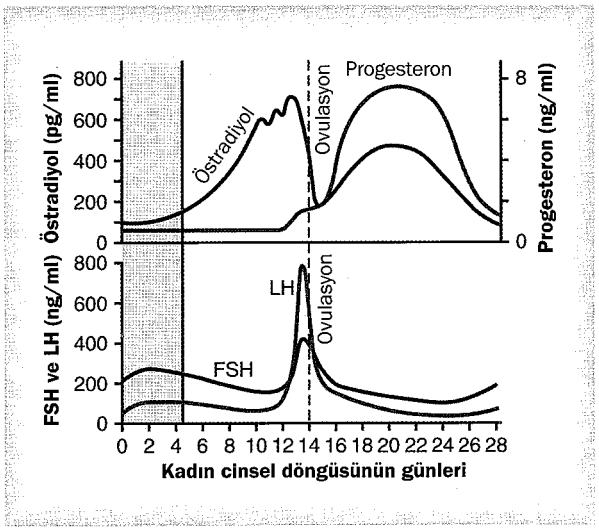
Gonadotropik Hormonlar ve Overler Üzerindeki Etkileri

Cinsel döngü sürecinde ovaryumdaki değişiklikler tamamen, ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonlar, *FSH* ve *LH*'a bağlıdır. Gonadotropik hormonlarla uyarılmayan yumurtalıklar inaktif durumdadır. Bunu, gonadotropik hormonların hemen hiç salgılanmadığı çocukluk döneminde görebiliriz. 9-12 yaşlarında hipofiz giderek daha çok FSH ve LH salgılamaya başlar, 11-15 yaşlar arasında aylık cinsel döngünün başlamasıyla en yüksek düzeye ulaşır. Bu değişim dönemine *püberte* (ergenlik) ve ilk aybaşı döngüsüne *menarş* adı verilir. FSH ve LH molekül ağırlıkları yaklaşık 30.000 olan küçük glikoprotein yapısında hormonlardır.



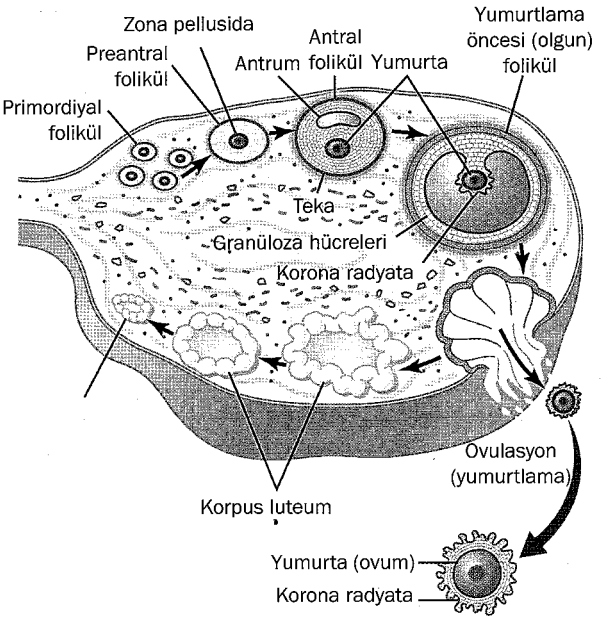
ŞEKİL 81-2

Uterus, yumurtalık ve tuba uterina'nın iç yapıları (Guyton'dan: Physiology of Human Body. 6 th ed. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1984).



ŞEKİL 81-3

Normal kadın cinsel döngüsü sırasında gonadotropin ve ovaryum hormonlarının plazma konsantrasyonlarının yaklaşık değerleri.



ŞEKİL 81-4

Ovaryumda foliküler büyümenin aşamaları ve aynı anda korpus luteumun oluşumu görülmektedir.

Kadında aylık cinsel döngü sürecinde, FSH ve LH Şekil 81-3'de gösterildiği gibi, artar ve azalır. Bu dönemsel değişme, sonraki bölümde açıklanacağı gibi, döngüsel over değişimlerine neden olur.

FSH ve LH overlerdeki hedef hücrelerini, hücre zarlarında bulunan son derece özgül reseptörlere bağlanarak uyarırlar. Aktive olan reseptörler, bu hücrelerde hem salgı, hem de büyüme ve çoğalma hızını artırırlar. Bu uyarıcı etkilerin hemen hepsi hücre sitoplazmasındaki *ikinci haberci siklik AMP sisteminin aktivasyonu* sonucu, Bölüm 74'de açıklandığı gibi, cAMP *protein kinaz* oluşumuna ve cinsiyet hormonlarının sentezini uyaran çeşitli *anahtar enzimlerin fosforilasyonunun* sağlanmasına bağlıdır.

Ovaryum Foliküllerinin Büyümesi-Ovaryum Döngüsünün "Foliküler" Aşaması

Şekil 81-4'de yumurtalıklardaki foliküllerin büyüme aşamaları gösterilmektedir. Kız çocukları doğduklarında, ovaryumlarında bulunan her bir yumurta, tek tabaka halinde granüloza hücreleriyle kuşatılmış *primordiyal foliküller* şeklinde bulunur. Çocukluk çağı boyunca, granüloza hücreleri ovumun beslenmesini üstlenir. Aynı zamanda, oositlerin olgunlaşmasını baskılayan bir faktör, *oosit-matürasyonunu inhibe edici faktör'ü* salgılayarak ovumun mayozun profaz aşamasında, primordiyal halde kalmasında yardımcı olurlar. Püberte sonrasında, ön hipofiz bezinin büyük miktarda FSH ve LH salgılamasıyla, her iki over foliküllerle birlikte büyümeye başlar.

Folikül gelişiminde ilk aşama, ovumun genişlemesiyle çapının 2-3 kat artmasıdır. Daha sonra, foliküle yeni granüloza hücre tabakalarının eklenmesi ve yapının *primer folikül* özelliği kazanması ile büyüme olayı sürer.

Antral ve Veziküler Foliküllerin Gelişmesi. Aylık dişi cinsel döngüsünün herbirinin ilk birkaç günü içinde FSH ve LH konsantrasyonları, hafif ya da orta derecede artış gösterir. Bu dönem içinde FSH'nın artışı LH'a göre biraz daha fazladır. Bu hormonlar, özellikle FSH her ay 6 ila 12 primer folikülün büyümesini hızlandırır. Hormonun ilk etkisi granüloza hücrelerinin bölünmesini hızlandırmak ve pekçok granüloza hücre tabakasının oluşumunu sağlamaktır. Buna ek olarak, ovaryum interstisyel hücrelerinden kaynaklanan iğ hücreleri, granüloza hücrelerinin çevresinde tabakalar halinde toplanırlar ve *teka* adı verilen ikinci bir hücre kütlesi oluştururlar. Bu yapı iki alt tabakaya ayrılır; *teka interna*'da hücreler granüloza hücrelerine benzer şekilde epiteloid özelliktedirler ve steroid hormonları (östrojen ve progesteron) salgılama yeteneğine sahiptirler. Dış tabaka, *teka eksterna* ileri derecede damarlanmış, bağ dokusundan oluşan bir kapsül şeklindedir. Gelişmekte olan folikülün kapsülünü oluşturur.

Büyümenin erken çoğalma fazından sonra, granüloza hücre kütlesi, birkaç gün süreyle yüksek konsantrasyonda östrojen içeren bir *folikül sıvısı* salgılar. Kadın cinsiyet hormonlarının en önemlisi olan bu yapılar ileriki bölümlerde tartışılacaktır. Sıvının birikimi Şekil

81-4'de görüldüğü gibi, granüloza hücre kütlesi içinde antrum'un belirmesine yol açar.

Primer folikülün antral folikül haline dönüşümü sırasında, erken fazda yalnız FSH uyarısı önemlidir. Daha sonra büyüme olayı çok hızlanır, antral folikülün oluşumu, *veziküler folikül* adı verilen çok daha büyük foliküllerin oluşumuna neden olur. Hızlı büyümeye yol açan etkenler şunlardır: (1) Folikül içine serbestlenen östrojen, granüloza hücrelerinde FSH reseptör sayısının artmasına neden olur. Bu olay pozitif bir geribildirim etkisi yaratır, çünkü granüloza hücrelerinin ön hipofiz bezinden salgılanan FSH'a karşı, şimdiye kadar hiç olmadığı derecede duyarlık kazandırır (2) Hipofiz FSH ve östrojenler birlikte, granüloza hücrelerinin yüzeyinde, aynı zamanda LH reseptörlerinin yapımını hızlandırır. Böylece bu hücrelerde FSH uyarısına ek olarak, LH uyarısı da sağlanmış olur ve folikül sekresyonunun daha da hızlanmasına yol açılır. (3) Folikülde östrojen salgısının artması, ön hipofizden salgılanan LH'nın yükselmesi ile birlikte foliküler teka hücrelerinin proliferasyonuna neden olacak ve aynı zamanda salgılarının artmasına yol açacaktır.

Bu nedenle, antral folikül büyümeye başladığında, ileri aşamalarda büyüme çok daha büyük bir hızla gerçekleşir. Ovum da çap olarak üç dört kat büyür. Böylece, başlangıca göre toplam çapta 10 kata varan ya da kütlede 1000 kata kadar ulaşan bir artma görülür. Folikül genişlerken, yumurta folikülde granüloza hücre kitlesinin bir kutbunda kalır.

Her Ay Tek Bir Folikülün Olgunlaşması, Geri Kalanların Atrezisi. Bir hafta ya da daha uzun süreli büyüme olayından sonra, ovulasyon öncesinde, foliküllerden bir tanesi daha fazla büyümeye başlar geriye kalan 5-11 gelişmiş folikül küçülür. Bu olaya *atrezi* (gerileme) adı verilir ve bu foliküllerin *atretik* olduğu söylenir.

Gerilemenin nedeni henüz tam olarak bilinmemekte, ancak aşağıdaki varsayımlar ileri sürülmektedir: Diğerlerine göre daha fazla gelişim gösteren folikül fazla miktarda östrojen salgılar ve bu östrojen tek folikül üzerine pozitif geribildirim etkisi yaratır. Bunun nedenleri: Hızla büyüyen folikülden salgılanan östrojen, hipotalamusa etki ederek ön hipofiz bezinden daha fazla FSH salgılanmasını baskılar. Bu yolla daha az olgun olan foliküllerin büyümesi engellenmiş olur. Böylece, en büyük folikül intrensek pozitif geribildirim etkileriyle büyümeye devam ederken, diğer foliküllerde büyüme durur; hatta bu foliküller geriler.

Atrezi olayının, yalnız bir folikülün ovulasyona yararlı olacak şekilde büyümesini sağlama yönünden önemli olacağı açıktır. Ovulasyon anında bu folikülün çapı 1-1,5 santimetreye ulaşır ve *olgun folikül* adını alır.

Ovulasyon (Yumurtlama)

Cinsel döngüsü normalde 28 gün olan bir kadında ovulasyon, adet kanamasının başlangıcından 14 gün sonra gerçekleşir. Ovulasyondan kısa bir süre önce, folikülün dış duvarı dışa doğru kabarır, kapsülün merkezinde *stigma* adı verilen küçük bir alan meme başı gibi hafif bir çıkıntı yapar. Yarım saat kadar sonra, folikül sıvısı stigmadan dışa sızmaya başlar. İki dakika kadar sonra folikül, sıvı kaybı nedeniyle küçülürken stigmada büyük bir yırtık oluşur ve folikülün merkez bölgesinde bulunan daha yoğun bir sıvı karın boşluğuna dökülür. Bu viskoz sıvı, *korona radyata* adı verilen, binlerce küçük granüloza hücreleriyle kuşatılmış ovumu taşır.

Ovulasyonda LH'nın Önemi. LH folikül büyümesinin son aşamasında ve ovulasyon anında gerekli bir hormondur. Bu hormon olmadığında, çok büyük miktarlarda FSH olsa bile, folikül ovulasyon evresine kadar gelişemeyecektir.

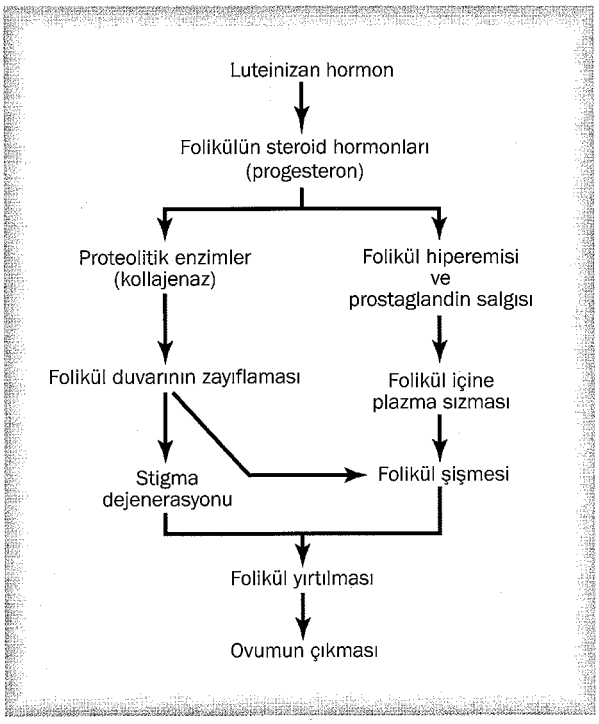
Ovulasyondan yaklaşık 2 gün önce, henüz tam bilinmeyen nedenlerle, ön hipofizin LH salgı hızı belirgin şekilde yükselir. Bu artış ovulasyondan yaklaşık 16 saat önce, 6 ila 10 katlık bir artış şeklindedir. FSH da aynı süreç içinde 2-3 kat kadar artar. Böylece, iki hormon aynı anda, birlikte etki ederek ovulasyon öncesi son birkaç gün içinde, folikülün hızla şişmesini sağlar. LH ayrıca, granüloza ve teka hücreleri üzerinde de özgül etkilere sahiptir. Bu hücreler, progesteron salgılayan hücrelere dönüştürür. Bu nedenle, ovulasyondan yaklaşık bir gün önce östrojen salgısı azalırken progesteron salgılanması artar.

Bu ortamda (1) folikül hızlı büyür, (2) uzun süre aşırı miktarda östrojen salgılandıktan sonra, östrojen salgısı azalır ve (3) progesteron salgısının başlamasıyla ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyon öncesi evrede LH düzeyi birden yükselmeseydi, ovulasyon gerçekleşemezdi.

Ovulasyonun Başlaması. Şekil 81-5'de ovulasyonun başlamasını gösteren bir şema yer almaktadır. Olayı başlatan neden, ön hipofiz bezinden aşırı miktarda LH'nın salgılanmasıdır. LH öncelikle, başlangıçta progesteronun daha fazla olduğu foliküldeki steroid hormonların hızla salgılanmasına yol açar. Birkaç saat içinde ovulasyon için gerekli iki önemli olay gelişir: (1) Teka eksterna (folikülün kapsülü) lizozomlardan proteolitik enzimleri salgılamaya başlar. Bu enzimler kapsül duvarının çözülmesine ve duvarın zayıflamasına neden olur. Böylece tüm folikül daha fazla şişer ve stigma dejenere olur. (2) Aynı anda, folikül duvarında hızla yeni kan damarları oluşurken foliküler dokuda prostaglandinler (vazodilatasyon yaratan lokal hormonlar) salgılanır. Bu iki etki, folikülün şişmesine katkısı bulunan plazma transüdasyonuna yol açar. Nihayet folikülün şişmesi ve eşzamanlı olarak stigmanın dejenerasyonu folikülün yırtılmasına ve ovumun dışarı atılmasına neden olur.

Korpus Luteum-Yumurtalık Döngüsünün "Luteal" Evresi

Yumurtanın folikülden atılmasını izleyen ilk birkaç saat içinde, geride kalan granüloza ve teka interna hücreleri hızla *lutein hücrelerine* dönüşür. Hücrelerin çapları iki katı ya da daha fazla miktarlarda genişler, içlerine dolan lipit çökelmeleri nedeniyle sarımsı bir renk kazanırlar. Bu sürece *luteinizasyon*, toplam hücre kütlesine



ŞEKİL 81-5

Yumurtlama için önerilen mekanizma.

de *korpus luteum* adı verilir. Bu yapı Şekil 81-4'de en altta görülmektedir. İyi gelişmiş bir damarlanma aynı zamanda *korpus luteumun* da gelişmesini sağlar.

Korpus luteumda granüloza hücreleri çok yoğun düz endoplazmik retikuluma sahiptir. Bu yapılar büyük miktarlarda kadın cinsel hormonlarını, başta progesteron olmak üzere *progesteron* ve *östrojen*'i oluştururlar. Teka hücreleri, kadın cinsel hormonlarından çok, *androstenedion* ve *testosteron* gibi androjenleri sentez ederler. Ancak, bunların çoğunluğu granüloza hücrelerinde kadın hormonlarına dönüştürülür.

Normal bir kadında korpus luteum, ovulasyondan yedi-sekiz gün sonra gelişerek çapı 1,5 cm'ye ulaşır. Folikül daha sonra giderek küçülür, salgı işlevi azalır, sarımsı rengini ve lipit özelliğini yitirir. Ovulasyondan yaklaşık 12 gün sonra *korpus albikans*'a dönüşür ve birkaç hafta içinde de yerini bağ dokusuna bırakır.

LH'nın Luteinleştirici İşlevi. Granüloza ve teka interna hücrelerinin lutein hücrelerine dönüşümü, başlıca ön hipofizden salgılanan LH'a bağımlıdır. Gerçekte LH'a "sarı renk verme" özelliği nedeniyle "luteinleştirici" adı verilmiştir. Luteinizasyon aynı zamanda ovumun folikülden atılmasına bağlıdır. Ovulasyonun sonuna kadar lüteinizasyonu denetleyen bir başka faktör, folikül sıvısında bulunan henüz tanımlanmamış *luteinizasyonu inhibe edici faktör* adı verilen bölgesel bir hormondur.

Korpus Luteumdan Salgılama: LH'nın Diğer İşlevi. Korpus luteum, büyük miktarlarda *progesteron* ve *östrojen* salgılayan, salgı kapasitesi çok yüksek olan bir yapıdır. LH (özellikle ovulasyon döneminde salgılanan) öncelikle granüloza ve teka hücrelerinde luteinizasyona neden olur. Yeni oluşan lutein hücrelerinin şu sıraya göre programlandığı sanılmaktadır: (1) proliferasyon, (2) genişleme, (3) salgılama ve bunu izleyen (4) dejenerasyon. Bu olay yaklaşık 12 günde sonlanır. Bölüm 82'de gebelikle ilgili olarak göreceğimiz gibi, LH ile hemen hemen aynı özelliklere sahip bir başka hormon, *koryonik gonadotropin*'dir. Plasentadan salgılanan bu hormon korpus luteuma etki ederek yaşamını uzatır ve genellikle gebeliğin ilk 2-4 aylık süresinde devamını sağlar.

Korpus Luteumun Gerilemesi ve Yeni Bir Yumurtalık Döngüsünün Başlaması. Yumurtalık döngüsünün luteal fazında, korpus luteumdan salgılanan özellikle östrojen ve daha küçük ölçüde progesteron ön hipofiz bezi üzerinde kuvvetli geribildirim etkisi yaratarak, FSH ve LH'nın düşük dozda salgılanmasına neden olur.

Ayrıca, luteal hücreler küçük miktarlarda da olsa *inhibin* hormonu salgılarlar. Bu hormon erkekte Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibinle aynı etkiye sahiptir. İnhibin ön hipofiz bezinden özellikle FSH salgısını baskılar. FSH ve LH'nın kanda düşük konsantrasyonlara inmesi ve bu hormonların kaybolması halinde korpus luteum tamamen dejenere olur. Bu olaya korpus luteum'un *involusyonu* adı verilir.

İnvolusyon olayı, korpus luteumun yaşamında tam 12. günde yani normal kadın cinsel döngüsünün yaklaşık 26. gününde, adet kanamasının başlamasından 2 gün önce gelişir. Korpus luteumdan östrojen, progesteron ve inhibin hormonları salgılanmadığı anda ön hipofiz bezi üzerindeki baskılayıcı geribildirim etkisi ortadan kalkar ve bez giderek artan miktarda FSH ve birkaç gün sonra da daha yavaş artışlarla LH salgılamaya başlar. FSH ve LH yeni bir ovaryum siklusunu başlatmak üzere yeni foliküllerin büyümesini başlatırlar. Bu dönemde, östrojen ve progesteron yokluğu daha sonra açıklanacağı gibi uterusta menstrüasyona yol açar.

Özet

Yaklaşık her 28 günde bir, ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonlar, overlerde yaklaşık 8-12 adet yeni folikülün gelişimini başlatır. Sonuçta, bu foliküllerden bir tanesi "olgunlaşır" ve döngünün 14. gününde ovulasyon gerçekleşir. Folikülün gelişimi süresince, salgılanan en önemli hormon östrojendir.

Ovulasyondan sonra, folikülün salgı yapan hücreleri korpus luteum haline dönüşür. Bu hücreler, büyük miktarlarda kadın hormonları, progesteron ve östrojen salgılarlar. İki hafta sonra korpus luteum dejenere olur. Ovaryumda östrojen ve progesteronun çok azalmasıyla birlikte menstrüasyon başlar. Bunu, yeni bir yumurtalık döngüsü izler.

Yumurtalık Hormonlarının İşlevleri-Östradiyol ve Prosgesteron

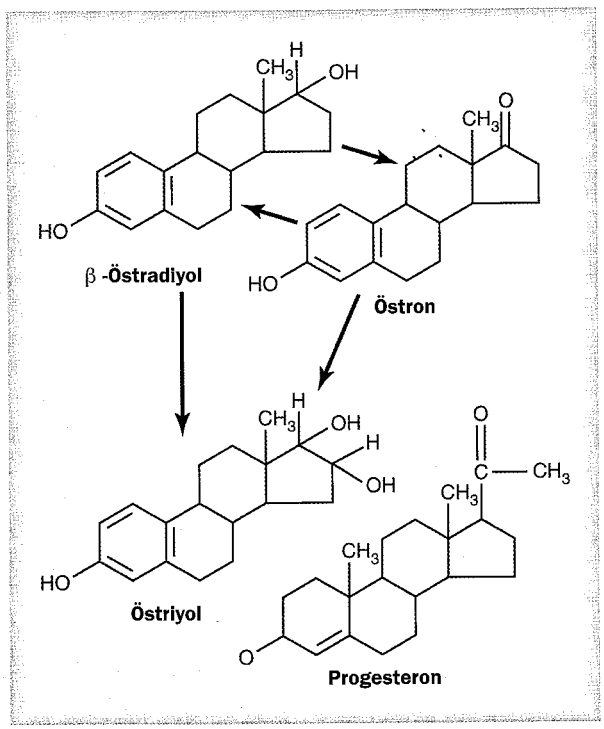
Ovaryum salgılanan iki seks hormonu, *östrojenler* ve *progestinler* 'dir. Östrojenlerin en önemlisi *östradiyol* ve progestinlerin en önemlisi de *progesteron*'dur. Östrojenler başlıca, vücutta sekonder kadın seks karakterlerini veren özgül hücrelerin çoğalma ve büyümesini sağlarlar. Diğer taraftan, progestinler daha çok uterusu gebeliğe, meme bezlerini de emzirmeye hazırlarlar.

Seks Hormonlarının Kimyası

Östrojenler. *Gebe olmayan* normal bir kadında, östrojenler büyük miktarlarda overlerden, az miktarlarda da adrenal korteksten salgılanırlar. *Gebelikte* ise Bölüm 82'de görüleceği gibi, çok büyük miktarlarda plasentadan salgılanırlar.

Kadının plazmasında önemli miktarlarda, üç tip östrojen daha yer alır, Bunlar, β-*östradiyol*, *östron* ve *östriyol*'dur. Bu hormonların formülleri Şekil 81-6'da görülmektedir. Overlerden serbestlenen en önemli östrojen β-östradiyol'dür. Bu organların östron salgısı az miktardadır. Östron çoğunlukla, adrenal korteks ve ovaryum teka hücrelerinden salgılanan androjenlerin periferik dokulardaki dönüşümlerinden kaynaklanır. Östriyol zayıf bir östrojendir ve özellikle karaciğerde, östradiyol ve östronun oksidasyon ürünü olarak ortaya çıkar.

β-östradiyolün östrojenik kuvveti östrona göre 12 kat, östriyole göre 80 kat daha fazladır. Bu göreceli üstünlük, β-östradiyolün östrojenik etkisinin diğer iki hormonun birlikte etkisine oranla kat kat yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, β-östrodiyolün en önemli östrojen olduğu, buna karşın östronun östrojenik etkisinin de önemli olduğu söylenebilir.



ŞEKİL 81-6

Başlıca kadın cinsel hormonlarının kimyasal formülleri.

Progestinler. Progestinler içinde en önemli olanı progesterondur. Ancak, küçük miktarlarda bulunan bir başka progestin, 17-α-hidroksiprogesterondur. Bu hormon progesteronla birlikte salgılanır ve aslında onunla aynı etkiye sahiptir. Bu nedenle pratik olarak, progesteron tek önemli progestin olarak kabul edilmektedir.

Normal gebe olmayan bir kadında, progesteron yumurtalık döngüsünün yalnız ikinci yarısında, korpus luteumdan salgılanır.

Bölüm 82'de görüleceği gibi, gebelik sırasında, özellikle gebeliğin 4. ayından sonra plasentadan büyük miktarlarda progesteron serbestlenir.

Östrojen ve Progestinlerin Sentezi. Şekil 81-6'da kimyasal formülü gösterilen östrojen ve progesteronların tümü steroid yapıdadır. Bu hormonlar başlıca, overlerde kandan alınan kolesterolden, az miktarda da asetil koenzim-A'dan sentez edilirler. Uygun steroid çekirdeğinin oluşumunda birçok molekülün birleşmesi gerekir.

Sentez sırasında ilk oluşan hormon progesteron ve erkek seks hormonu olan testosterondur. Bu hormonlardan testosteronun tümü ve progesteronun büyük bir kısmı granüloza hücrelerinde östrojenlere dönüşür. Döngünün luteal fazında ise hormonların çoğunluğu progesterona dönüşür. Böyle olmasına karşın kadında overlerden plazmaya serbestlenen testosteron miktarı, erkekte testislerden plazmaya salgılanan miktarın 1/15'ine ulaşmaktadır.

Östrojen ve Progesteronun Kanda Taşınmaları. Östrojen ve progesteron hormonları kanda başlıca plazma albumini ve özel östrojen ve progesteron bağlayıcı globulinlerle taşınırlar. Hormonlarla, plazma proteinleri arasındaki bağlanma son derece zayıftır. Bu nedenle 30 dakika ya da daha fazla bir süreç içinde dokulara hızla serbestlenirler.

Östrojenlerin Akıbeti; Östrojen Yıkımında Karaciğerin Rolü. Karaciğer östrojenleri, glukuronidler ve sülfatlar halinde bağlar. Bağlı ürünlerin beşte biri safra ile, geri kala-

nın çoğu idrarla atılır. Bunun yanında, karaciğer güçlü etkili östrojenler, östradiyol ve östronu tümüyle etkisiz östrojen olan östriyole dönüştürür. Bu nedenle, karaciğer işlevlerinin zayıflaması halinde vücutta östrojen aktivitesi artarak bazan *hiperöstrinizme* yol açar.

Progesteronun Akibeti. Progesteron hormonu, salgılandıktan birkaç dakika sonra tümüyle, progesteron etkisi olmayan diğer steroidlere yıkılır. Hormonun değişimi, özellikle östrojenler için geçerlidir. Karaciğerin bu metabolik yıkımda özel bir önemi vardır.

Progesteronun en önemli son yıkım ürünü *pregnanediyol*'dür. Orijinal progesteronun yaklaşık %10'u idrarla, bu şekilde atılır. Bu nedenle, vücutta progesteronun oluşum hızı, vücuttan atılım hızına göre tayin edilebilir.

Östrojenlerin İşlevleri- Birincil ve İkincil Kadın Seks Özellikleri Üzerine Etkileri

Östrojenlerin başta gelen fonksiyonları, cinsel organlarda ve üremeyle ilgili diğer dokularda hücresel çoğalmayı ve büyümeyi sağlamaktır.

Uterus ve Dış Kadın Cinsiyet Organlarına Etkisi. Östrojenler çocukluk döneminde çok az miktarlarda salgılanırlar; ergenlikte ise salgılanan miktar hipofiz gonadotropik hormonların etkisi altında 20 kat ya da daha yüksek oranda artış gösterir. Bu sırada, kadının cinsel organları da çocukluk görüntüsünden erişkininkine dönüşür. Overler, fallop tüpleri, uterus ve vajinanın boyutları birkaç kat artar. Mons pübis ve labya majorda yağ birikmesi ve labya minör'ün genişlemesiyle, dış genital organlar büyür.

Buna ek olarak, östrojenler vajina epitelini kübik şekilden, çok katlı epitel şekline dönüştürerek, püberte öncesine göre travma ve enfeksiyonlara karşı daha dirençli hale getirir. Çocuklarda gonoreik vajinit gibi enfeksiyonlar basitçe, östrojen verilerek vajinal epitel direncinin artırılması yoluyla tedavi edilebilir.

Pübertenin ilk birkaç yılı içinde, uterusun boyutları iki veya üç kat artma gösterir. Boyut artışından daha da önemlisi, östrojenlerin etkisi altında endometriyumda meydana gelen değişimlerdir. Östrojenler endometriyal stromada belirgin çoğalmaya ve yerleşen yumurtanın beslenmesine yardımcı olacak olan endometriyal bezlerde büyük gelişmelere yol açarlar. Bu etkiler, endometriyal döngüyle ilgili ileriki bölümde tartışılacaktır.

Östrojenlerin Fallop Tüplerine Etkileri. Östrojenler, fallop tüplerindeki mukoza tabakalarına da uterus endometriyumuna benzer etkiler yaparlar. Bez dokularının çoğalmasında ve daha da önemlisi, fallop tüplerinde uzanan silyar epitel hücrelerinin sayısında artış sağlarlar. Silyaların, genellikle uterusa doğru çarpma hareketlerini artırarak, döllenmiş yumurtanın uterusa doğru hareketini kolaylaştırırlar.

Östrojenlerin Meme Bezlerine Etkileri. Kadın ve erkekte primordiyal memeler tamamen birbirine benzerler. Uygun hormonların etkisi altında, erkek memesi yaşamın en az ilk iki on yıllık döneminde, kadın memesi gibi gelişerek süt verebilecek hale gelebilir.

Östrojenler memede (1) stromal dokuyu geliştirir, (2) kanal sistemlerinin gelişmesini ve (3) memede yağ birikmesini sağlarlar. Meme bezlerinde lobül ve alveollerinin gelişimi tek başına östrojen etkisi altında yetersizdir. Bu yapıların gelişimini tamamlaması ve işlevsel özelliklerini kazanabilmesi için progesteron ve prolaktinin desteği gereklidir.

Özetle, östrojen meme dokusunda büyümeyi ve süt oluşumunu sağlayan yapıların gelişimini başlatır. Erişkin kadın memesinin büyümesinden ve dış görünümünden sorumludur. Ancak, bezlerin süt veren organlara dönüşümünü tam olarak sağlayamaz.

Östrojenlerin İskelet Üzerine Etkisi. Östrojenler osteoblastik aktivitenin artmasına neden olurlar. Bu nedenle, pübertede kadınların üreme çağına girmesiyle birlikte birkaç yıl boyunca boyca uzama çok hızlıdır. Östrojenlerin iskelet büyümesi üzerinde bir başka etkisi, uzun kemiklerin gövdesi ile epifizlerin erken birleşmesine yol açmasıdır. Bu etki, erkekte testosteronun etkisine benzer; ancak kadında çok daha kuvvetlidir. Sonuç olarak, kadında büyüme olayı genellikle, erkeğin büyümesinden yıllar önce kesilir. Östrojenden yoksun, önükoid kadınlarda epifizler erken kapanmadığından, boyları normal erişkin kadına göre çok daha uzun olur.

İleri Yaşlarda Östrojen Eksikliğine Bağlı Kemik Erimesi. Menopoz sonrasında, yumurtalıklardan hemen hemen hiç östrojen salgılanmaz. Östrojen eksikliğine bağlı olarak: (1) kemiklerde osteoklastik aktivite artar, (2) kemik matriksi azalır ve (3) kemikte kalsiyum ve fosfor birikimi azalır. Bazı kadınlarda bu etki, son derece ciddi boyutlardadır ve Bölüm 79'da açıklandığı gibi *osteoporozla* sonuçlanır. Bu olay, kemikleri çok zayıflatarak kırıklara, özellikle omurga kırıklarına yol açar. Bu nedenle, post-menopozal dönemde, kadınların çoğunluğu östrojenle desteklenerek tedavi edilmektedir.

Östrojenlerin Protein Birikimi Üzerine Etkileri. Östrojenler toplam vücut proteinini hafifçe artırırlar. Östrojen uygulanması sonrasında, azot dengesinin pozitif tarafa kayması da bunun kanıtıdır. Östrojenin seksüel organlar, kemikler ve vücudun daha birçok dokusunda büyümeyi

hızlandırıcı etkisi de bunu göstermektedir. Testosteronun protein depolanmasına etkisi, çok daha geneldir ve çoğu kez östrojenin neden olduğu etkiden çok daha güçlüdür.

Östrojenlerin Vücut Metabolizması ve Yağ Depolanması Üzerine Etkileri. Östrojenler metabolik hızı hafif de olsa artırırlar. Ancak bu artış, erkek seks hormonu testosteronun etkisine göre 1/3 oranındadır. Östrojenler ayrıca deri altı dokusunda yağ birikimini de artırır. Sonuçta kadının bedeninde vücut yağı yüzdesi, protein oranı daha yüksek olan erkek bedenine oranla önemli ölçüde daha yüksektir. Meme ve deri altı dokularında yağ birikiminin yanısıra, östrojenler kalçalara ve üst bacaklara da yağ toplanmasına, böylece tipik kadınsı görüntünün oluşmasına yol açar.

Östrojenlerin Kıl Dağılımı Üzerine Etkileri. Östrojenler kılların dağılımını büyük ölçüde etkilemezler. Ancak, püberte sonrasında pübis ve aksilla bölgesinde kıllar çoğalmaya başlar. Bu olayın başlıca sorumlusu, püberte sonrasında kadın adrenal bezinden fazla miktarda androjen salgılanmasıdır.

Östrojenlerin Deri Üzerine Etkileri. Östrojenler derinin yumuşak ve genellikle düzgün olmasını sağlarlar. Buna rağmen kadındaki cilt kalınlığı, bir çocuğa veya kastre bir erkeğe oranla fazladır. Ayrıca, östrojenler derinin normale göre, daha çok damarlanmasına neden olurlar. Bu durum, çoğu kez derinin daha sıcak olmasına yol açar ve derinin kesilmesi erkeğe göre daha çok kanamaya sebep olur.

Östrojenlerin Elektrolit Dengesi Üzerine Etkisi. Östrojen hormonların kimyasal yapılarının adrenokortikal hormonlara benzerliğine işaret edilmişti. Östrojenlerin, aldosteron ve diğer adrenokortikal hormonlar gibi, böbrek tübüllerinde sodyum ve suyun geriemilimine neden olduğu belirtilmektedir. Östrojenlerin bu etkisi hafiftir ve Bölüm 82'de tartışılacağı gibi, gebelik dışında nadiren önemli boyutlara ulaşır.

Progesteronun İşlevleri

Progesteronun Uterus Üzerine Etkisi. Progesteronun diğer etkileriyle ölçülemeyecek en önemli işlevi, kadın cinsel döngüsünün ikinci yarısında *uterus endometriyumunda sekresyonla ilgili değişimleri başlatarak*, uterusu döllenmiş yumurtanın implantasyonuna hazırlamaktır. Bu işlev ileride uterusun endometriyal döngüsü ile ilgili olarak ele alınacaktır.

Progesteron, endometriyum üzerindeki bu etkisine ek olarak, uterus kasılmalarının şiddetini ve sıklığını azaltıcı etkiye sahiptir. Bu şekilde implante ovumun atılması engellenir.

Progesteronun Fallop Tüpleri Üzerine Etkisi. Progesteron aynı zamanda, fallop tüplerini döşeyen mukozada, sekresyonla ilgili değişimleri başlatır. Salgı sıvısı, döllenmeden sonra bölünmeler geçirerek fallop tüpünde ilerleyen ovumun implantasyondan önce beslenmesi için gereklidir.

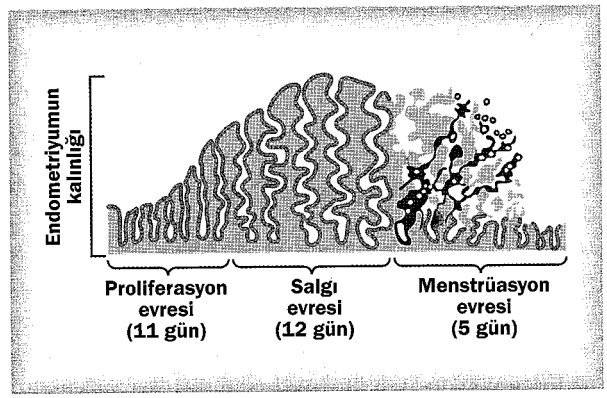
Progesteronun Meme Bezlerine Etkisi. Progesteron alveol hücrelerinin proliferasyonuyla memelerdeki lobül ve alveollerin gelişimini hızlandırır. Böylece memeler büyüyerek salgılayıcı bir hal kazanırlar. Ancak progesteron Bölüm 82'de tartışılacağı gibi, alveollerin süt salgısını sağlayamaz. Süt, memeler hazırlandıktan sonra, ileri dönemlerde ön hipofizden salgılanan *prolaktin* hormonunun uyarısıyla salgılanabilir.

Progesteron, aynı zaman memelerin şişmesine neden olur. Bu şişme kısmen lobül ve alveollerin sekretuvar gelişmesine, kısmen de derialtı dokusundaki sıvının artmasına bağlıdır.

Aylık Endometriyal Döngü ve Menstrüasyon

Overlerde östrojen ve progesteronun her ay döngüsel salgılanması ile ilgili olarak şu şekilde bir endometriyal döngü gelişir: (1) uterus endometriyumunun proliferasyonu; (2) uterus endometriyumunda sekretuvar değişimler, ve (3) endometriyumda *menstrüasyon* (aybaşı kanaması) adı verilen deskuamasyon (dökülme) oluşması. Şekil 81-7'de endometriyal döngünün çeşitli evreleri gösterilmektedir.

Endometriyal Döngünün Ovulasyon Öncesi Proliferatif (Östrojen) Evresi. Her ay döngünün başlangıcında, endometriyumun büyük bir kısmı menstrüasyon ile deskuamasyona uğrar. Menstrüasyondan sonra, geriye çok ince bir endometriyal stroma kalır ve geride kalan epitel hücreleri endometriyum bezlerinin ve kriptalarının derin tabakalarına yerleşen hücrelerdir. Aylık yumurtalık döngüsünün ilk döneminde *artan östrojenlerin etkisi*



ŞEKİL 81-7

Kadının aylık cinsel döngüsü sırasında endometriyumun büyüme ve menstrüasyon evreleri.

altında, stromal ve epitelyal hücreler hızla proliferasyona uğrarlar. Menstrüasyon başlangıcında, 4 ile 7 gün içinde endometriyal yüzey yeniden epitel hücreleriyle örtülür.

Daha sonra, ovulasyon öncesi bir buçuk haftalık süreç içinde, endometriyumun kalınlığı artar, stromal hücreler sayıca çoğalır, endometriyum bezleri giderek büyür ve yeni kan damarları oluşur. Yumurtlama anında, endometriyum yaklaşık 3-4 mm kalınlığındadır.

Bu sırada özellikle servikal bölgedeki endometriyum bezleri, ipliksi, ince bir mukus salgılarlar. Mukus iplikçileri servikal kanal boyunca spermleri uterusa doğru yöneltecek uygun kanalları oluştururlar.

Endometriyal Döngünün Ovulasyon Sonrası Salgı (Progestasyonal) Evresi. Aylık döngünün yumurtlama sonrası ikinci yarısında korpus luteumdan büyük miktarda östrojen ve progesteron salgılanır. Östrojenler bu evrede endometriyumu bir miktar daha hücresel çoğalmaya sokar ve progesteron da endometriyumda belirgin bir şişme ile sekretuvar gelişmelere neden olur. Bezlerde kıvrımlar artar, glandüler epitel hücrelerinde salgı maddeleri birikir. Stroma hücrelerinin sitoplazmaları artarken lipit ve glikojen depoları da çoğalır. Sekretuvar aktivite gelişimine bağlı olarak, endometriyumu besleyen kan miktarı artar, kan damarları oldukça kıvrımlı hale gelir. Salgı fazının doruk noktasında, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra endometriyumun kalınlığı 5-6 mm olur.

Bütün bu endometriyal değişimlerin ana nedeni, yüksek salgı yeteneği olan bir endometriyum hazırlamaktır. Büyük miktarda besin depolanır ve bu besin aylık döngünün son yarısında *döllenmiş* olmuş ovumun yerleşmesi için uygun koşulu sağlayabilir. Döllenmiş bir yumurtanın fallop tübünden uterus boşluğuna girmesinden (ovulasyondan 3-4 gün sonra) yumurtanın implantasyonuna kadar (ovulasyondan 7-9 gün sonra), "uterus sütü" adı verilen uterus salgı sıvıları, döllenmiş yumurtanın ilk bölünmeleri için gerekli besini oluşturur. Ovum endometriyuma implante olduktan sonra, implante ovumun (blastosit evresi) yüzeyindeki trofoblastik hücreler endometriyumu sindirip, sindirilen maddeleri emerek genç embriyoya daha fazla besin sağlarlar.

Menstrüasyon. Aylık döngünün sonlanmasından yaklaşık 2 gün önce, korpus luteum birdenbire küçülür ve ovaryum hormonları, östrojenler ve progesteron salgısı Şekil 81-3'de gösterildiği gibi hızla azalır. Daha sonra, bunu aybaşı kanaması izler.

Menstrüasyonun nedeni, aylık döngü sonunda östrojen ve progesteronun, özellikle progesteronun birden azalmasıdır. Bu olayda ilk etki, endometriyal hücrelerin bu iki hormon tarafından uyarılmasının azalmasıdır. Bunun ardından, endometriyum hızla geriler (involusyon) ve mevcut kalınlığının %65'ini kaybeder. Daha sonra, menstrüasyon öncesi 24 saat içinde endometriyumun mukoza tabakalarına uzanan kıvrımlı kan damarları kasılır (vazospazm). Bunun nedeni, belki de, involusyon sırasında serbestlenen damar daraltıcı etkiye sahip prostaglandinlerdir.

Vazospazm, endometriyumun beslenmesinde azalma ve hormonal uyarının kalkması sonucunda endometriyumda, özellikle kan damarlarında nekroz gelişir. Sonuçta endometriyumun vasküler tabakasına kan sızmaya başlar ve kanamalı alanlar 24-36 saat içinde hızla genişler. Zamanla endometriyumun nekroze dış tabakaları hemorajik bölgelerde uterustan ayrılır. Menstrüasyonun başlaması ile 48 saat içinde endometriyumun yüzeysel tabakaları tamamen dökülür. Uterus boşluğundaki kan ve dökülmüş doku kütlesi, büyük bir olasılıkla prostaglandinlerin kasıcı etkisine katkıda bulunarak uterus kasılmalarını başlatır ve içeriğin atımını sağlar.

Normal menstrüasyon süresince, 40 ml kan ve buna ilave olarak 35 ml seröz sıvı kaybedilir. Menstürel sıvı normalde pıhtılaşmaz. Çünkü, nekrotik endometriyal materyelin içinde *fibrinolizin* bulunur. Eğer, uterus yüzeyindeki kanama şiddetliyse, fibrinolizin miktarı pıhtılaşmanın engellenmesinde yeterli olmayabilir. Menstrüasyon sürecinde pıhtının varlığı, genellikle uterus patolojisine kanıt olarak kabul edilir.

Menstrüasyondan 4-7 gün sonra, kan kaybı durur, çünkü bu süreç içinde endometriyum yeniden epitelize olur.

Menstrüasyon Sürecinde Lökore. Menstrüasyon sırasında nekrotik materyal ve kanla birlikte çok büyük miktarda lökosit de vücuttan atılır. Büyük bir olasılıkla, lökositlerin bu akışını endometriyum nekrozu sırasında serbestlenen bazı maddeler sağlamaktadır. Menstrüasyon sırasında çok sayıda lökosit belki de diğer faktörlerle birlikte, uterusun enfeksiyonlara karşı direncini artırır. Menstrüasyon sırasında endometriyum yüzeyi tamamen çıplak olduğundan, koruyucu etkinin önemi açıktır.

Kadında Aylık Ritmin Düzenlenmesi-Ovaryum Hormonları ve Hipotalamus-Hipofiz Hormonlarının Etkileşimleri

Kadında cinsel döngü sırasında görülen başlıca döngüsel değişmeleri inceledikten sonra, bu döngüsel dönemleri yaratan temel ritmik mekanizmayı açıklamaya çalışalım.

Hipotalamustan Salgılanan GnRH ve Bu Hormonun Uyardığı Ön Hipofizden LH ve FSH Salgısları

Bölüm 74'de işaret edildiği gibi, ön hipofiz hormonlarının çoğu hipotolamustan salgılanan "serbesleştirici hormonlar" tarafından kontrol edilirler. Bu hormonlar ön hipofize, hipotalamus-hipofiz portal sistemi yoluyla taşınırlar. Gonadotropinlerin uyarılmasında, bir serbestleştirici hormon olan *GnRH* çok önemlidir. Bu hormon saflaştırılmış ve bir dekapeptit olduğu belirlenmiştir. Hormonun formülü şu şekildedir:

Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2

GnRH'nın Hipotalamustan Aralıklı Salgısı ve Ön Hipofizden Aralıklı Olarak LH Sekresyonu. Deneysel araştırmalara göre, hipotalamusun GnRH salgısı sürekli değildir. Salgı, her 1-2 saatte bir gerçekleşir ve 5-25 dakika süreyle devam eder. Şekil 81-8'de alt eğride gösterildiği gibi, hipotalamustan GnRH'nın pulsatil atımı, hipotalamusun pulsatil elektriksel uyarısına bağlıdır.

İlginçtir ki, GnRH sürekli uygulandığında ön hipofiz bezinin FSH ve LH salgısı kaybolur. Buna bağlı olarak, GnRH salgılanmasında atımlı (pulsatil) özellik, bilinmeyen nedenlerle hormonun fonksiyonel olması açısından önemlidir.

GnRH'nın pulsatil salgısı, aynı şekilde LH sekresyonunun da her 90 dakikada bir aralıklı atımına neden olur. Bu olay, Şekil 81-8'de üst eğride gösterilmiştir.

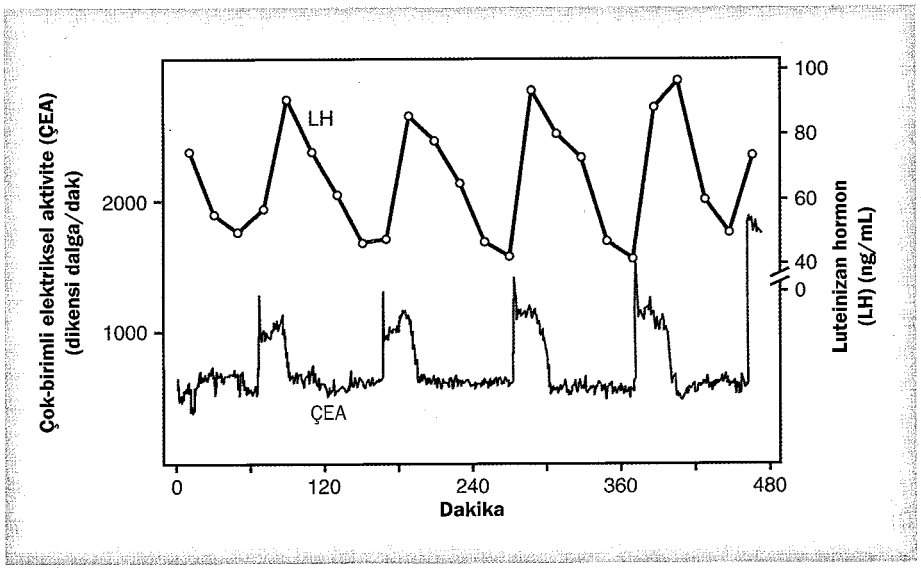
GnRH Salgılayan Hipotalamus Merkezleri. GnRH'nın pulsatil salgılanması hipotalamusun medyobazal bölgesinde, özellikle arkuat çekirdeklerde, nöronal uyarı sonucu gerçekleşir. Bu nedenle, arkuat çekirdeklerin kadındaki seksüel aktivitelerin pek çoğunu kontrol ettiği belirtilmektedir. Bunun yanında, anteriyor hipotalamusun preoptik bölgesinde yerleşmiş nöronlardan da, orta düzeyde GnRH'nın salgılandığı saptanmıştır; Beynin "limbik" sisteminde (psişik kontrol sistemi) çeşitli nöron merkezlerinden arkuat çekirdeğe gelen sinyaller GnRH salgısında salgı frekansını ve salgı miktarını değiştirir. Psişik faktörlere bağlı olarak kadın cinsel işlevlerinin nasıl değişime uğradığı bu yolla açıklanabilir.

Östrojen ve Progesteronun LH ve FSH Salgılanmasındaki Azalmaya Karşı Negatif Geribildirim Etkisi

Küçük miktarlarda östrojen, FSH ve LH oluşumunda çok güçlü baskılayıcı bir etki gösterir. Ayrıca, progesteron varlığında, östrojenin baskılayıcı etkisi iki kat artar. Oysa progesteronun tek başına baskılama etkisi çok azdır.

Belirtilen geri bildirim etkileri temelde doğrudan ön hipofiz bezi üzerinde düzenlenmektedir. Bu etkilerin hipotalamusun GnRH salgısı üzerinde GnRH pulsasyon sıklığını değiştirmek yoluyla azaltıcı etkisi çok daha azdır.

Korpus Luteumdan Salgılanan İnhibin Hormonu FSH ve LH Salgısını Baskılar. Östrojen ve progesteronun geribildirim etkisine ek olarak, bir başka hormonun katkısından söz edilmektedir. Bu hormon, korpus luteum granüloza hücrelerinden, steroid seks hormonlarıyla birlikte salgılanan *inhibin* hormonudur. Erkeklerde testislerdeki Sertoli hücrelerinden de aynı hormon salgılanmaktadır. İnhibin kadında, erkekte olduğu gibi ön hipofiz bezinden FSH salgısını, daha küçük ölçüde de LH salgısını baskılar. Bu nedenle, inhibin hormonunun kadında, cinsel aylık döngünün sonuna doğru FSH ve LH azalmasında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir.



ŞEKİL 81-8

Alttaki eğri: Medyobazal hipotalamusta dakika dakika kayıtları yapılan çok-birimli elektriksel aktivite (ÇEA) değişimleri. *Üstteki eğri:* Pentobarbital anestezisi yapılan yumurtalıkları çıkarılmış rhesus maymununda periferik dolaşımda luteinizan hormon (LH) değişimleri. (Wilson RC. Kesner JS. Kaufman JM.'den, Neuroendocrinology 39.256, 1984)

Ovulasyon Öncesi Östrojenin Pozitif Geribildirim Etkisi-Yumurtlama Öncesi Döneminde LH Artışı

Nedeni tam olarak bilinmese de, ön hipofiz bezi ovulasyondan 24-48 saat önce 1 ya da 2 gün süreyle LH salgısını artırır. Bu etki, Şekil 81-3'de gösterilmekte ve FSH'nın preovulatuar dönemdeki artışının çok daha az olduğu anlaşılmaktadır.

Deneyler, kadınlara yumurtalık döngüsünün ilk yarısında, son iki-üç günlük süreç içinde kritik hızın üstünde östrojen infüzyonu yapıldığında foliküllerin hızla büyüdüğünü ve ovaryumda östrojen salgısının hızlandığını göstermiştir. Bu dönem içinde, ön hipofizden FSH ve LH sekresyonu başlangıçta hafifçe baskılanır. Daha sonra, birden bire LH altı kat, FSH yaklaşık iki kat artar. LH salgısının bu ani ve büyük artışı ovulasyonunun gerçekleşmesini sağlar.

Lüteinizan hormon salgılanmasında bu ani yükselişin nedeni bilinmemektedir. Bunun yanında, aşağıdaki farklı açıklamalar yapılabilir: (1) Östrojen, döngünün bu noktasında ön hipofiz bezini, *pozitif geribildirim etkiyle* uyarır. Bu şekilde LH ve daha az olarak FSH salgısını artabilir. Bu olay, kadında aylık döngünün geri kalan sürecindeki negatif geribildirim etkisine tamamen terstir. (2) Foliküllerdeki granüloza hücreleri ovulasyondan bir gün ya da daha önce küçük ancak artan düzeylerde progesteron hormonu salgılamaya başlar. Bunun aşırı LH salgılanması için uyarıcı bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

LH'nın normal ovulasyon öncesi büyük artışı olmazsa ovulasyon gerçekleşemez.

Hipotalamus-Hipofiz-Ovaryum Sisteminde Geribildirim Dalgalanması

Şimdi kadın hormon sistemlerinin farklı bileşenleri arasındaki bilinen ilişkilerini tartıştıktan sonra, kanıtlanan gerçeklerden çıkarımlar yaparak cinsel döngünün ritmini kontrol eden geribildirim dalgalanmayı açıklamaya çalışacağız. Burada, birbirini izleyen üç olaydan söz edilebilir.

1. Ovulasyon Sonrası Ovaryum Hormonlarının Salgısı ve Gonadotropinlerin Baskılanması. Ovulasyon sonrasında (ovulasyonla menstrüasyonun başlangıcına kadar geçen süre içinde) meydana gelen olaylar çok kolay bir şekilde açıklanabilir. Bu dönemde, korpus luteum, büyük miktarlarda progesteron ve östrojenle, aynı düzeyde inhibin hormonu salgılar. Bu hormonların tümü birlikte, ön hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif geribildirim etkisi yaparlar. Bu şekilde FSH ve LH salgısı baskılanır. Kanamadan yaklaşık 3-4 gün önce, bu hormonlar en düşük düzeylerine inerler. Bu etkiler Şekil 81-3'de gösterilmiştir.

2. Foliküler Büyüme Fazı. Menstrüasyondan 2 ya da 3 gün önce, korpus luteum gerilemeye başlar ve hemen hemen tamamen kaybolur. Bu sırada östrojen, progesteron ve inhibin hormonları en düşük düzeylerine inerler. Böylece, hipotalamus ve ön hipofiz bu hormonların baskılayıcı etkisinden kurtulur. Bir gün veya daha sonra, menstrüasyonun başlaması ile FSH yeniden salgılanmaya başlar ve hormon düzeyi yaklaşık iki katına ulaşır. Menstrüasyon başladıktan sonra, daha ileriki günlerde LH salgısı da hafifçe artar. Bu hormonların etkisi altında yeni foliküller büyümeye ve östrojen salgısı giderek artmaya başlar. Östrojenin en yüksek düzeye ulaşması kanamanın başlangıcından yaklaşık 12,5 veya 13 gün sonra gerçekleşir.

Foliküllerin büyüdüğü ilk 11-12 gün içinde, özellikle östrojenin ön hipofiz bezi üzerindeki negatif geribildirim etkisiyle FSH ve LH hafifçe azalır. Daha sonra her iki hormonun salgısı birden artar. LH ve FSH sekresyonunda ovulasyon öncesi ani bir yükselme (zirve) görülür ve bunu ovulasyon olayı izler.

3. Ovulasyon Öncesi LH ve FUH Zirvesi Ovulasyona Yol Açar. Menstrüasyonun başlamasından 11,5-12 gün sonra FSH ve LH salgısında azalma görülür. Bu sırada, yüksek östrojen düzeyi (ya da foliküllerden progesteron salgısının başlaması) ön hipofiz üzerinde pozitif geribildirim etkisi yapar. Bu da daha önce açıklandığı gibi, LH salgısında çok büyük, FSH salgısında daha küçük ölçüde artışlara neden olur. Ovulasyon öncesi, LH ve FSH salgısının aşırı ve ani artışının nedeni ne olursa olsun, ovulasyona ve onun ardından da korpus luteum salgısına yol açar. Böylece, hormonal sistem, bir sonraki ovulasyona kadar yeni bir salgılama dönemine girer.

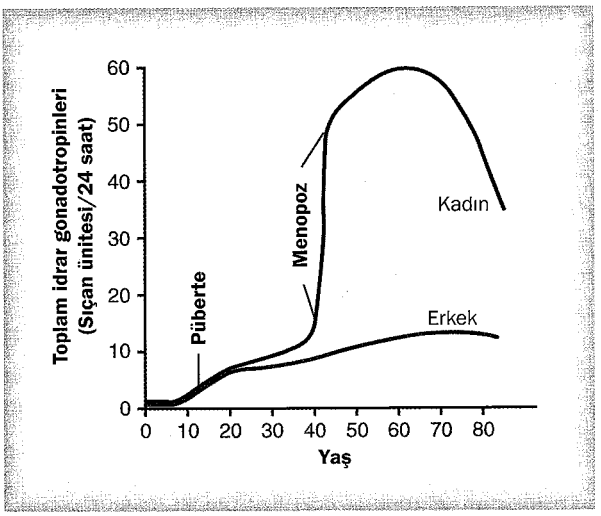
Yumurtlamasız Döngü-Ergenlikte Cinsel Döngü

Ovulasyon öncesi LH salgısı yeterince fazla değilse, ovulasyon olamaz ve bu döngüye "ovulasyonsuz döngü" adı verilir. Cinsel döngünün dönüşümlü değişimleri devam ederse de, değişimler aşağıdaki şekilde farklılıklar gösterir. Bunlardan birincisi, yumurtlamanın olmaması korpus luteumun gelişmesini engeller, buna bağlı olarak döngünün ileri evrelerinde hemen hiç progesteron salgılanamaz. İkinci olarak, döngü birkaç günlük bir kısalma gösterir, ancak ritmi değişmez. Bu nedenle, progesteronun döngünün devamı için gerekli olmadığı, ancak ritmi değiştirdiği söylenebilir.

Ovulasyonsuz döngü genellikle puberte döneminde, ilk birkaç döngüde ve menopozdan önceki yıllarda birkaç ay süreyle görülür. Bunun nedeni, muhtemelen LH artışının ovulasyon oluşturacak kadar güçlü olmayışına bağlanabilir.

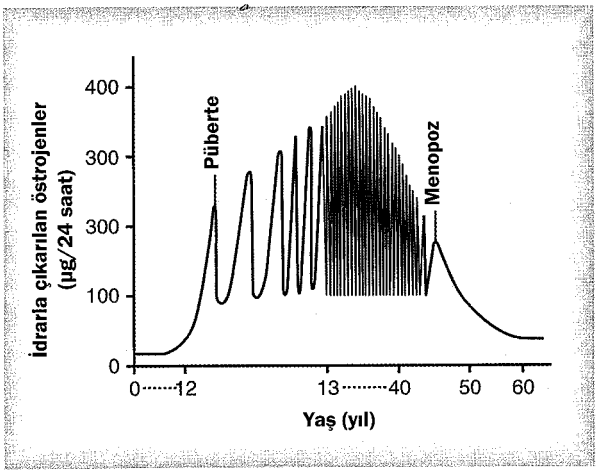
Ergenlik ve İlk Adet

Ergenlik, cinsel erişkin yaşamın başlaması, *menarş* ise menstrüasyonun başlaması demektir. Ergenlik dönemi,



ŞEKİL 81-9

Gonadotropik hormonların kadın ve erkek cinsel yaşamlarında toplam salgı hızları. Kadında özellikle menopoz sırasında gonadotropik hormonların ani yükselişleri.



ŞEKİL 81-10

Cinsel yaşam süresince kadında östrojen salgısı.

hipofizin gonadotropik hormon salgısının giderek artması ile başlar. Hormon artışı Şekil 81-9'da gösterildiği gibi, 8 yaşında başlar ve genellikle 11-16 yaşlar arasında (ortalama 13 yaşında) menstrüasyon ile en yüksek değere ulaşır.

Ancak, erkekte olduğu gibi kadınlarda da infantil hipofiz bezi ve overler, uygun uyaranlar altında tüm işlevleri yapabilirler. Bunun yanında, erkeklerde olduğu gibi, kadında da bilinmeyen bir nedenle hipotalamus çocukluk döneminde yeterince GnRH salgılayamaz. Deneyler hipotalamusun bu hormonu salgılayabilme yeteneğine sahip olduğunu ancak, beynin diğer alanlarından salgıyı sağlayacak sinyallerin yeterince gelmediğini göstermektedir. Bu nedenle, günümüzde ergenliğin, beyinde ve muhtemelen limbik sistemde herhangi bir bölgenin olgunlaşmasıyla başladığına inanılmaktadır.

Şekil 81-10'da (1) ergenlikte östrojen salgı düzeyinin arttığı, (2) aylık cinsel döngüler sırasında döngüsel değişimlerin olduğu, (3) cinsel yaşamın ilk birkaç yılında östrojen salgısının daha da arttığı, (4) cinsel yaşamın sonlarına doğru, östrojen salgısında giderek azalma olduğu ve son olarak (5) menopozdan sonra östrojen veya progesteron salgısının hemen hemen tamamen durduğu gösterilmiştir.

Menopoz

40-50 yaşlarında, cinsel döngü genellikle düzensizleşir ve döngülerin çoğunda ovulasyon gerçekleşmez. Şekil 81-10'da gösterildiği gibi birkaç ay veya yıl sonra döngüler tamamen sona erer. Döngülerin sona erdiği, kadın cinsiyet hormonlarının azaldığı ve yok olduğu bu döneme *menopoz* adı verilir.

Menopozun nedeni overlerin "tükenmesidir". Kadınlarda cinsel yaşam süresince, yaklaşık 400 primordiyal folikül, veziküler foliküle dönüşerek ovulasyonu sağlar. Bu sırada binlerce yumurta dejenerasyona uğrar. Yaklaşık 45 yaşlarında FSH ve LH ile uyarılabilecek ancak birkaç piromordiyal folikül kalmıştır. Primordiyal foliküllerin sayısı sıfıra yaklaşırken overlerde östrojen yapımı da azalır (Şekil 81-10). Östrojen yapımı kritik değerin altına düştüğünde, östrojenler artık FSH ve LH yapımını baskılayamaz. LH ve FSH'nin ovulasyonun oluşumunu sağlayan aşırı yükselmesi gerçekleşmez. Bu nedenle, ovulasyon döngüleri kaybolur. Bunun yerine, Şekil 81-9'da gösterildiği gibi, FSH ve LH (özellikle FSH) menopoz sonrasında, büyük miktarlarda ve sürekli olarak salgılanmaya başlar.

Menopoz sonrası östrojen yapımı bir süre daha kritik düzeyin altında devam ederse de birkaç yıl sonra, son kalan primordiyal foliküller de atretik olurlar ve overlerde östrojen yapımı hemen tamamen sıfıra düşer. Menopoz döneminde kadınlar, yaşamlarını fizyolojik olarak östrojen ve progesteronla uyarılan dönemden, bu hormonlardan yoksun döneme adapte etmek zorundadır. Östrojenlerin kaybı çoğunlukla vücut işlevlerinde belirgin fizyolojik değişikliklere neden olur. Bunlar arasında; (1) ateş basması, derinin birden aşırı kızarması, (2) psişik olarak dispne hissi, (3) aşırı uyarılabilirlik, (4) yorgunluk, (5) anksiyete, (6) seyrek de olsa, bazı değişik psikotik durumlar ve (7) vücutta kemiklerde kalsifikasyon ve dayanıklılığın azalması sayılabilir. Bu semptomlar yaklaşık %15'inde tedaviyi gerektirecek düzeydedir. Eğer danışmanlık yetersiz kalırsa, hergün küçük miktarlarda östrojen uygulanarak semptomlar hafifletilebilir. Postmenopozal dönemde ise, bu doz giderek azaltılarak ciddi semptomlar ortadan kaldırılabilir.

Yumurtalıklarda Salgı Bozuklukları

Hipogonadizm. Yumurtalıklarda salgı azlığı; overlerin gelişim yetmezliğine, overlerin bulunmamasına ya da genetik olarak anormal olmalarına bağlıdır. Bu organların salgı yapan hücrelerindeki enzim eksikliği, yanlış hormonların sentezine neden olabilir. Overler doğumsal olarak bulunmuyorsa veya ergenlik öncesi işlevlerini kaybetmişlerse *kadın önükoidizm*'i ortaya çıkar. Bu koşullarda, ikincil seks özellikleri oluşmaz ve cinsel organlar çocuksu kalır. Özellikle, uzun kemiklerin büyümesi uzun süre devam eder. Çünkü, uzun kemiklerde epifizlerin kemik gövdesiyle birleşmesi, normal adölesan kız çocuklarındaki gibi erken yaşlarda olmaz. Bu nedenle, önükoid kadınlar, aynı genetik kökenli erkek yaşıtları ile aynı boyda veya onlardan daha uzun boylu olabilirler.

Gelişimini tamamlamış bir kadında, overlerin çıkarılması cinsel organların gerilemesine yol açar. Uterus infantil boyutlara iner, vajina küçülür, vajina epiteli incelir ve kolaylıkla haraplanacak duruma gelir. Göğüsler atrofiye olur ve sarkar, pübis tüyleri incelir. Benzer değişimler menopoz sonrasında da görülür.

Hipogonadizme Bağlı Adet Bozuklukları ve Amenore. Menopozla ilgili bölümde işaret edildiği gibi, ritmik cinsel döngüyü oluşturabilmek için, overlerde yapılan östrojen miktarının kritik seviyenin üstünde olması gereklidir. Bu nedenle hipogonadizm veya *hipotiroidizm* gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak, östrojen salgısının yetersizliği durumlarında ovaryum döngüsü normal olmayabilir. Menstrüasyon dönemleri uzun aralıklarla olur ya da menstrüasyon tamamen kesilebilir (amenore). Yumurtalık döngülerinin uzaması çoğu kez ovulasyon yetersizliği ile birliktedir. Bunun nedeni, ovulasyon için gerekli olan luteinizan hormonunun yumurtlama öncesi dönemde artış göstermemesi olabilir.

Overlerin Aşırı Salgılaması. Overlerin çok aşırı miktarlarda hormon salgılamaları klinikte nadir görülen bir durumdur. Çünkü, aşırı östrojen salgısı otomatik olarak hipofizden gonadotropin salgısını azaltır ve bu koşullarda over hormonlarının üretimi de düşer. Bu nedenle, kadınlık hormonlarının aşırı salgılanmasına ancak tümöral durumlarda rastlanmaktadır.

Overlerde, genelde menopoz sonrasında, nadir de olsa bir *granüloza hücre tümörü* gelişebilmektedir. Bu tümörler fazla miktarda östrojen salgılayarak, uterus endometriyumunun hipertrofiye olması, endometriyumda düzensiz kanamaların görülmesi gibi östrojene bağlı genel etkilere yol açarlar. Gerçekten de, kanama böyle bir tümörün varlığını gösteren ilk bulgudur.

Kadında Cinsel Aktivite

Kadında Cinsel Aktivitenin Uyarılması. Erkekte olduğu gibi kadında da başarılı bir cinsel aktivite, hem psişik hem de bölgesel cinsel uyarılmaya bağlıdır.

Erkekte olduğu gibi, seksüel düşünceler kadını cinsel isteğe yöneltir ve bu da kadının cinsel aktivitede bulunmasına büyük ölçüde yardım eder. Böyle bir istek belki de fizyolojik dürtü kadar, kişinin gördüğü eğitime de bağlıdır. Ancak, cinsel istek seks hormonlarının salgı düzeyi ile orantılı olarak artar. İstek aynı zamanda, aylık cinsel döngü sırasında değişerek, ovulasyona yakın, belki de preovulasyon döneminde östrojenin yüksek düzeyine bağlı olarak zirveye ulaşır.

Kadında lokal cinsel uyarı, aşağı yukarı erkeğinkine benzer şekilde gelişir. Vulva, vajina ya da diğer perine bölgelerinin uyarılması cinsel duyular yaratır. Seksüel duyuların başlatılmasında özellikle *klitoris glansının* duyarlığı çok yüksektir.

Erkekte olduğu gibi, cinsel duysal sinyaller pudendal sinir ve omuriliğin sakral pleksusu ile iletilirler. Sinyaller, omuriliğe girdikten sonra beyne gönderilirler. Omuriliğin lomber ve sakral bölgelerinde entegre olmuş lokal refleksler, kısmen kadın cinsel organlarındaki bazı reaksiyonlardan da sorumludurlar.

Kadında Ereksiyon ve Lubrikasyon. Vajina girişinde klitorise doğru uzanan erektil doku, hemen hemen penisin erektil dokusuna eşdeğerdir. Erektil doku penis gibi, sakral ağdan dış cinsel bölgeye gelen erigentes sinirleri içindeki parasempatik liflerle kontrol edilir. Seksüel uyarılmanın ilk evrelerinde, parasempatik uyarılarla erektil doku arterleri genişler. Bu olayda sinir uçlarından salgılanan asetilkolin, nitrik oksit ve vazoaktif intestinal polipeptidin (VIP) olası etkisinden söz edilmektedir. Kanın hızla erektil dokuya dolması girişin (introitus) penis çevresinde sıkışmasına yol açar. Bu da erkeğin yeterince seksüel uyarısına ve ejakülasyona neden olur.

Parasempatik sinyaller aynı anda, labya minorların alt kısmında yerleşmiş bulunan Bartholin bezlerini de uyarırlar. Bu uyarının amacı, giriş içine hızla mukus salgılanmasını sağlamaktır. Mukus sıvısının cinsel süreç içinde lubrikasyonda katkısı büyüktür. Bunun yanında, vajina epitelinden salgılanan mukusla, erkekte uretra bezlerinden gelen küçük miktarlardaki mukus sıvıları da olayın yardımcı faktörleridir. Bu kayganlaştırma, cinsel ilişki sırasında kuru bir vajinanın yaratacağı iritasyon duyusu yerine, doyurucu bir masaj duygusu vermesi açısından gereklidir. Masaj duyusu hem kadın hem de erkekte uygun reflekslerin en üst düzeylere çıkmasını sağlar.

Kadında Orgazm. Lokal seksüel uyarılar en yüksek şiddete ulaştığında ve lokal duyular, özellikle beyinden gelen uygun psişik koşulların sinyalleriyle desteklendiğinde, kadında *kadın klimaksı* adı verilen orgazma yol açan refleksler başlar. Kadın orgazmı erkeğin emisyon ve ejakülasyonuna eşdeğerdedir ve büyük bir olasılıkla, ovumun döllenmesine yardım eder. Gerçekten de, kadının

normal seksüel birleşmesindeki üretkenliği, yapay yöntemlere oranla daha yüksektir. Bu da kadında orgazmın önemini kanıtlar. Burada etkili faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz:

İlk olarak, orgazm süresince kadının perine kasları ritmik kasılmalar gösterir. Bu durum erkekte ejakülasyona neden olan reflekslere benzeyen spinal reflekslerle oluşur. Aynı refleksler orgazm sırasında uterus ve fallop tüplerinde de hareketleri hızlandırabilir. Bu şekilde spermin uterustan ovuma doğru taşınması kolaylaşabilir. Ancak bu konuda bilgiler henüz yetersizdir. Bunun yanında, orgazm yarım saat kadar süreyle servikal kanalda gevşemeye yol açar. Böylece spermin taşınması kolaylaşır.

İkinci olarak, birçok aşağı sınıf hayvanlarda cinsel birleşme, arka hipofiz bezinden oksitosin salgısına neden olur. Bu etkinin amigdaloid çekirdeklerden başlayıp, hipotalamus yoluyla hipofize ulaşan uyarılarla oluştuğu sanılmaktadır. Oksitosin, uterusun ritmik kasılmalarını artırarak spermin taşınmasını hızlandırabilir. Oksitosin varlığında spermlerin, fallop kanalını boydan boya katetme süresi inekte yaklaşık 5 dakika olarak belirlenmiştir. Bu hız, spermin tek başına yüzerek alabileceği hızın yaklaşık 10 katına eşittir. Bu olayın kadında olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Orgazmın üretkenlik üzerinde olası etkilerine ek olarak, orgazm süresince giderek artan yoğun seksüel duyuların beyne kadar ulaşarak tüm vücut kaslarında aşırı gerim yarattığı söylenebilir. Ancak, cinsel birleşmeden sonraki dakikalar içinde algılanan doyum duygusu, bir çeşit rahatlama şeklinde tanımlanır. Olay *resolüsyon* adıyla tanımlanır.

Kadında Üretkenlik

Cinsel Döngüde Üretken Dönem. Ovum, yumurtalıklardan atıldıktan sonra ancak 24 saatlik bir süreç içinde canlı kalır ve döllenmeye uygun durumunu koruyabilir. Bu nedenle, eğer döllenme olacak ise, ovulasyondan hemen sonra spermin hazır bulunması gereklidir. Kadın üreme kanalında az sayıda sperm beş güne kadar canlılığını sürdürebilir. Bu nedenle, döllenme olayının gerçekleşebilmesi için, cinsel birleşmenin, ovulasyondan 4-5 gün öncesi ile ovulasyondan sonra birkaç saat içinde olması gereklidir. Bu da kadında, üretkenliğin cinsel döngü içinde 4-5 gün gibi kısa bir süre için varolduğunu göstermektedir.

Doğum Kontrolünde Ritm Yöntemi. Doğum kontrolünde uygulanan yöntemlerden biri, ovulasyona yakın dönemlerde cinsel birleşmeden kaçınmaktadır. Yöntemin güçlüğü, yumurtlama anının kesin olarak saptanmasının zorluğundan kaynaklanır. Ovulasyonla onu izleyen menstrüasyonun başlangıcı arasındaki süre, genellikle 13-15 gün kadardır. Bu nedenle, eğer menstrüel döngü 28 günlük düzenli dönemler içinde gerçekleşiyorsa, ovulasyon çoğunlukla döngünün 14. gününde olabilir. Buna karşılık, döngü 40 gün ise, ovulasyon sıklıkla döngünün 26. gününde 1 gün içinde gerçekleşir. Döngünün düzeni 21 gün ise, ovulasyon döngünün 7. gününde 1 gün içinde gerçekleşir. Buna bağlı olarak, olası ovulasyon tarihinden 4 gün önce ve 3 gün sonra cinsel birleşmeden kaçınılarak gebelik engellenebilir. Ancak bu yöntem, menstrüasyon döngüleri düzenli olduğunda uygulanmalıdır.

Üretkenliğin Hormonlarla Baskılanması "Doğum Kontrol Hapları". Uzun yıllardır bilindiği gibi, kadında ovulasyon olayı, aylık döngünün ilk yarısında uygun miktarlarda östrojen ya da progesteron hormonları verilerek engellenebilir. Baskılamanın nedeni, yeterli miktarda hormon uygulanması sonucu yumurtlama öncesi evresinde hipofiz bezinden LH salgısında ani yükselmenin önlenmesidir. Bu hormon, daha önce de belirtildiği gibi, ovulasyonun gerçekleşmesi için mutlak gereklidir.

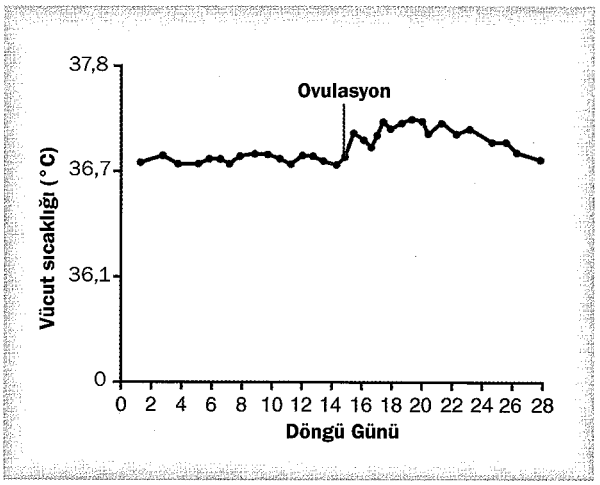
Östrojenler veya progesteronların, yumurtlama öncesi LH salgısını neden baskıladıkları tam olarak bilinmemektedir. Ancak, deneysel çalışmalardan anlaşıldığına göre, LH yükselişinden hemen önce, yumurtalık foliküllerinde östrojen salgısı birdenbire azalmaktadır. Bu azalma, ön hipofiz bezinde geribildirim etkisi yaratarak LH salgısı için bir sinyal oluşturur. Cinsiyet hormonlarının (östrojenler ya da progesteron) verilmesi ile, ovulasyon sinyalini başlatan ovaryum hormonlarının azalması engellenebilir.

Hormonal baskılama yönteminde karşılaşılabilecek problemler, uygun dozda östrojen ve progestin kombinasyonları kullanılarak önlenebilir. Bu durumda ovulasyon olayı baskılanacak, ancak bu iki hormonun istenmeyen etkileri ortaya çıkmayacaktır. Örneğin, hormonlardan biri fazla olduğunda, anormal menstrüel kanama durumları olabilir. Oysa, progesteron yerine bazı sentetik progestinlerin, özellikle 19-norsteroidler ile küçük miktarda östrojenlerin birlikte kullanılması genellikle ovulasyonu engeller ve mentrüasyonlar hemen hemen normal düzenlerini korurlar. Böylece, fertilitenin kontrolünde kullanılan "hapların" hemen hemen hepsi sentetik östrojenler ile sentetik progestinlerin çeşitli şekillerde kombinasyonlarıyla elde edilir. Bu hormonların *sentetik* şekillerinin kullanılmasındaki ana neden, *doğal* hormonların sindirim kanalından portal dolaşıma absorbe edilerek, kısa süre içinde karaciğerde tamamen yıkıma uğramasıdır. Oysa, sentetik hormonların çoğunluğu karaciğerde yıkıma dayanıklıdır ve ağızdan alımı uygundur.

Sentetik östrojenler içinde en çok kullanılan *etinil östradiyol* ve *mestranol*'dür. En yaygın kullanılan progestinler ise *noretindron, noretinodrel, etinodiyol* ve *norgestrel*'dir. İlaç kullanımına genellikle aylık döngünün ilk döneminde başlanır ve normal ovulasyon dönemi sonrasına kadar devam edilir. Daha sonra, ilaca ara verilip normal menstrüasyonun olmasına ve yeni döngünün başlamasına olanak verilir.

Kadında Kısırlığa Yol Açan Anormal Koşullar. Kadınların %5-10'u kısırdır. Sıklıkla kadın genital organlarında herhangi bir bozukluk saptanamaz. Pek çok olguda infertilitenin genital sistemdeki fizyolojik işlev bozukluğuna veya yumurtanın anormal genetik gelişimine bağlı olduğu düşünülür.

Büyük bir olasılıkla, kadın kısırlığının en yaygın nedeni ovulasyonun olmamasıdır. Olay bazen, gonadotropik hormonların azalan salgısına bağlıdır. Bu durumda hormonal uyarılar ovulasyonu oluşturacak düze-



ŞEKİL 81-11

Ovulasyondan hemen sonra vücut sıcaklığının yükselmesi.

ye ulaşamazlar. Bazen de ovulasyonu engelleyen, overlerdeki anormalliklerdir. Örneğin, overlerin dışındaki kalın kapsül ovulasyonu engelleyebilir.

Kısır kadınlarda ovulasyon yokluğu sıklığı yüksektir. Bu nedenle, ovulasyonun olup olmadığını anlayabilmek için, özel yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin tamamı progesteronun vücut üzerine etkilerine dayanır. Çünkü, ovulasyonsuz döngülerin ikinci yarısında normal progesteron salgısı olamaz. Progesterojenik etkinin bulunmaması sonucu, döngünün ovulasyonsuz olduğu anlaşılır.

Testlerin birinde, basitçe döngünün ikinci yarısında, idrarda progesteron metabolizmasının son ürünü olan pregnandiol artışı araştırılır. Yaygın olarak kullanılan bir başka yöntem, döngü süresince kadının vücut sıcaklığının ölçülmesidir. Döngünün ikinci yarısında vücut sıcaklığı 0,5°C kadar daha yüksektir. Bu yükseliş, tam ovulasyon anında ani olarak meydana gelir. Şekil 81-11'de böyle bir sıcaklık kaydı ile ovulasyon noktası işaret edilmektedir.

Hipofiz gonadotropik hormonlarının salgısının azalması nedeniyle oluşan ovulasyon yokluğu, bazen *insan koryonik gonadotropini* uygulaması ile tedavi edilebilir. Bu hormon Bölüm 82'de tartışılacağı gibi, insan plasentasından elde edilmektedir. Plasentadan salgılanan bu hormon LH ile hemen hemen aynı etkilere sahiptir. Bu nedenle, ovulasyonun güçlü bir uyarıcısıdır. Ancak, hormonun aşırı kullanımı, birçok folikülün eşzamanlı olarak olgunlaşmasına neden olabilir. Bu durum çoğul doğumlar anlamına gelir ve bu hormonla tedavi görmüş kısır annelerde sekiz çocuğa kadar varan çoğul gebelikler görülmüştür.

Kadında kısırlığın nedenlerinden biri de *endometriyozistir*. Yaygın olarak görülen bu durumda, uterus çevresindeki pelvis boşluğunda, fallop tüplerinde ve overlerin etrafında uterustakine benzer yapıda endometriyal doku gelişimi olur, hatta bu yapı menstruasyon geçirir. Endometriyozis bütün pelviste, bazen de overlerin çevresinde fibrozise yol açarak yumurtanın karın boşluğuna serbestlenmesini engeller. Endometriyosiz fallop tüplerinin fimbriya uçlarını ya da tüpler boyunca herhangi bir bölümü tıkayabilir.

Kadında kısırlığa yol açan bir başka yaygın neden, *salfenjit*'tir. Bu olayda, *fallop tüplerinin inflamasyonuna* bağlı olarak fibrozisle tamamen kapanmıştır. Geçmiş yıllarda, bu inflamasyona genellikle gonokoksik enfeksiyonların sonucu olarak sıklıkla rastlanırdı. Ancak modern tedavi yöntemleri ile kadındaki bu kısırlık nedeni büyük ölçüde ortadan kaldırıldı.

Günümüzde hala geçerli olan, bir başka infertilite nedeni de uterus serviksinde anormal mukus salgısıdır. Normalde, ovulasyon anında östrojen salgısı çevrede özel nitelikleri olan ince bir mukus salgılanmasına neden olur. Bu mukus, spermin uterusa doğru hareketini hızlandırır ve spermlere müköz "iplikler" yardımıyla yol gösterir. Hafif bir enfeksiyon veya inflamasyon ya da anormal hormonal uyarılma gibi nedenlerle servikste oluşan anormallikler koyu bir mukus tıkacı ile üretkenliği engelleyebilir.

Kaynaklar

Altkorn D, Vokes T: Treatment of postmenopausal osteoporosis. JAMA 285:1415, 2001.

Bastian LA, Smith CM, Nanda K: Is this woman perimenopausal? JAMA 289:895, 2003.

Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 360:942, 2002.

Compston JE: Sex steroids and bone. Physiol Rev 81:419, 2001.

Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC: Production and actions of estrogens. N Engl J Med 346:340, 2002.

Hamilton-Fairley D, Taylor A: Anovulation. BMJ 327:546, 2003.

Lorenzo J: A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. J Clin Invest 111:1641, 2003.

Manson JE, Martin KA: Postmenopausal hormone-replacement therapy. N Engl J Med 345:34, 2001.

Nadal A, Diaz M, Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. News Physiol Sci 16:251, 2001.

Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA 291:1610, 2004.

Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action. Physiol Rev 81:1535, 2001.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. Physiol Rev 80:1, 2000.

Petitti DB: Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med 349:1443, 2003.

Pettersson K, Gustafsson JA: Role of estrogen receptor beta in estrogen action. Annu Rev Physiol 63:165, 2001.

Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. J Clin Invest 106:1203, 2000.

Riggs BL, Hartmann LC: Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med 348:618, 2003.

Smith S, Pfeifer SM, Collins JA: Diagnosis and management of female infertility. JAMA 290:1767, 2003.

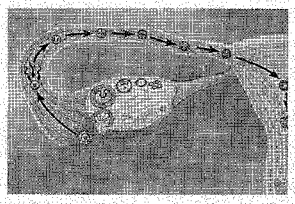
Terasawa E, Fernandez DL: Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. Endocr Rev 22:111, 2001.

Toran-Allerand CD: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? Endocrinology 145:1069, 2004.

van der Eerden BC, Kárperien M, Wit JM: Systemic and local regulation of the growth plate. Endocr Rev 24:782, 2003.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.

Gebelik ve Emzirme



Bölüm 80 ve 81'de erkek ve kadının cinsel işlevleri, ovumun döllenme noktasına kadar tanımlanmıştır. Yumurtanın döllenmesi sonucu *gebelik* adı verilen tamamen yeni bir olaylar dizisi gelişerek, döllenen yumurtanın fetusa dönüşümü sağlanır. Bu bölümün amacı, yumurtanın döllenmeyi izleyen ilk gelişim evrelerini, daha sonra da gebelik fizyolojisini tartışmaktır. Bölüm 83'de ise fetal ve yenidoğan fizyolojisiyle ilgili özel problemler tartışılacaktır.

Yumurtanın Olgunlaşması ve Döllenmesi

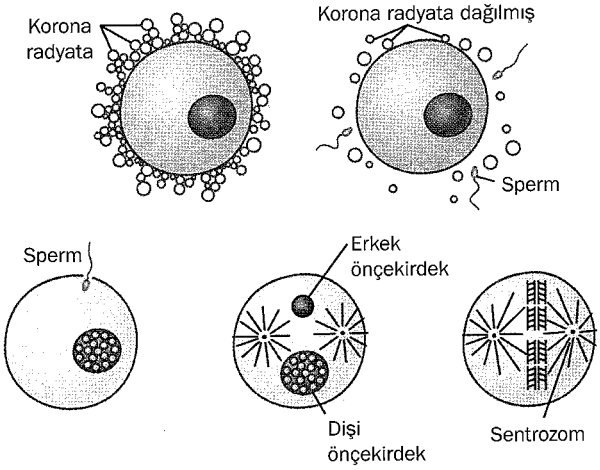
Primer oosit yumurtanın henüz yumurtalıkta bulunduğu şeklidir. Folikülden atılmadan kısa bir süre önce, çekirdeği mayoz bölünmeye uğrar ve *ilk polar cisim* oosit çekirdeğinden atılır. Böylece primer oosit *sekonder oosite* dönüşmüş olur. Bu olayda, 23 adet kromozom çiftlerinden herbiri eşini kaybeder. Çünkü eş kromozomlar *polar cisim* içinde çekirdekten atılmıştır. Bu nedenle sekonder oositte 23 adet *eşleşmemiş* kromozom kalır. Yumurta, sekonder oosit evresindeyken karın boşluğuna geçer. Daha sonra da hızla fallop tüplerinden birinin fimbrialı ucundan içeri girer.

Ovumun Fallop Tüpüne (Ovidukt) Girmesi. Ovulasyondan sonra yumurta 100 ya da daha çok sayıda granüloza hücresini içeren *korona radyata* ile birlikte, doğrudan periton boşluğuna atılır. Uterus boşluğuna ulaşabilmesi için fallop tüplerinden birine girmesi gerekir. Fallop tüplerinin fimbria şeklindeki uçları, doğal olarak overlerin çevresine doğru uzanır. Fimbriyaların iç yüzeyleri silyalı epitel hücreleriyle örtülüdür. *Silyumlar* yumurtalıklardan salgılanan östrojenle aktive olur ve fallop tüplerinin ağızlarını (*ostiyum*) açacak şekilde sürekli vurumlarla hareket ederler. Bu hareket ostiyumlara doğru yavaş bir sıvı akımını sağlar ve yumurta fallop tüplerinden birine girer.

Yumurtaların çoğunun fallop tüplerine giremeyeceği düşünülebilir. Ancak, yapılan araştırmalar işlemin %98 oranında başarılı olduğunu göstermiştir. Gerçekten, bir yumurtalığı ve karşı tarafta bir fallop kanalı çıkarılan bir kadının çok sayıda çocuğu olabileceği saptanmıştır. Bu olay yumurtaların karşı taraftaki fallop tüplerine de girebileceğini kanıtlamaktadır.

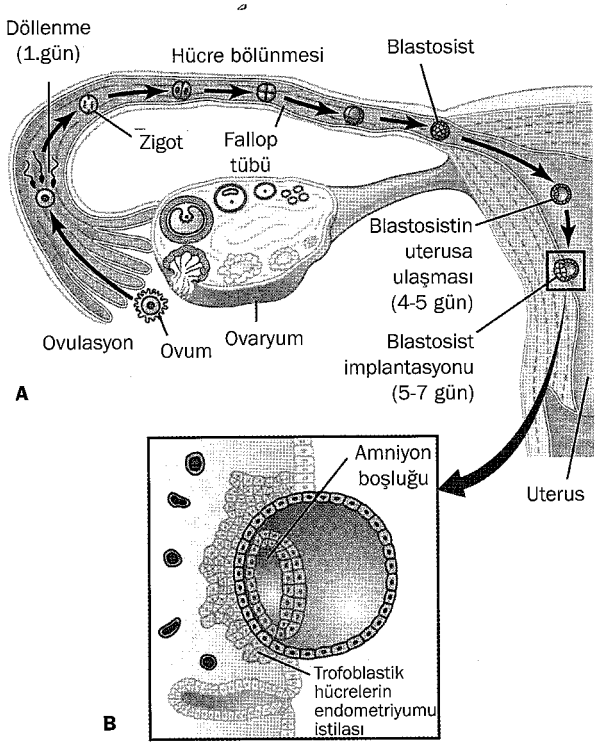
Yumurtanın Döllenmesi. Ejakülasyondan sonra, 5-10 dakikalık süreç içinde birkaç sperm fallop kanallarının ovaryuma açılan *ampulla* bölgesine taşınır. Spermin taşınması, kadının orgazm sırasında arka hipofiz bezinden salgılanan oksitosin ile, ve erkekte seminal sıvıda bulunan prostaglandinlerin uyarılarıyla, uterus ve fallop kanallarının kasılmaları sonucunda gerçekleşir. Vajinada depolanan yarım milyara yakın spermin yalnız birkaç bin tanesi ampullaya ulaşma başarısını gösterebilir.

Yumurtanın döllenmesi normalde yumurta ve spermin her ikisi de, fallop tüplerinden birinin ampullasına girdikten hemen sonra, ampullada gerçekleşir.



ŞEKİL 82-1

Yumurtanın Döllenmesi; A, Korona radyata ile çevrili olgun yumurta; B, korona radyatanın dağıtılması; C, spermin girişi; D; erkek ve dişi öncekirdeklerin oluşumu; E, tüm kromozomların yeniden organizasyonu ve yumurtanın bölünmeye başlaması (Arey'den modifiye edilmiştir. Developmental Anatomy. 7th ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1974).



ŞEKİL 82-2

A.Ovulasyon sonrası, ovumun fallop tübünde döllenmesi ve blastositin uterusa implantasyonu.B.Blastosistin uterus endometriyumuna implantasyonunda, trofoblast hücrelerinin etkisi.

Spermin ovuma girebilmesi için öncelikle, ovumun çevresinde yer alan çok katlı granülosa hücrelerinin oluşturduğu *korona radyata* tabakasına girmesi gereklidir. Daha sonra yumurtayı çevreleyen *zona pellusidaya* bağlanması ve bu tabakaya penetre olması zorunludur. Spermle ilgili bu mekanizmalar Bölüm 80'de anlatılmıştır.

Sperm yumurtaya girdikten sonra, oosit (halen sekonder oosit evresinde) *olgun yumurtayı* oluşturmak üzere yeniden bölünür ve *sekonder polar cisim* hücreden atılır. Olgun yumurta (*dişi ön çekirdek de* denir) halen nükleusunu taşımaktadır ve 23 adet kromozoma sahiptir. Bu kromozomlardan bir tanesi *X kromozomu* olarak bilinen dişi kromozomudur. Bu sırada, dölleyici sperm de değişikliğe uğramaktadır.

Yumurtaya girer girmez, spermin baş kısmı şişer ve Şekil 82-1*D*'de gösterildiği gibi *erkek öncekirdeği* oluşturur. Daha sonra, erkek öncekirdeğindeki 23 eşleşmemiş kromozom ile, dişi öncekirdeğindeki 23 eşleşmemiş kromozomu biraraya gelerek, *döllenmiş yumurtanın* birbirini bütünleyen 46 kromozomunu (23 çift) oluştururlar (Şekil 82-1*E*).

Fetus Cinsiyetini Belirleyen Nedir? Olgun spermin oluşmasından sonra, bunların yarısı genomlarında X kromozomu (dişi kromozomu) ve diğer yarısı da Y kromozomu (erkek kromozomu) taşırlar. Böylece, spermdeki X kromozomu ile yumurtadaki X kromozomu birleştiğinde XX kombinasyonu oluşur ve Bölüm 80'de açıklandığı gibi fetusun cinsiyeti kız olur. Eğer, spermdeki Y kromozomu ile yumurtadaki X kromozumu birleşirse, XY kombinasyonu oluşur; böylece fetus erkek olur.

Döllenmiş Yumurtanın Fallop Tübünde Taşınması

Döllenme sonrasında, yumurtanın fallop tüplerinden uterus boşluğuna taşınabilmesi için normalde 3-5 gün daha gereklidir. Taşınma olayında en önemli etken, tüpleri döşeyen silyer epitel hücrelerinde silyanın daima uterusa yönelik hareket etmesidir. Ayrıca, fallop tüplerindeki zayıf kasılmalar yumurtanın geçişine yardımcı olabilir.

Fallop kanallarının iç yüzeylerinde bulunan pürüzler ve kriptalar, sıvı hareketine rağmen yumurta geçişine karşı bir direnç oluştururlar. Ayrıca fallop tübünün *istmusu* (uterusa girmeden önce son 2 cm.) da ovulasyon sonrası ilk üç gün, spastik olarak kasılı kalır. Bu sürenin sonunda, ovaryum korpus luteumundan salgılanan progesteron arttıkça, fallop tüplerinin düz kaslarında progesteron reseptörü artar ve progesteron tübün gevşemesine, spazmın çözülmesine neden olur. Bu şekilde yumurtanın uterusa geçmesi sağlanır.

Ovum, fallop tübündeki tranportu süresince, birçok bölünme aşamaları geçirir ve yaklaşık 100 hücreden oluşan bir *blastosist* halinde uterusa girer. Bu süre için-

de, fallop tüplerinin salgılayıcı hücreleri fazla miktarda salgı sağlar. Salgı sıvıları özellikle gelişen blastosistin beslenmesi için gereklidir.

Blastosistin Uterusa İmplantasyonu

Gelişmekte olan blastosist uterusa ulaştıktan sonra, endometriyuma implante olmadan önce 1-3 gün kadar daha uterus boşluğunda kalır. Böylece implantasyon genellikle ovulasyondan yaklaşık 5-7 gün sonra gerçekleşir. İmplantasyondan önce blastosist "uterus sütü" adı verilen endometriyum salgısıyla beslenir.

İmplantasyon blastosistin yüzeyinde gelişen trofoblast hücrelerinin faaliyeti sonucu gerçekleşir. Bu hücreler, endometriyum yüzeyindeki hücreleri sindirip, sıvılaştıran proteolitik enzimleri salgılar. Serbestleyen sıvı ve besinler aynı trofoblast hücreleriyle, aktif olarak blastosistlere taşınarak büyümeyi daha çok desteklerler. Şekil 82-3'de erken fazdaki implante insan blastosisti ve çok küçük olan embriyo gösterilmektedir.

İmplantasyon gerçekleştikten hemen sonra, trofoblastlar ile birlikte diğer komşu hücreler (blastosist ve uterus endometriyumundan) hızla prolifere olarak plasenta ve çeşitli gebelik zarlarını oluştururlar.

Embriyonun Erken Dönemdeki Beslenmesi

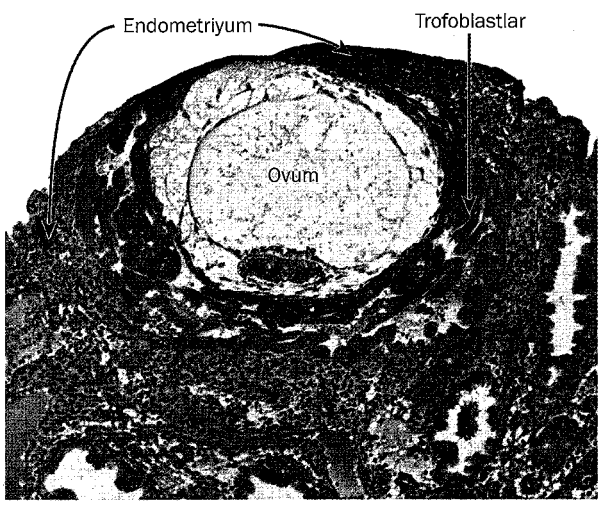
Bölüm 81'de işaret edildiği gibi, aylık cinsel döngünün ikinci yarısında ovaryum korpus luteumundan salgılanan progesteron hormonu, endometriyumu, büyük, şişkin endometriyal stroma hücrelerine dönüştürür. Bu hücrelerin içeriğinde fazla miktarda glikojen, proteinler, lipitler ve hatta embriyonun gelişmesi için gerekli bazı mineraller bulunur. Endometriyuma implante olan hücre kümesi progesteron salgısının devam etmesi ile endometriyum hücreleri daha çok şişer ve daha fazla besin maddesi depolar. Bu hücrelere artık, *desidual hücreler* ve toplam hücre kütlesine de *desidua* adı verilir.

Trofoblast hücreleri, desiduayı istila ettikçe hücresel yapının sindirim ve emilimine başlarlar. Desiduada depolanan besinler embriyonun büyüme ve gelişmesi için kullanılır. İmplantasyonu izleyen ilk hafta içinde embriyoya besin sağlayan tek yol budur. Embriyo 8 haftaya kadar bu yoldan beslenmeye devam eder. Bunun yanında, plasenta da, döllenmeden yaklaşık 16 gün sonra (implantasyondan yaklaşık bir haftadan biraz daha uzun süre sonra) besin sağlamaya başlar. Şekil 82-4'de trofoblastik beslenmenin yerini alan plasenta yoluyla beslenme süreçleri gösterilmektedir.

Plasentanın İşlevi

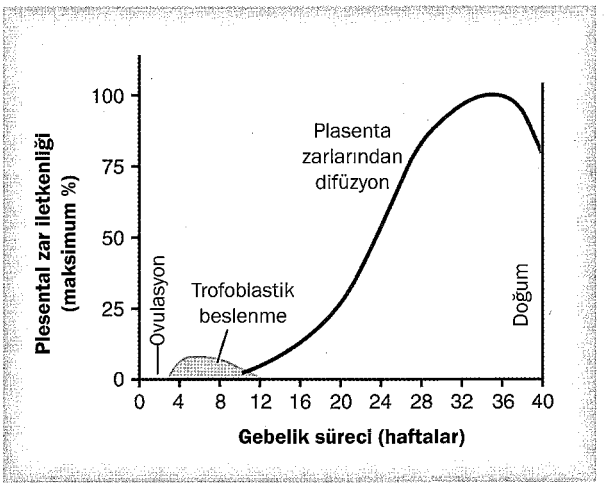
Plasentanın Gelişimi ve Fizyolojik Anatomisi

Blastosist, trofoblastik kordonlarla uterusa bağlanırken embriyonda kalp ve damar sistemi gelişir ve kan kapillerleri kordonlara doğru uzanırlar ve döllenmenin 16. gününde embriyonun kendi kalbiyle damarlarda, embriyo kalbinin pompaladığı *kan dolaşmaya* başlar. Aynı süreç içinde, trofoblastik kordonların çevresinde anneden gelen kanla beslenen kan sinüsleri gelişir. Trofoblast hücreleri giderek artan, uzantılar şeklinde *plasenta villuslarını* oluştururlar.



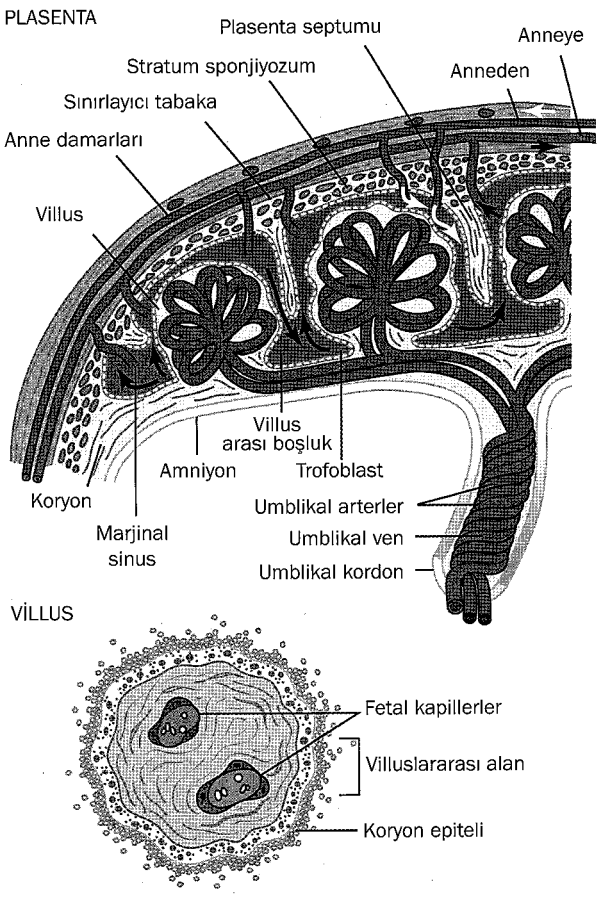
ŞEKİL 82-3

İnsan embriyonunun implantasyonunda erken evreler, trofoblastik sindirim ve endometriyumun istilası (Dr. Arthur Hertig'nin izniyle.)



ŞEKİL 82-4

Fetusun beslenmesi. Beslenmenin önceleri büyük ölçüde, endometriyum desiduasından besin maddelerinin trofoblastlar tarafından sindirim ve emilimi ile sağlandığı görülüyor. Daha sonra beslenme, plasenta zarlarından difüzyonla gerçekleşmektedir.



ŞEKİL 82-5

Yukarıda, olgun plasentanın organizasyonu, *Aşağıda*; villus kapillerlerindeki fetal kanla villus aralıklarındaki anne kanı arasındaki ilişki. (Gray ve Gross'dan modifiye edilmiştir: Anatomy of Human Body. 25 th ed.Philadelphia, Lea Febiger, 1948 and from Arey: Developmental Anatomy. 7 th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974)

Bunların içine doğru da fetal kapillerler uzanır. Böylece, fetal kanı taşıyan villuslar, anne kanını içeren sinüsler tarafından çevrilmiş olur.

Plasentanın en son yapısal görüntüsü Şekil 82-5'de gösterilmektedir. Fetus kanının iki *umblikal arterden* villus kapillerlerine, oradan da geriye *umblikal venle* fetusa döndüğüne dikkat ediniz. Bu sırada, anne kanı *uterus arterlerinden* geniş villusların çevresindeki *maternal sinüslere*, oradan da annenin *uterus venlerine* geri dönerler.

Şekil 82-5'ün alt bölümünde, gelişmesini tamamlamış plasentada, herbir fetal plasenta villüsündeki plasenta kanı ile villüsleri çevreleyen anne kanı arasındaki ilişki görülmektedir. Olgun plasentada villüslerin toplam yüzey alanı, sadece birkaç metrekare olup, akciğer zar yüzeyinden birkaç kat daha azdır. Bununla birlikte, birçok besin maddeleri ve diğer maddeler, plasenta zarını, akciğer alveol zarı ya da vücudun diğer bölgelerindeki kapiller zarlara benzer şekilde difüzyonla geçerler.

Plasentanın Geçirgenliği ve Zarda Difüzyonla Geçiş

Plasentanın başta gelen işlevi anne kanından fetus kanına *besinlerin* ve *oksijenin*, fetus kanından anneye *atık ürünlerin difüzyonunu sağlamaktır.*

Gebeliğin ilk aylarında, plasenta zarları henüz yeterince gelişmediğinden, oldukça kalındır. Bu nedenle, geçirgenlik de oldukça düşüktür. Plasenta, yeterince büyümediği için yüzey alanı da küçüktür. Buna bağlı olarak toplam iletisi azdır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, geçirgenlik giderek artar. Çünkü zarda difüzyon tabakaları incelmiş ve yüzey alanı yeterince gelişmiştir. Şekil 82-4'de gösterildiği gibi plasental difüzyonda aşırı derecede artış olur.

Plasenta zarlarında, çok ender de olsa "yırtılmalar" olabilir. Buna bağlı olarak, fetal kan hücreleri anneye geçer veya çok daha ender olarak annenin kan hücreleri fetusa geçebilir. Gerçekten de, plasenta zarı rüptürüne bağlı olarak fetusun anne dolaşımına ciddi şekilde kanadığına ait örneklere rastlanmaktadır.

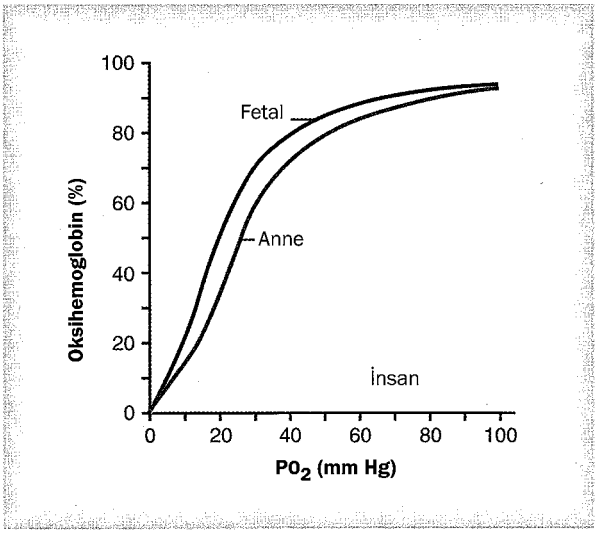
Plasenta Zarında Oksijenin Difüzyonu. Plasenta zarında oksijen difüzyonu, pulmoner zarlardaki oksijen difüzyonu ile hemen hemen aynı ilkelerle gerçekleşmektedir. Bu ilkeler Bölüm 39'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Geniş maternal sinüslerde bulunan erimiş oksijenin, fetal kana geçişi *basit difüzyonla* sağlanır. Burada, oksijen basınç gradyanına bağlı olarak anne kanından fetus kanına doğru geçer. Gebeliğin sonuna doğru, maternal sinüslerde PO_2 değeri yaklaşık 50 mm Hg ve fetal kanın PO_2 değeri ise, plasentada oksijenlendikten sonra ortalama 30 mm Hg olur. Bu nedenle, plasenta zarlarında oksijen difüzyonuna ait ortalama basınç gradyanı, yaklaşık 20 mm Hg'dır.

Plasentadan ayrılan fetal kanın PO_2 değeri 30 mm Hg iken, fetusun bu kandan yeterli oksijeni nasıl alabildiği düşünülebilir. Fetal kanın dokulara O_2 taşıma kapasitesi, PO_2 değeri düşük olduğu halde, anne kanındakine eşdeğer düzeydedir. Bu olayda üç nedenden söz edilebilir:

Birincisi, fetusdaki hemoglobin tipi, doğumdan önce sentezlenen *fetal hemoglobin*'dir. Şekil 82-6'de anne hemoglobini ile fetal hemoglobinin oksijen ayrışma eğrileri karşılaştırılmaktadır. Görüldüğü gibi, fetal hemoglobin eğrisi, anne hemoglobinine göre sola kaymış durumdadır. Bu da, belirli PO_2 düzeyinde fetal hemoglobinin anne hemoglobinine oranla %20-50 daha fazla oksijen taşıyabileceği anlamına gelir.

İkinci olarak, *fetal kanın hemoglobin konsantrasyonu anneninkinden yaklaşık %50 fazladır.* Bu da, fetus dokusuna daha fazla O_2 taşınmasında belki de birinciden daha önemli bir faktördür.

Üçüncü olarak, Bölüm 40'da anlatılan akciğerlerde CO_2-O_2 değişimiyle ilgili *Bohr etkisi* de, fetal kanda oksijen taşınmasını artıran bir başka önemli etkendir. Hemoglobin, düşük PCO_2'de yüksek PCO_2'de taşıya-



ŞEKİL 82-6

Anneye ait ve fetal kanın oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisi. Belirli bir PO_2 değerinde fetal kanın oksijen taşıma kapasitesi, anne kanındakinden çok daha fazla miktardadır. (Metcalfe, Moli, ve Bertels: Fed. Proc 23: 775, 1964.)

bileceğinden daha fazla oksijen taşıyabilir. Plasentaya giren fetal kanda yüksek miktarda CO_2 bulunur. Ancak bu karbon dioksidin büyük bir kısmı fetal kandan anne kanına difüze olur. Karbon dioksit kaybı fetal kanı daha alkalik yaparken, anne kanına giren CO_2 de onu daha asidik yapar. Böylece, fetal kanın O_2 bağlama kapasitesi artarken, anne kanında bu kapasitede azalma meydana gelir. Bu nedenle, anne kanındaki O_2 hemoglobinden ayrılmaya zorlanırken, fetus kanındaki hemoglobinde O_2 artışı gözlenir. Böylece Bohr kayması anne kanında bir yöndeyken, fetal kanda zıt yönde gerçekleşmektedir. Bu iki etki, Bohr kaymasını akciğerlerde oksijen değişiminde olduğu gibi iki kat daha önemli yapar. Bu nedenle, bu etkiye *çifte Bohr Etkisi* adı verilmektedir.

Bu üç faktör yardımıyla, plasentadan ayrılan fetal kanda, PO_2 yalnızca 30 mm Hg olduğu halde, fetus plasenta yoluyla yeterinden fazla miktarda oksijen alabilmektedir.

Miyadındaki plasentanın oksijen için toplam *difüzyon kapasitesi*, zarın iki tarafındaki oksijen basıncı farkının milimetresi (mm Hg) için yaklaşık dakikada 1,2 mililitredir. Bu değer, yenidoğan akciğerlerindeki ile mükemmel bir şekilde karşılaştırılabilir düzeydedir.

Plasenta Zarında Karbon Dioksit Difüzyonu. Anneye ait dokularda olduğu gibi, fetal dokularda da aynı yoldan sürekli olarak karbon dioksit oluşturulmaktadır. Ancak CO_2'in fetusta tek atım yolu plasenta aracılığı ile anne kanıdır. Fetal kanda PCO_2 anne kanındakine oranla 2-3 mm Hg daha yüksektir. Bu küçük basınç farkı zardan yeterli miktarda karbon dioksit difüzyonunu sağlar. Çünkü, CO_2 plasenta membranlarında aşırı çözünürlük özelliğine sahiptir. Bu nedenle de O_2'e oranla 20 kat daha hızlı difüze olabilir.

Plasenta Zarlarında Besinlerin Difüzyonu. Fetusa gerekli diğer metabolik substratlar da fetal kana, oksijene benzer şekilde difüzyonla geçerler. Örneğin, gebeliğin ileri dönemlerinde, fetus annenin vücudundakinden çok daha fazla glikoz tüketmektedir. Artan glikoz gereksinimi, plasenta villusları boyunca uzanan trofoblast hücreleri tarafından glikozun *kolaylaştırılmış difüzyonla* plasenta zarlarından taşınmasıyla karşılanmaktadır. Yani glikoz, trofoblast hücre zarlarından taşıyıcı moleküller taşınmaktadır. Buna rağmen, fetus kanındaki glikoz düzeyi anne kanındakinden %20-30 daha düşük bulunmaktadır.

Yağ asitlerinin hücre zarlarında çözünürlükleri oldukça yüksek olduğundan, anne kanından fetal kana difüzyonu glikoza oranla çok yavaştır. Bundan dolayı, fetus beslenmek amacıyla glikoz kullanmayı tercih eder. Keton cisimleri, potasyum, sodyum ve klorür iyonları anne kanından fetal kana difüzyonla geçerler.

Atık Ürünlerin Plasenta Yoluyla Atılması. Fetusta oluşan diğer atık ürünler de, karbon dioksit gibi difüzyonla fetal kandan anne kanına difüze olurlar ve annenin diğer atık maddeleriyle birlikte vücuttan uzaklaştırılırlar. Bunlar arasında özellikle, *üre, ürik asit, kreatinin* gibi *protein olmayan nitrojenler* en önemlileridir. Fetal kanda üre düzeyi, anne kanındakine göre hafifçe yüksektir. Çünkü, üre plasenta zarlarından kolaylıkla difüze olabilir. Bunun yanında, kreatinin difüzyonu kolay değildir ve oldukça büyük konsantrasyon gradyanına sahiptir. Bu nedenle, fetustan maddelerin atılması plasenta zarında başlıca difüzyon gradyanıyla gerçekleşir. Çünkü, atık maddelerin konsantrasyonları fetal kanda, anne kanına göre daha yüksek düzeydedir.

Gebelikte Hormonal Faktörler

Gebelikte, plasenta büyük miktarlarda *insan koryonik gonadotropini, östrojenler, progesteron* ve *insan koryonik somatomamotropin*'lerini salgılar. Bu hormonların ilk üçü ve belki de dördüncüsü gebeliğin devamlılığı için gerekli hormonlardır.

İnsan Koryonik Gonadotropini ve Korpus Luteumun Devamlılığını Sağlamada ve Menstrüasyonun Önlenmesindeki Etkileri

Menstrüasyon normalde ovulasyondan yaklaşık 14 gün sonra meydana gelir. Bu süreç içinde uterus endometriyumunun büyük bir kısmı uterus çeperinden ayrılarak dışa atılır. Eğer, bu olay yumurtanın gömülmesinden sonra oluşsaydı, gebelik sona erecekti. Oysa, yeni gelişen embriyonik dokular tarafından salgılanan koryonik gonadotropinlerle, bu durum engellenmektedir. Olay şu şekilde gelişmektedir.

Döllenmiş ovumda erken evrelerde, trofoblast hücreler gelişmeye başlar. Bu gelişimle birlikte sinsityotrofoblast hücrelerden anne sıvılarına *insan koryonik gonadotropin* hormonu salgılanmaya başlar. Şekil 82-7'de gösterildiği gibi, bu hormonun salgısı ilk olarak ovulasyondan 8-9 gün sonra başlar yani hormon zigotun endometriyuma yerleşmesinden kısa bir süre sonra kanda ölçülebilir. Daha sonra, salgı hızla yükselir, ovulasyondan 10-12 hafta sonra en üst düzeye ulaşır, sonra yeniden azalmaya başlar ve ovulasyonun 16-20. haftasında oldukça düşük bir değere iner. Bu değer gebeliğin sonuna kadar aynı düzeyde kalır.

İnsan Koryonik Gonadotropininin İşlevleri. İnsan koryonik gonadotropini molekül ağırlığı 39.000 olan glikoprotein yapısında bir hormondur. Yapısal ve işlevsel özellikleri bakımından hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormona benzer. En önemli işlevi, aylık kadın cinsel döngüsü sonunda korpus luteumun bozulmasını engellemektir. Korpus luteumdan normalin üstünde progesteron ve östrojen salgılanmasına neden olur. Bu seks hormonları menstrüasyonu engeller ve endometriyumun sürekli büyümesine ve büyük miktarda besin depolamasına yol açar. Sonuç olarak, normal kadın cinsel döngüsü sırasında endometriyumda gelişen *desiduaya benzer hücreler*, zigot implante olduktan sonra ön plana geçerek, genişlemiş besleyici *desidual hücrelere* dönüşürler.

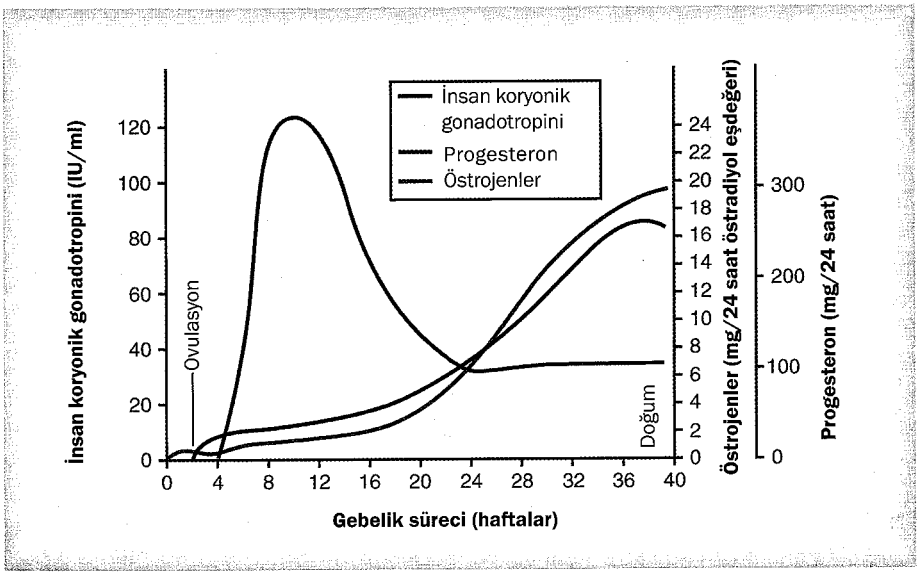
Gebelik başladıktan 1 ay veya biraz daha sonra korpus luteum, insan koryonik gonadotropinlerinin etkisi altında, başlangıç büyüklüğünün yaklaşık iki misli büyüme gösterir. Korpus luteumun östrojen ve progesteron salgısı devam eder. Böylece, uterus endometriyumu, erken dönemde fetal dokuların gelişimi için gerekli olan desidual niteliğini devam ettirir.

Eğer, korpus luteum yaklaşık gebeliğin 7. haftasından önce uzaklaştırılacak olursa, spontan düşük meydana gelir. Bazı durumlarda, 12. haftadan sonra da düşük görülebilir. Bu sürenin sonunda, plasentanın kendisi yeterli miktarlarda östrojen ve progesteron salgılayarak gebelik döneminin geri kalan sürecinde gebeliği sürdürür. Korpus luteum gebeliğin 13. ila 17. haftasından sonra yavaşça küçülmeye başlar.

İnsan Koryonik Gonadotropininin Fetal Testisler Üzerinde Etkileri. İnsan koryonik gonadotropini erkek fetusun testislerinde de *interstisyel hücre* uyarıcı etkisi gösterir. Bu nedenle, erkek fetusların testislerinde doğuma kadar ya da biraz daha uzun süre testosteron yapımı görülür. Gebelikte bu az miktardaki testosteron salgısı, fetusta kadın organları yerine erkek cinsel organlarının gelişmesini sağlar. Gebeliğin sonuna doğru, fetus testislerinden salgılanan testosteron, testislerin skrotuma inmesini sağlar.

Plasentadan Östrojen Salgılanması

Plasenta, korpus luteum gibi hem östrojen hem de progesteron salgılar. Histokimyasal ve fizyolojik çalışma-



ŞEKİL 82-7

Gebeliğin farklı dönemlerinde, östrojen ve progesteronun sekresyon hızları ve koryonik gonadotropinin konsantrasyonu.

larda diğer plasenta hormonları gibi bu iki hormonun da *sinsityal trofoblast* hücrelerden salgılandığı belirlenmiştir.

Şekil 82-7'da gösterildiği gibi, gebeliğin sonuna doğru, plasenta östrojenlerinin günlük yapımı annedeki normal yapıma göre,yaklaşık 30 kat kadar artar. Bunun yanında, plasentanın östrojen salgısı, overlerden salgılanan östrojenden pekçok yönden oldukça farklılık gösterir. Bunlardan en önemlisi, plasentadan salgılanan östrojenler plasentadaki temel substratlardan kendi kendine sentezlenmezler. Bunun yerine, hemen tamamen annenin ve fetusun adrenal bezlerinde bulunan, androjenik steroid bileşikler olan *dehidroepiandrosteron* ve *16-hidroksihidroepiandrosteron*'dan yapılırlar. Bu zayıf androjenler kan yoluyla plasentaya taşınırlar ve trofoblast hücreleri tarafından östradiyol, östron ve östriyole dönüştürülürler. (Fetusun böbreküstü bezi korteksi son derece gelişmiştir. Bezin %80'ini *fetal zon* adı verilen bölge oluşturur. Bu bölgenin başlıca işlevi gebelik süresince dehidroepiandrosteron salgılamaktır).

Gebelikte Östrojenin İşlevleri. Östrojen hormonlarının gebelik döneminde çoğunlukla üreme ve ilgili organlar üzerinde proliferatif etkili olduğu daha önce Bölüm 81'de tartışılmıştır. Gebelik süresince aşırı miktarlarda salgılanan östrojenlerin etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz: (1) Anne uterusunun gelişimine neden olur, (2) annede memelerin büyümesini ve memede duktal yapının gelişmesini sağlar ve (3) annede dış genital organların gelişmesine yol açar.

Buna ek olarak, östrojenler annenin pelvis ligamentlerini gevşetir. Böylece sakroilyak eklemler gevşer ve simfizis pübis daha elastik hale gelir. Bu değişimler, fetusun doğum kanalından geçişini kolaylaştırır.

Gebelik sürecinde östrojenlerin fetus gelişimiyle ilgili, unutulmaması gereken birçok önemli özelliği vardır. Örneğin, embriyonun erken dönemlerinde hücrelerin çoğalmasını hızlandırır ve embriyonun büyümesini sağlar.

Plasentadan Progesteron Salgılanması

Progesteron gebelik için çok önemli ve gerekli bir hormondur. Gerçekte önemi, östrojenle eşdeğer kabul edilebilir. Gebeliğin başlangıcında korpus luteumdan orta miktarlarda, daha sonra plasenta tarafından aşırı miktarlarda salgılanır. Progesteronun salgı hızı, Şekil 82-7'da gösterildiği gibi, gebelik ilerledikçe yaklaşık 10 kat kadar artış göstermektedir.

Progesteronun, gebeliğin normal ilerleyişi yönünden özgül etkileri şöyle sıralanabilir:

1. Progesteron uterus endometriyumunda desidual hücrelerin gelişmesine neden olur. Bu hücreler embriyonun erken evrelerde beslenmesinde önemli rol oynarlar.
2. Progesteron gebe uterusta kasılabilirliği azaltır. Bu olay spontan düşüklere yol açan uterus kasılmalarını engeller.
3. Progesteron implantasyondan önce, annenin uterus ve fallop kanallarındaki salgılarını özgül olarak artırarak *morula* ve *blastosistlerin* gelişmesi için gerekli olan uygun besin maddelerini sağlar. Ayrıca embriyonun gelişiminin erken döneminde hücre bölünmesini etkilediğine de inanılmaktadır.
4. Gebelik sırasında salgılanan progesteron, daha sonra tartışılacağı gibi, annenin memelerini laktasyona hazırlayan östrojene yardım eder.

İnsan Koryonik Somatomamotropini

Daha yeni keşfedilmiş olan bir plasenta hormonuna *insan koryonik somatomamotropini* adı verilmektedir. Bu hormon, molekül ağırlığı yaklaşık 38.000 olan bir proteindir. Hormonun plasentadan salgılanması, gebeliğin yaklaşık 5. haftasında başlar. Hormonun salgılanması, gebeliğin ilerlemesiyle plesanta ağırlığının artışıyla orantılı olarak giderek artar. Koryonik somatomamotropinin işlevleri kesin olarak bilinmemekle beraber, hormonun diğer gebelik hormonları gibi belirli aralıklarla ve onlarla eşdeğer düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır. Bu hormonun pekçok olası önemli etkileri vardır.

İlk olarak, birçok aşağı sınıf hayvanlara verildiğinde, memelerin kısmen geliştiği ve bazı durumlarda süt oluşumunu sağladığı gözlenmiştir. Bu etki hormona ait ilk keşfedilen işlevsel özellik olduğundan ilk önceleri, *insan plasenta laktojeni* adı verilmiş ve prolaktine benzer etkileri olduğuna inanılmıştır. Ancak, insanda laktasyonu artırmak amacıyla kullanıldığında, sonuç başarısız olmuştur.

İkinci olarak, hormon büyüme hormonuna benzer zayıf etkilere sahiptir. Büyüme hormonu gibi, dokularda protein depolanmasına neden olur. Hormonun kimyasal yapısı da büyüme hormonuna benzerlik gösterir. Ancak, büyümeyi hızlandırabilmesi için büyüme hormonuna göre 100 kat fazla hormonun kullanılması gerekir.

Üçüncüsü, insan koryonik somatomamotropini, annede insülin duyarlılığının azalmasına ve buna bağlı olarak glikoz kullanımının azalmasına neden olur. Bu şekilde fetusa büyük miktarlarda glikoz sağlanmaktadır. Çünkü, glikoz fetusun büyümesi için gerekli enerjinin sağlanmasında kullanılan başlıca substrattır. Bu da hormonun önemini açıklar. Bunun ötesinde, hormon annenin yağ depolarından serbest yağ asidlerini harekete geçirerek, metabolizmada alternatif enerji kaynağı oluşturur. Bu nedenle, insan koryonik somatomamotropinin anne ve fetus beslenmesinde özel önem taşıyan genel bir metabolik hormon olduğuna inanılmaktadır.

Gebelikteki Diğer Hormonal Faktörler

Annenin cinsellikle ilgili olmayan tüm endokrin bezleri de gebeliğe karşı belirgin tepkiler gösterir. Bu özellikle annede metabolik yükün artmasından kaynaklanır. Ancak, olayın bir başka nedeni plasenta hormonlarının hipofiz ve diğer endokrin bezler üzerindeki etkilerine de bağlanabilir. Dikkat çeken etkilerin başlıcaları şunlardır:

Hipofiz Salgısı. Gebelik süresince önhipofiz bezi en az %50 oranında genişleme gösterir, özellikle *kortikotropin, tirotropin* ve *prolaktin* hormonlarının yapımı artar. Buna karşılık, folikül uyarıcı hormon ve luteinizan hormon salgıları da hemen hemen tamamen baskılanır. Baskılanma olayı, plasentadan salgılanan *östrojen* ve *progesteronun baskılayıcı* etkisi sonucunda ortaya çıkar.

Kortikosteroid Salgısı. Adrenokortikal *glikokortikoidlerin* salgı hızı, gebelik boyunca orta derecede artış gösterir. Bunun sonucu olarak, anne dokularındaki aminoasitler mobilize olarak fetus dokularının sentezinde kullanılırlar.

Gebe kadında *aldosteron* salgısı, normale göre yaklaşık iki misli yüksektir. Gebeliğin sonunda hormon düzeyi en yüksek noktaya ulaşır. Gebelikte artan aldosteron ve östrojenler birlikte böbrek tübüllerine etki ederek, aşırı miktarda Na^+ geriemilimine neden olurlar. Sonuçta, gebe kadında sıvı tutulması artar ve çoğu kez *gebelikle uyarılan hipertansiyon*'a neden olur.

Tiroid Bezinin Salgıları. Gebelik sürecinde, annenin tiroid bezi genellikle %50'nin üstünde bir büyüme gösterir. Buna uygun olarak da tiroksin yapımı artar. Tiroksin salgısındaki artış kısmen *insan koryonik gonadotropinlerinin* tirotropik etkisi sonucunda, küçük bir kısmı da plasentadan salgılanan özgül bir tiroid uyarıcı hormon olan *insan koryonik tirotropini* tarafından sağlanmaktadır.

Paratiroid Bezlerin Salgıları. Gebelik döneminde genellikle annede paratiroid bezi büyür. Bu olay özellikle, annenin kalsiyumdan fakir diyetle beslenmesi sonucunda belirginleşir. Bezlerin genişlemesi anne kemiklerinden kalsiyum çekilmesine neden olur. Kemiklerden serbestlenen kalsiyum iyonları hem fetus kemiklerinin gelişiminde, hem de annede hücredışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunun normal düzeyde kalmasında rol oynar. Paratiroid hormon salgısı doğumdan sonra, laktasyon süresince daha yoğun artış gösterebilir. Çünkü, bebeğin fetustan kat kat fazla kalsiyum gereksinmesi vardır.

Overler ve Plasentadan "Relaksin" Salgısı. Ovaryum korpus luteumu ve plasentadan östrojen ve progesteron hormonları yanında relaksin adı verilen bir hormon salgılanır. Hormonun korpus luteumdan salgılanması insan koryonik gonadotropinleriyle artış gösterir. Aynı anda korpus luteumdan da büyük miktarlarda östrojen ve progesteron salgılanır.

Relaksin, molekül ağırlığı yaklaşık 9000 olan bir polipeptittir. Östrus dönemindeki sıçan ve kobaylara bu hormon enjekte edildiğinde, simfizis pubis ligamentlerinin gevşediği belirlenmiştir. Ancak bu etki gebe kadında çok zayıf ya da hiç görülmemektedir. Gerçekte, pelvis ligamentlerinin gevşemesi, büyük bir olasılıkla östrojenlerin etkisi altında olmaktadır. Bunun yanında, relaksinin doğum sırasında gebe kadının serviksini yumuşattığı da öne sürülmektedir.

Anne Vücudunun Gebeliğe Yanıtı

Annenin fetusa ve aşırı salgılanan gebelik hormonlarına karşı tepkileri içinde en belirgin olanı seksüel organların büyümesidir. Örneğin, uterus ağırlığı 50 gramdan yaklaşık 1100 grama çıkarken, memelerin büyüklüğü ortalama iki kat artar. Bu dönem içinde vajina genişler ve introitus daha geniş açılma gösterir. Ayrıca, çeşitli hormonların etkisi altında kadında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bazen ödem, akne ve erkeksi görüntü ya da akromegalik özellikler ortaya çıkabilir.

Gebe Kadında Ağırlık Artışı

Gebelik süresince ortalama ağırlık artışı yaklaşık 11 kg'dır. Ağırlığın çoğu özellikle, son iki trimesterde kazanılır. Bunun yaklaşık 3,5 kg'ı fetus, 2 kg'ı amniyon sıvısı, plasenta ve fetal zarlara aittir. Uterus ortalama 1 kg, göğüsler de 1 kg arttığından geriye 4,5 kg'lık artış kalmaktadır. Bunun 3 kg'ı kan ve hücredışı sıvıya ait olup, geri kalan 1,5 kg'ı ise genelde yağ birikimidir. Doğumdan sonra birkaç gün, idrarla hücredışı sıvı kaybı olur. Bu sıvı kaybının nedeni plasentadan salgılanan hormonların devre dışı kalmasıdır.

Gebelik döneminde kadınların genellikle yemek yeme istekleri çok fazladır. Bunun nedeni kısmen besin maddelerinin anneden kan yoluyla fetusa geçmesi, kısmen de hormonal faktörlerle ilgilidir. Gebe kadınlarda dikkat edilmemesi halinde, normal 11 kg yerine 38 kg'a varan kilo artışları olabilir.

Gebelik Döneminde Metabolizma

Gebelik sırasında tiroksin, adrenokortikal hormonlar, seks hormonları gibi pekçok hormonda artışa bağlı olarak, gebe kadında bazal metabolizma hızı, gebeliğin ikinci yarısında %15 kadar yükselir. Bu nedenle, kadın aşırı sıcaklık duygusu hisseder. Ayrıca, fazladan taşınan yük nedeniyle de kas aktivitesinde normalden fazla enerji tüketilmektedir.

Gebelikte Beslenme. Fetusun en çok büyüdüğü dönem, gebeliğin son trimesteridir. Son iki ayda fetusun ağırlığı yaklaşık iki katına çıkar. Doğal olarak, annede gebeliğin son aylarında gastrointestinal kanaldan fetusa gerektiği kadar protein, kalsiyum, fosfat ve demir absorpsiyonu yapılamaz. Bunun yanında, gebeliğin sonuna doğru gereksinimi artan bu maddeler, gebeliğin başlagıcından itibaren büyük bir bölümü annenin depo organlarında, bir kısmı da plasentada olmak üzere depolanmış olarak bulunur.

Eğer gebe kadının diyetinde yeterli besin maddeleri bulunmazsa, annede pekçok eksiklik ortaya çıkabilir. Kalsiyum, fosfat, demir ve vitamin yetersizliği sıklıkla görülmektedir. Örneğin, fetusta kan yapımı için 375 mg demire gereksinim vardır. Buna ek olarak, annede fazladan kan yapımı için 600 mg daha demir gerekir. Gebelik

öncesinde, annede hemoglobin demiri dışında depo edilmiş demir miktarı 100 mg'dır ve hiç bir zaman 700 mg'ın üstüne çıkmaz. Bu nedenle, besinlerle yeterince demir almayan kadınlarda *hipokrom anemi* gelişmesi sıktır. Bunun yanında, gebelikte demir kadar alınması gerekli bir başka madde, D vitaminidir. Çünkü, fetusun kullandığı toplam kalsiyum miktarı az olsa bile, D vitamini eksikliğinde gastrointestinal kanaldan kalsiyum emilimi oldukça azdır. Son olarak, bebeğin doğumundan kısa bir süre önce, annenin diyetine K vitamini eklenir. Böylece bebek için yeterli miktarda protrombin sağlanmış olur ve bu da kanamaları, özellikle doğum sırasında olabilecek beyin kanamalarını önler.

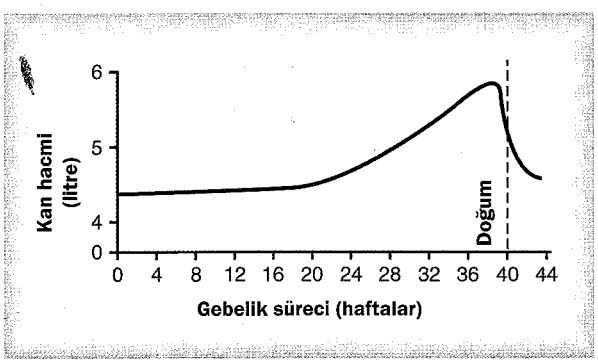
Gebelik Süresince Anne Dolaşım Sistemindeki Değişiklikler

Gebelikte Plasentadan Kan Akımı ve Kalp Debisi. Gebeliğin son ayında, plasentanın maternal dolaşımında kan akım hızı yaklaşık 625 ml/dak civarındadır. Buna metabolizmadaki genel artış eklendiğinde annenin kalp debisi, gebeliğin 27. haftasında normale göre %30-40 artış gösterir. Ancak açıklanamayan nedenlerle kalp debisi gebeliğin son 8 haftasında normalin biraz üstünde olacak kadar düşer. Oysa aynı dönem içinde uterus kan akımı yüksektir.

Gebelikte Kan Hacmi. Annenin kan hacmi doğumdan hemen önce normal değerin %30 kadar üzerindedir. Bu artış Şekil 82-8'de görüldüğü gibi, özellikle gebeliğin 2. yarısında meydana gelir. Kan hacmindeki bu artışın başlıca nedeni, aldosteron ve östrojenlerin artmasıdır. Çünkü, gebelikte artan bu hormonlar böbreklerde sıvı tutulmasına yol açarlar. Bunun yanında, kemik iliğinde aktivitenin artması, sıvı hacmindeki artışa paralel olarak, eritrosit yapımının artmasına neden olur. Böylece, bebeğin doğumu sırasında, annenin dolaşım sisteminde fazladan yaklaşık 1-2 litre kan bulunur. Doğum sırasında bunun sadece dörtte biri eksildiğinden, bu özellik anne için güvenlik faktörü olarak kabul edilebilir.

Gebelikte Annede Solunum

Gebe kadında bazal metabolizma hızı ve ağırlığın artması oksijen tüketiminde, doğumdan hemen önce normale göre %20 artışa yol açar. Karbon dioksit oluşumu da buna uygun olarak artar. Bu etkiler, annede solunum dakika hacminin artmasına yol açar. Gebelik sırasında yüksek düzeydeki progesteronun solunumu daha da arttırdığı kabul edilmektedir. Çünkü, progesteron solunum merkezinin karbon diokside duyarlılığını artırır. Sonuçta, gebe kadında dakikada ventilasyonun yaklaşık %50 oranında arttığı, arteryel PCO_2 değerinin de birkaç mm Hg daha aşağıda olduğu görülür. Bunun yanında, uterusun büyümesi karın içi organların yukarı doğru itilmesine yol açtığından, diyaframın hareketi kısıtlanmaktadır. Bunun sonucu, yeterli ventilasyonu sağlamak amacıyla solunum hızı artmaktadır.



ŞEKİL 82-8

Gebeliğin annenin kan hacmine etkisi.

Gebelikte Annede Boşaltım Sistemi İşlevleri

Gebe kadında idrar oluşum hızı genellikle hafifçe yüksektir. Çünkü, sıvı alımı artmış ve atım ürünleri çoğalmıştır. Buna ek olarak, böbrek işlevlerinde pekçok değişiklik de meydana gelmektedir.

Öncelikle, böbrek tübüllerinde sodyum, klorür ve su geriemilim kapasitesi yaklaşık %50 oranında artar. Bu artışın ana nedeni, plasenta ve adrenal korteksin steroid hormon sentezini artırmasıdır.

İkinci olarak, gebelikte glomerülün filtrasyon hızının %50 oranında artmış olması, idrarla su ve elektrolit kaybına neden olur. Bu son faktör genellikle birinciyle dengede olduğundan, *normal* bir gebede, yaklaşık 3 kg kadar fazla su ve tuz birikimine neden olur.

Amniyon Sıvısı ve Oluşumu

Normalde, *amniyon sıvı* (uterusun içinde yer alan ve fetusun yüzdüğü sıvı) hacmi 500 ml ile 1 litre arasında değişir. Ancak bu miktar birkaç ml ile litrelerce miktar arasında bulunabilir. İzotop araştırmaları, amniyon sıvısının her üç saatte bir tamamen yenilendiğini, sodyum ve potasyum elektrolitlerinin de her 15 saatte bir değiştiğini göstermiştir. Sıvının bir bölümü, fetus böbreklerinden çıkan sıvıları içerir. Aynı şekilde, fetus akciğerleri ve gastrointestinal sistemlerinden de belirli miktarda sıvı emilimi gerçekleşebilir. Bunun yanında, fetus uterus içinde ölmüş olsa bile, amniyon sıvısının değişimi yine de devam eder; bu durum, sıvının çoğunlukla doğrudan amniyotik membranlarda oluşup absorbe edildiğini kanıtlar.

Preeklampsi ve Eklampsi

Gebe kadınların yaklaşık yüzde 5'inde, gebeliğin son birkaç ayında arteryel kan basıncında hızlı bir artışla birlikte idrarla büyük miktarlarda protein kaybı görülür. Bu durum *preeklampsi* veya *gebelik toksemisi* olarak tanımlanır. Genelde, annede böbreklerin su ve tuz tutması sonucu, ağırlık artışı, ödem ve hipertansiyon oluşumu ile tanımlanır. Buna ek olarak vasküler endotel işlevlerinde bozulma görülür. Ayrıca, anne vücudunun pekçok bölgesinde arteryel spazmlar görülür. Arteryel daralma görülen en önemli organlar böbrekler, beyin ve karaciğerdir. Böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı, normal gebe kadındaki değişikliklerin tam tersine azalır. Bu etkiler glomerül yumağının

bazal zarlarının protein birikimi sonucu kalınlaşmasından kaynaklanmaktadır.

Preeklampsinin plasentanın hormonlarının ya da böbreküstü bezi hormonlarının aşırı salgılanması sonucu geliştiğini kanıtlamaya yönelik birçok çalışma bulunmasına rağmen, hastalığın temelinde hormonal bir neden olduğu kanıtlanamamıştır. Bir başka kurama göre preeklampsinin nedeni, fetusun varlığına bağlı gelişen bir tip alerji ya da otoimmünitedir. Gerçekten de, bebeğin doğumunu takiben birkaç gün içinde akut semptomlar kaybolmaktadır. Preeklampsinin plasentanın yeterince kanlanmaması nedeniyle geliştiğini gösteren kanıtlar da vardır. Bu koşullarda plasentadan serbestlenen maddeler, annenin vasküler sisteminde endotel işlev bozukluğu yapar. Normal plasental gelişim sırasında uterus endometriyumunda arteriyoller trofoblastlarla çevrelenir. Anne arteriyolleri kan akımına karşı düşük dirençli bölgelere dönüşürler. Preeklampsili hastalarda anne arteriyolleri bu uyum değişikliğini gösteremez. Bunun nedeni henüz bilinmemektedir. Plasentaya gelen kan miktarında yetersizlik vardır. Bu, sonuçta plasentadan annenin dolaşımına geçen çeşitli maddelerin serbestlenmesine ve damar endoteli işlevlerinin bozulmasına, böbrek kan akımının azalmasına, aşırı su ve tuz birikimine ve kan basıncı artışına neden olur. Plasenta kan akımında azalma ile annede endotel işlev bozukluğu arasında bağlantıyı oluşturan faktörler henüz belirlenmemiştir ancak, bazı deneysel çalışmalar, *tümör nekrozis faktör-α ve interlökin-β* gibi *inflamatuvar sitokinlerin* düzeylerindeki artışın bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Eklampsi, preeklampside görülen etkilerin aşırı düzeyde ortaya çıkmasıdır. Vücuttaki tüm damarlarda aşırı spazm oluşur, klonik konvülsiyonları koma izler. Böbrek debisi çok azalır, karaciğer işlev yapamaz, çoğu kez aşırı hipertansiyon ve genel bir zehirlenme tablosu hakim olur. Genellikle, doğumdan kısa bir süre önce ortaya çıkan bu durum tedavi edilmezse eklamptik hastaların çoğu ölür. Bunun yanında, etkisini hızla gösteren vazodilatatör ilaçlar uygun dozda ve acilen kulanıldığında, arteryel basınç normale döner. Gebeliğin de derhal sona erdirilmesiyle, (gereğinde sezaryenle) mortalite oranı yüzde 1 hatta daha aza indirilebilir.

Doğum

Doğuma Yakın Dönemlerde Uterus Uyarılabilirliğinde Artış

Doğum, basitçe bebeğin dünyaya gelmesidir. Gebeliğin sonuna doğru uterus uyarılabilirliği giderek artış gösterir, sonunda kuvvetli ritmik kasılmalarda bebeği dışarı doğru iter. Uterus aktivitesindeki bu artışın gerçek nedeni henüz bilinmemektedir. Ancak, doğumda kasılmaların zirveye ulaşmasında etkin faktörler iki büyük grupta toplanmaktadır: Birincisi, uterus kasında uyarılmayı artıran hormonal değişimler, ikincisi de ilerleyen mekanik değişimlerdir.

Uterus Kasılmalarını Artıran Hormonal Faktörler

Östrojenlerin Progesterona Oranla artışı. Gebelik süresince progesteron hormonu uterus kasılabilirliğini baskılayarak fetusun atılmasını engeller. Tersine östrojenler kısmen bitişik uterus düz kasları arasındaki yarık bağlantıların sayısını artırarak, kısmen de bilinmeyen nedenlerle uterus kasılmalarını artırır. Her iki hormon da gebelik boyunca giderek artan konsantrasyonlarda salgılanır. Ancak, yedinci aydan sonra östrojen artışı devam ederken progesteron salgısı değişmeden kalır, hatta hafifçe azalır. Bu nedenle, gebeliğin sonuna doğru, *östrojenin progesterona oranının* artması, uterus kasılmalarındaki artıştan kısmen de olsa sorumlu tutulmaktadır.

Oksitosinin Uterusa Etkisi. Oksitosin nörohipofizden salgılanan, özgül olarak uterus kasılmasına neden olan bir hormondur (Bölüm 75'e bakınız). Doğuma yakın dönemlerde, uterus kasılmalarında artışa yol açabilecek dört önemli neden sayılabilir: (1) Gebeliğin son birkaç ayı içinde, uterus kaslarında oksitosin reseptörleri artar. Buna bağlı olarak oksitosine duyarlığı fazlalaşır. (2) Doğum sırasında nörohipofizden oksitosin salgı hızı önemli ölçüde artar. (3) Hipofizektomili hayvanlar yavrularını zamanında dünyaya getirseler de doğum olayı uzar. (4) Hayvan deneyleri, uterus serviksinin doğumda olduğu gibi, uyarılması ve gerilmesi sonucunda, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinden nörojenik bir refleksin başlatıldığı ve arka hipofiz bezinden (nörohipofiz) oksitosin salgısının arttığını göstermiştir.

Fetal Hormonların Uterusa Etkileri. Fetusun hipofiz bezinden giderek artan oksitosin salgılanmasının da uterusun uyarılmasında etkili olabileceği beklenir. Aynı şekilde, adrenal bezden salgılanan yüksek dozdaki kortizol de uterus üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olabilir. Buna ek olarak, fetal zarlar doğum sırasında yüksek konsantrasyonda prostaglandin salgılarlar. Bunların da uterusta kasılma şiddetini artırdığı düşünülmektedir.

Uterus Kasılmalarını Artıran Mekanik Faktörler

Uterus Kaslarının Gerilmesi. Düz kaslı organların basitçe gerilmesi genellikle onların kasılmalarına yol açar. Ayrıca, fetusun hareketleri ile uterusta tekrarlayan, aralıklı gerilmeler de düz kasta kasılmaya yol açar. Özellikle ikizlerin tek çocuğa göre yaklaşık *19 gün* önce doğması, uterus kasılmalarının başlamasında mekanik gerilmelerin önemini vurgular.

Serviksin Gerilmesi ya da İritasyonu. Uterus serviksinin gerilmesi ya da iritasyonunun, uterus kasılmalarının başlamasında özel bir önemi olduğunu düşündüren birçok neden vardır. Örneğin, doğum uzmanları çoğu kez zarları delerek doğuma yardımcı olurlar. Bu şekilde be-

beğin başı, serviksi diğer yöntemlerden daha büyük kuvvetle gerer.

Servikal uyarılmaya bağlı olarak uterus gövdesinin uyarılma mekanizması bilinmemektedir. Serviks sinirlerinin uyarılması ya da gerilmesi uterus gövdesine ulaşan refleksleri başlatabilir ya da sinyallerin serviksten uterus gövdesine ulaşması basitçe miyojenik iletiyle olmaktadır.

Doğumun Başlaması - Bir Pozitif Geribildirim Mekanizması

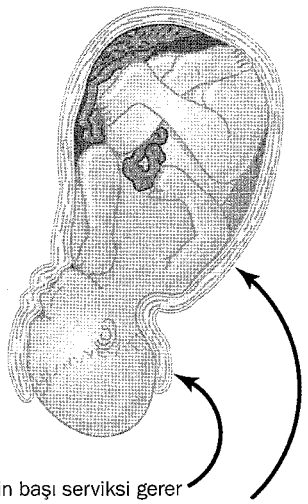
Gebelik ayları boyunca, uterus dönemsel, zayıf, ritmik kasılmalar gösterir. Bu kasılmalara *Braxton Hicks kasılmaları* adı verilir. Bu kasılmalar gebeliğin sonuna doğru giderek artış gösterir. Daha sonra, aniden değişir ve birdenbire, birkaç saat içinde çok kuvvetlenir. Kuvvetli kasılmalar serviksi germeye başlar ve daha sonra bebeği doğum kanalına iterek doğuma neden olur. Bu olaya *doğum*; doğumu sağlayan kuvvetli kasılmalara da *doğum kasılmaları* adı verilir.

Uterusta başlayan yavaş ve zayıf ritmik kasılmaların nasıl birden kuvvetli doğum kasılmalarına dönüştüğü bilinmemektedir. Ancak, son yıllarda fizyolojik kontrol sistemleriyle ilgili çalışmalara dayanılarak, doğum olayının gerçekleşmesinde etkin *pozitif geribildirim* teorisi geliştirilmiştir. Bu teoriye göre, serviksin fetus başıyla gerilmesi, uterus gövdesinde şiddeti giderek artan kasılmalara neden olur. Bu kasılmalarla bebek öne doğru itilir ve serviks daha fazla gerilmeye uğrar. Bu etki uterusta daha şiddetli pozitif geribildirim oluşturur. Böylece, olay tekrar tekrar bebek doğana kadar yinelenir. Şekil 82-9'de bu teoriyi destekleyen bulgular sıralanmıştır.

Öncelikle, doğum kasılmaları tümüyle pozitif geribildirim kurallarına uymaktadır. Şöyle ki, uterus kasılmaları başladıktan ve kritik değeri aştıktan sonra, herbir kasılma bir sonraki kasılmayı şiddetlendirerek en yüksek etkiye ulaştırır. Bölüm 1'den anımsanacağı gibi pozitif geribildirim mekanizması, kontrol sistemlerinde kritik bir değerden sonra, kazancın giderek büyümesi ilkesine dayanır.

İkinci olarak, doğum süresince uterus kontraksiyonlarını artıran iki tip pozitif geribildirim vardır: (1) Serviksin gerilmesi uterus gövdesinin bütünüyle kasılmasına neden olmaktadır. Bu da bebeğin başını aşağı doğru iten ve serviksin daha fazla gerilmesine yol açan bir etkendir. (2) Serviksin gerilmesi, hipofiz bezinden oksitosin salgılanmasına ve buna bağlı olarak uterus kasılabilirliğinin daha fazla artmasına neden olmaktadır.

Teoriyi özetlersek, gebeliğin sonuna doğru uterus kasılabilirliğini artıran pek çok faktörün varlığını ön görebiliriz. Sonuç olarak, uterus kasılmalarından biri uterusu, özellikle serviksi uyaracak kadar kuvvetli olduğunda, uterusun kasılabilirliği pozitif geribildirim ile daha da artar, birbirini izleyen kasılmalar giderek güçlenir ve işlem olay tamamlanıncaya kadar sürer. *Pozitif geribildirimin kazancı kritik düzeyin üzerine çıktığında pozitif geribildirim bir kısır döngüyü başlatmaktadır.*



ŞEKİL 82-9

Doğum sırasında güçlü kasılmaların gerçekleşmesini açıklayan teori.

Doğum sırasında, kasılmalar giderek artarken, birçok yalancı doğumda bu kasılmalar neden birden sönmektedir sorusu da akla gelebilir. Burada, kısır döngünün sürekliliği için her yeni pozitif geribildirim döngüsünün bir öncekinden daha kuvvetli olması gerektiğini hatırlayalım. Eğer, doğum başladıktan sonra bazı kasılmalar uterusu yeterince uyaramıyorsa *pozitif geribildirim gittikçe geriler, böylece doğum kasılmaları sönebilir.*

Doğum Sırasında Karın Kaslarının Kasılmaları

Doğum süresince uterus kasılmalarının kuvvetlenmesiyle, hem uterus hem de doğum kanalından ağrı sinyalleri gönderilir. Bu sinyaller ağrı duyusu yarattıktan başka omurilikten kaynaklanan nörojenik reflekslerle karın kaslarında şiddetli kasılmalara da yol açarlar. Abdominal kasılmaların bebeğin kuvvetle ilerlemesinde katkısı büyüktür.

Doğum Mekaniği

Doğum sırasında uterus kasılmaları, uterus fundusunun tepesinden başlayarak, aşağıya uterus gövdesine doğru

ilerler. Kasılmanın şiddeti tepede ve gövdede büyük, uterusun servikse komşu alt segmentinde zayıftır. Bu nedenle, her uterus kasılması bebeği servikse doğru iten bir baskı yapar.

Doğumun erken dönemlerinde kasılmalar her 30 dakikada bir gelebilir. Doğum ilerledikçe kasılmalar bir ila üç dakikada bir gelmeye başlar. Kasılmaların şiddeti gittikçe artar ve kasılmalar arasında ancak kısa bir gevşeme süresi kalır.

Bebeğin doğuşu sırasında uterus ve abdominal kasların birlikte kasılmaları, her kuvvetli kasılmada fetusa yaklaşık 12 kg'lık bir kuvvet uygular.

Neyse ki, doğum kasılmaları aralıklıdır. Eğer kasılmalar sürekli olsaydı, kuvvetli kasılmalar plasenta kan akımına karşı direnci artırıp hatta zaman zaman durdurarak fetusun ölümüne yol açabilirdi. Gerçekten de, oksitosin gibi çeşitli uterus uyaranlarının aşırı dozda kullanımı uterusta ritmik kasılmalar yerine spazm yaratarak fetusun ölümüne yol açabilir.

Doğumların %95'inde, bebeğin başı dışarı çıkan ilk bölümdür, kalan doğumlar makat gelişi gösterir. Baş bir kama gibi doğum yapılarını genişleterek aşağıya doğru ilerleyen fetus için yolu açar.

Fetusun çıkmasında ilk büyük engel uterusun serviksidir. Gebeliğin sonuna doğru serviks yumuşar ve böylece uterusta doğum kasılmaları başladığında gerilmeye uygun hale gelir. *Doğumun ilk evresi* olarak adlandırılan dönemde serviks giderek genişler ve fetus başının geçebileceği kadar açılır. Bu dönem ilk gebelikte 8-24 saat, daha sonraki gebeliklerde sadece birkaç dakika sürer.

Serviks tamamen genişledikten sonra, genellikle fetal zarlar yırtılır ve amniyon sıvısı vajina yoluyla hızla boşalır. Daha sonra, fetusun başı hızla doğum kanalına girer ve yukarıdan gelen kuvvetin de katkısı ile doğum oluncaya kadar kanal boyunca yoluna devam eder. Bu döneme *doğumun ikinci evresi* adı verilir. Bu dönem daha sonraki gebeliklerde 1 dak kadar sürerken, ilk gebeliklerde 30 dak veya daha uzun sürebilir.

Plasentanın Ayrılması ve Doğumu

Bebeğin doğumundan sonra 10-45 dakika içinde, uterus kasılarak boyutlarını gittikçe küçültür. Bu plasenta ve uterus duvarları arasında bir *kopma* etkisi yapar. Böylece plasenta implantasyon yerinden ayrılır. Plasentanın ayrılması plasenta sinüslerinin açılmasına ve kanamaya neden olur. Ancak, kanama ortalama 350 ml gibi bir miktarla sınırlı kalır. Bunu sağlayan mekanizma: Uterus kaslarındaki düz kas lifleri, uterus duvarından geçen kan damarlarının çevresinde, 8 sayısına benzer yerleşimler göstererek damarları kuşatırlar. Böylece, bebeğin doğumundan sonra uterus kontraksiyonları, daha önce plasentaya kan sağlayan damarları daraltır. Buna ek olarak, plasentanın ayrıldığı bölgede vazokonstriktör prostaglandinlerin oluştuğuna ve bunun da kan damarlarının spazmına yol açtığına inanılmaktadır.

Doğum Ağrıları

Her uterus kasılması annede oldukça şiddetli ağrı yaratır. Doğumun başlangıcında kramp şeklindeki ağrı, kan damarlarına yapılan basınç nedeniyle uterus kaslarının hipokside kalmasına bağlı olabilir. Bu ağrı, uterustan çıkan viseral duysal lifleri taşıyan *hipogastrik sinirler* kesildiğinde hissedilmez.

Ancak, doğumun ikinci evresinde, fetus doğum kanalına girdikten sonra duyulan, çok daha şiddetli ağrı, serviksin, perinenin ve doğrudan vajina kanalının gerilmesi hatta yırtılmasından kaynaklanmaktadır. Bu ağrı viseral duysal sinirler yerine, somatik sinirlerle annenin omuriliği ve beynine iletilmektedir.

Doğumdan Sonra Uterusun Küçülmesi

Doğumdan sonra ilk 4-5 hafta içinde, uterus küçülür. Ağırlığı 1-4 hafta içinde doğumdan hemen sonraki ağırlığının yarısından daha aza iner. Eğer anne süt veriyorsa uterus gebelikten önceki boyutlarına ulaşır. Laktasyonun bu etkisi, daha sonra tartışılacağı gibi, laktasyonun ilk birkaç ayı içinde, hipofiz gonadotropinlerinin ve ovaryum hormonlarının baskılanmasının sonucudur. Uterus küçülmesinin başlangıcında endometriyum üzerindeki plasentanın yeri otolize uğrar ve "loşi" adı verilen vajinal bir akıntıya neden olur. Bu akıntı başlangıçta kanlı olup daha sonra seröz nitelik kazanır ve yaklaşık 10 gün devam eder. Bundan sonra, endometriyum yüzeyi yeniden-epitelize olur ve tekrar normal, gebelik öncesi dönemde olduğu gibi cinsel yaşama hazır hale gelir.

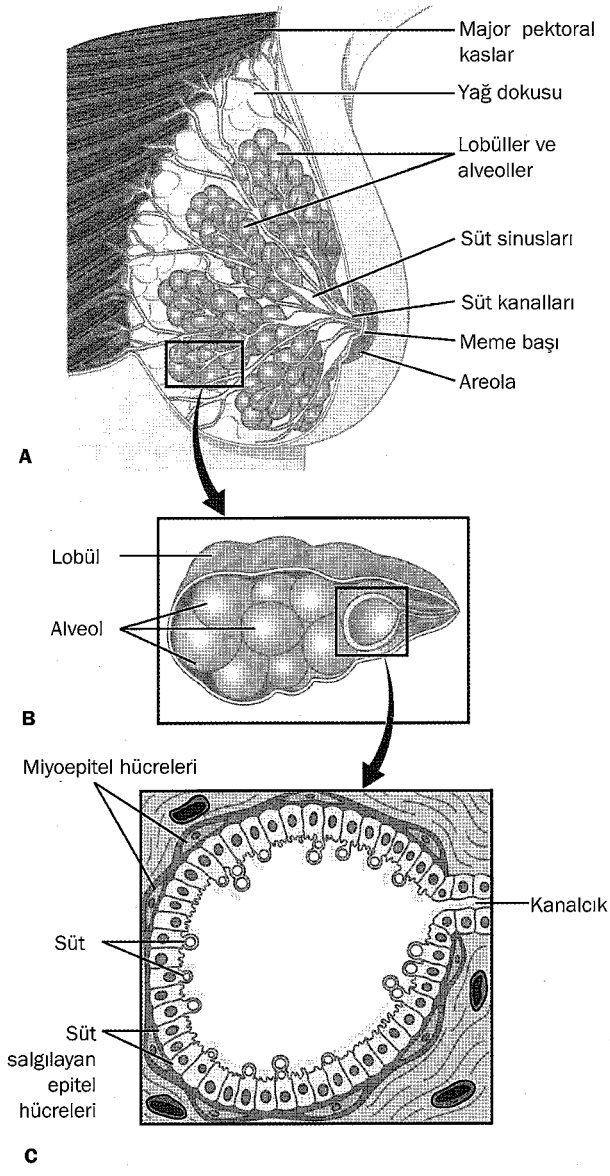
Emzirme

Memelerin Gelişimi

Şekil 82-10'da gösterildiği gibi, memeler pubertede gelişmeye başlar. Bu gelişme aylık cinsel döngü sırasında salgılanan östrojenlerle uyarılır. Östrojenler *meme bezlerinin* büyümesini artırdıkça, meme kitlesinde yağ birikimi de artar. Buna ek olarak, gebeliğin ilerlemesi ile östrojen arttıkça, meme bezleri süt yapımı için gelişimini tamamlar.

Kanal Sisteminin Büyümesi-Östrojenlerin Rolü. Tüm gebelik boyunca plasentadan bol miktarda salgılanan östrojenler kanal sisteminin büyüme ve dallanmasını sağlar. Aynı anda, memelerdeki stroma dokusu artar ve stromada büyük miktarlarda yağ birikir.

Kanal sisteminin büyümesinde etkili en az dört hormon bulunur. Bunlar, *büyüme hormonu, prolaktin, adrenal glikokortikoidler* ve *insülindir*. Bu hormonların memelerin büyümesindeki işlevleri, protein metabolizmasında etkili olmaları ile açıklanabilir.



ŞEKİL 82-10

A-Meme ve meme bezlerini oluşturan salgı lobülleri,alveoller, süt kanalları. *B*-Lobülün büyütülmüş şekli. *C*-Süt salgılayan hücreler ve küçük alveoller.

Lobül-Alveoler Sistemin Gelişmesi-Progesteronun Rolü. Memenin süt salgılayan organ haline gelebilmesi için aynı zamanda, *progesteron* hormonu da gereklidir. Duktal sistemin gelişmesinden sonra progesteron tüm diğer hormonlarla ve özellikle östrojenle birbirlerini destekleyici etki yaparak lobüllerin büyümesini, alveollerin tomurcuklanmasını ve alveol hücrelerinin salgı özelliklerinin gelişmesini sağlar. Bu değişiklikler progesteronun, adet döngüsünün 2. yarısında uterus endometriyumunda oluşturduğu sekretuvar etkilerinin benzeridir.

Emzirmenin Başlatılması Prolaktinin Fonksiyonu

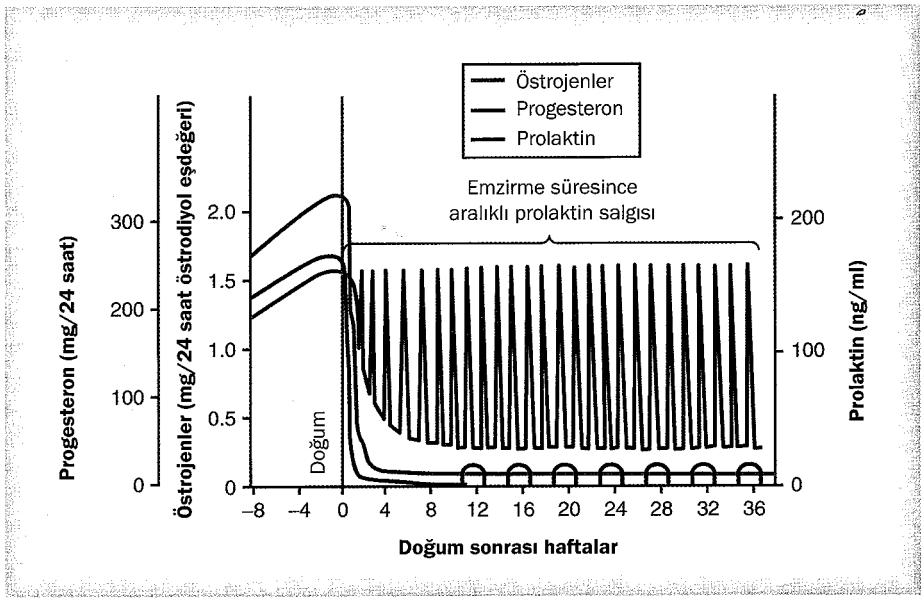
Gebelik sürecinde memelerin fiziksel gelişimi için östrojen ve progesteron mutlaka gerekli olmakla birlikte, her iki hormonunun da özgül etkisi *süt salgılanmasını* baskılamaktır. Diğer taraftan, *prolaktin* hormonu tam ters bir etkiyle süt salgılanmasını sağlar. Bu hormon annenin ön hipofiz bezinden salgılanır. Konsantrasyonu gebeliğin 5. haftasından doğuma kadar giderek artan bir hızla yükselir ve normal gebe olmayan kadınınkinin 10-20 katına ulaşır. Prolaktinin gebeliğin sonundaki en yüksek seviyesi Şekil 82-11'da gösterilmektedir.

Buna ek olarak, plasenta büyük miktarlarda *insan koryonik somatomamotropin*'i salgılar. Bu hormonun da laktojenik özelliği vardır. Gebelik süresince anne hipofizinden prolaktin salgısını destekler. Ancak, östrojen ve porgesteronun, baskılayıcı etkisi nedeniyle, bebek doğuncaya kadar, salgılanan sıvının miktarı günde birkaç mililitreyi geçmez. Doğumdan önce, son birkaç gün ve doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde salgılanan sıvıya *kolostrum* adı verilir. Bu sıvı süttekiyle aynı konsantrasyonlarda protein ve laktoz içerir, ancak hemen hiç yağ içermez ve en yüksek oluşum hızı, süt oluşum hızının yaklaşık 1/100'ü kadardır.

Bebek doğduktan hemen sonra, plasentanın östrojen ve progesteron salgısı birden kesilir. Bu durumda anne hipofiz bezinden salgılanan prolaktin, laktojenik etkisiyle doğal süt oluşturma rolünü üstlenir ve 1-7 gün içinde memeler kolostrum yerine fazla miktarda süt salgılamaya başlarlar. Süt salgısı, annede yeterli miktarda hormon salgılanmasına bağlıdır. Hormonlar arasında özellikle *büyüme hormonu, kortizol, paratiroid hormunu* ve *insüline* gereksinim fazladır. Çünkü süt yapımında gerekli amino asitlerin, yağ asitlerinin, glikoz ve kalsiyumun sağlanması bu hormonlarla gerçekleşir.

Bebeğin doğumundan sonra prolaktinin *bazal seviyesi*, bir kaç hafta içinde gebe olmayan kadındaki düzeye döner (Şekil 82-11). Ancak, annenin bebeği her emzirmesinde, meme başından hipotalamusa ulaşan sinirsel sinyaller, yaklaşık bir saatlik süreler içinde prolaktin sekresyonunun 10-20 kat artmasına neden olur (Şekil 82-11). Prolaktin hormonu memeyi etkileyerek, meme bezlerinden alveollere süt salgılanmasını sağlar. Bu şekilde, meme bir sonraki emzirme dönemine hazır hale gelir. Eğer prolaktinin eylemi, hipotalamustaki ya da hipofizdeki haraplanmalar nedeniyle engellenmişse veya emzirme olayı devam etmezse memenin süt verme yeteneği 1 veya daha fazla hafta içinde kaybolur. Oysa, çocuk emmeye devam edecek olursa, süt üretiminin hızı 7-9 ay içinde oldukça azalmasına rağmen, yıllarca sürebilir.

Prolaktin Salgılanmasının Hipotalamus Tarafından Kontrolü. Hipotalamus, prolaktin salgısının kontrolünde en önem-



ŞEKİL 82-11

Doğum öncesi 8. haftadan başlayarak doğum sonrası 36. haftaya kadar östrojen, progesteron ve prolaktin salgısı. Özellikle prolaktin salgısının birkaç haftada bazal düzeye inişine, emzirme sırasında ve sonraki dönemlerde aralıklı olarak (her defasında 1 saat kadar) belirgin artışına dikkat ediniz.

li rolü oynar. Bu kontrol mekanizması gerçekte, ön hipofiz bezinin tüm hormonları için geçerlidir. Ancak prolaktinin kontrolünde bir ayrıcalık söz konusudur. Hipotalamus tüm diğer hormonların yapımını uyarırken, prolaktin oluşumunu baskılar. Sonuç olarak, hipotalamus haraplanması ya da hipotalamus-hipofiz portal sisteminde bir engel prolaktin salgısını artırır. Oysa bu koşullarda, ön hipofizin diğer hormonlarında azalma görülür.

Prolaktinin ön hipofiz bezinden salgısının, hipotalamusta oluşan bir baskılayıcı faktörle sağlandığına inanılmaktadır. *Prolaktin inhibitör hormon* adı verilen bu faktör hipotalamik hipofiz portal sistem yoluyla ön hipofize ulaşır. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinden salgılanan ve prolaktin salgısını yaklaşık 10 kat azaltabilen bu faktör, neredeyse tamamen katekolamin *dopamin* ile aynıdır.

Doğumdan Sonraki Aylar Boyunca, Emziren Kadınlarda Ovaryum Döngüsünün Baskılanması. Emziren annelerin çoğunda ovaryum döngüsü ve ovulasyon, bebeğin memeden kesilmesinden birkaç hafta sonrasına kadar yeniden başlamaz. Bunun nedeni, emzirme sürecinde, memeden hipotalamusa gönderilen sinirsel uyarıların, prolaktin salgısını artırması yanında, hipotalamustan gonadotropin salgısını ve buna bağlı olarak luteinizan hormon ve folikül uyarıcı hormon salgısını baskılamasıdır. Bazı annelerde, özellikle bebeklerini belirli zamanlarda emziren annelerde, laktasyondan aylar sonra, hipofiz bezi yeniden yeterli miktarlarda gonadotropik hormon salgılamaya başlar ve emzirme devam etse bile aylık cinsel döngü yeniden başlar.

Süt Salgısında Ejeksiyon ya da "Akıtma" İşlemi - Oksitosinin İşlevi

Süt meme alveollerinde sürekli olarak salgılanır; ancak, alveollerden kanallara geçişi kolay olmaz. Bu nedenle, meme başından sürekli sızmaz. Süt alveollerden kanallara, bebek ona erişmeden önce *fışkırtılmalıdır*. Bu olay, hipofiz arka lobu hormonu olan *oksitosinin* yer aldığı nörolojik ve hormonal bir refleksle sağlanır.

Bebek ilk kez memeyi emmeye başladığında, memeden gerçekte hiç süt gelmez. Duysal impulslar somatik sinirler yoluyla meme başlarından omuriliğe, oradan da hipotalamusa iletilir ve buradan *oksitosin* ve eşzamanlı olarak prolaktin salgısına neden olur. Oksitosin kan yoluyla memeye geldiğinde, alveollerin dış duvarını çevreleyen *miyoepitel hücrelerin* kasılmalarını sağlar. Bu nedenle, süt alveollerden kanallara 10-20 mm Hg basınçla geçer. Daha sonra, bebeğin emmeye başlamasıyla süt memeden uzaklaştırılır. Böylece, bebek emmeye başladıktan 30 saniye ile 1 dakika içinde süt akmaya başlar. Bu olaya *sütün fışkırtılması* eya *sütün akıtılması* adı verilir.

Memenin birinin emilmesi, süt akmasına sebep olurken olay yalnız o memede kalmaz, karşı memede de gerçekleşir. Bebeğin annesi tarafından kucağa alınması ya da ağlayan bebeğin sesinin duyulmasıyla, hipotalamusa, süt fışkırmasına neden olacak biçimde yeterli bir duygusal sinyal gönderilmesi, özellikle ilginçtir.

Süt Fışkırmasının Baskılanması. Bebeğin emzirilmesinde göz önüne alınması gereken önemli bir problem, birçok psikolojik faktörlerin ya da vücuttaki genel sempatik uyarılmanın, oksitosin salgısını baskılayarak, sütün fış-

TABLO 82-1

Sütün Bileşimi

	İnsan Sütü (%)	İnek Sütü (%)
Su	88,5	87,0
Yağ	3,3	3,5
Laktoz	6,8	4,8
Kazein	0,9	2,7
Laktalbumin ve diğer proteinler	0,4	0,7
Kül	0,2	0,7

kırmasının bastırılmasıdır. Bu nedenle, pekçok anne bebeklerini emzirmede başarılı olmak istiyorsa, huzurlu bir lohusalık dönemi geçirmelidir.

Sütün Bileşimi ve Annede Emzirmeye Bağlı Metabolik Akış

Tablo 82-1'de insan sütü ve inek sütünün bileşimleri gösterilmektedir. İnsan sütünde laktoz konsantrasyonu, inek sütünden yaklaşık %50 daha fazladır. Böyle olduğu halde inek sütü, genellikle iki ya da daha fazla kat protein içerir. Son olarak, kalsiyum ve öteki mineraller insan sütünde, inek sütünün sadece üçte biri kadardır.

Emzirmenin yüksek olduğu dönemde, günde yaklaşık 1,5 litre süt oluşur (eğer annenin ikizleri varsa daha çok olabilir). Emzirme düzeyinin yüksek olduğu bu koşullarda annede büyük miktarlarda substrat oluşumu gerçekleşir. Örneğin, annede 50 gram yağ süte karışır ve anne her gün glikozun dönüşüyle oluşan 100 g. civarında laktoz kaybeder. Bu nedenle anne yeterince süt ve D vitamini almıyorsa, süt verme sırasında kalsiyum ve fosfat kaybı, alımdan daha fazla olur. Gerekli kalsiyum ve fosfatı sağlamak üzere paratiroid bezleri büyür ve kemikler giderek kalsiyum kaybederler. Anne kemiklerinin dekalsifikasyonu gebelik süresince büyük sorun oluşturmaz ama emzirme sırasında daha büyük önem kazanır.

Sütteki Antikorlar ve Diğer Anti-Enfeksiyöz Maddeler. Süt sadece yenidoğanın besin gereksinimlerini karşılamakla kalmaz, aynı zamanda enfeksiyonlara karşı korumada da önemlidir. Örneğin, sütte besin maddelerinin yanısıra çok farklı tipte *antikorlar* ve diğer anti-enfeksiyöz maddeler de salgılanır. Ayrıca *nötrofil* ve *makrofajlar* dahil çeşitli tipte lökositler de salgılanır. Bunların bir kısmı özellikle ölümcül enfeksiyonlara yol açabilen bakterileri ortadan kaldırırlar. Bunlar arasında, yenidoğanda ölümcül diyarelere yol açabilen *Escherichia coli* bakterilerine karşı antikorlar ve makrofajlar önem taşır.

Bebeğin beslenmesi için anne sütü yerine kullanılan inek sütünde bulunan koruyucu maddeler ise genellikle çok düşük değerdedir, çünkü insan vücudunun iç ortamında normalde dakikalar içinde yok edilirler.

Kaynaklar

Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, Granger JP: Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction.News Physiol Sci 16:282,2001.

Ben-Jonathan N,Hnasko R:Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor.Endocr Rev 22:724,2001.

Casey ML, MacDonald PC: The endocrinology of human parturition.Ann N Y Acad Sci 828:273,1997.

Challis JR, Lye SJ, Gibb W, et al: Understanding preterm labor.Ann N Y Acad Sci 943:225,2001.

Cross JC, Simmons DG, Watson ED: Chorioallantoic morphogenesis and formation of the placental villous tree. Ann N Y Acad Sci 995:84,2003.

Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, et al: New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. J Am Soc Nephrol 15:2440,2004.

Dekker G,Sibai B:Primary,secondary,and tertiary prevention of pre-eclampsia.Lancet 357:209,2001.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523,2000.

Gimpl G,Fahrenholz F:The oxytocin receptor system:structure,function,and regulation.Physiol Rev 81:629,2001.

Goffin V,Binart N,Touraine P,Kelly PA:Prolactin:the new biology of an old hormone.Annu Rev Physiol 64:47,2002.

Hall JG:Twinning.Lancet 362:735,2003.

Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP: Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation.Ann N Y Acad Sci 997:150,2003.

Khalaf Y: ABC of subfertility: tubal subfertility. BMJ 327:610,2003.

Khalil RA, Granger JP: Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 283:R29, 2002.

Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. Nat Rev Immunol 4:565,2004.

MacLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation.N Engl J Med 350:367,2004.

Mastorakos G, Ilias I: Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. Ann N Y Acad Sci 997:136,2003.

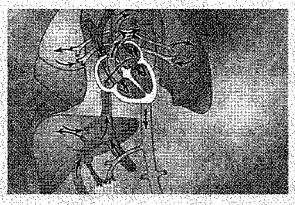
Moffett-King A:Natural killer cells and pregnancy.Nat Rev Immunol 2:656,2002.

Roberts JM, Cooper DW: Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia.Lancet 357:53,2001.

Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M: Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy.Hypertension 41:437,2003.

Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al: Maternal nutrition and fetal development.J Nutr 134:2169,2004.

Fetusun ve Yenidoğanın Fizyolojisi



Fetusun gelişimi, bebeğin doğumdan hemen sonraki değişimi ve yaşamın ilk yıllarındaki büyüme ve gelişmenin her boyutuyla tartışılması, kadın doğum ve pediyatri derslerinin alanına girer. Ancak, birçok fizyolojik ilke yenidoğanda farklıdır. Bu bölümde bu ilkelerin en önemlileri tartışılmaktadır.

Fetusun Büyümesi ve İşlevsel Gelişimi

Başlangıçta, fetusun zarlarının ve plasentanın gelişimi, fetusun gelişmesine oranla çok hızlıdır. Blastosistin implantasyonundan sonra 2-3 hafta süreyle, fetus hemen hemen mikroskobik boyutlardadır. Ancak Şekil 83-1'de gösterildiği gibi, fetusun boyu, zamanla orantılı olarak giderek uzar. Onikinci haftada boy yaklaşık 10 cm, 20. haftada 25 cm ve miyadında (40 hafta) 53 cm'dir. Fetusun ağırlığı, uzunluğunun küpü ile orantılı olduğundan, ağırlık da yaklaşık fetus yaşının küpü ile orantılı olarak artar.

Şekli 83-1'de belirtildiği gibi, gebeliğin ilk 12 haftasında ağırlık yok denecek düzeydedir, 23. haftada yaklaşık 0,5 kg'a ulaşır. Gebeliğin son üç ayında fetus birden ağırlaşır, doğumdan iki ay önce yaklaşık 1,5 kg, doğumdan bir ay önce 2,2 kg, doğumda 3,5 kg olur. Normal yenidoğanın doğum ağırlığı 2,2 kg ile 5,5 kg arasında değişir.

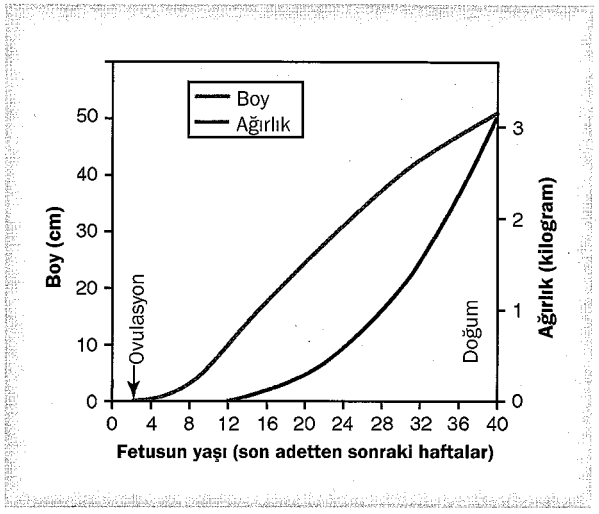
Organ Sistemlerinin Gelişimi

Yumurtanın döllenmesinden sonra, bir ay içinde fetusun tüm organları, kaba özellikleriyle belirmiştir ve gelişmeye başlar. Daha sonra 2-3 aylık süreç içinde organların daha çok detayları belirginleşir ve görülebilir hale gelirler. Dördüncü aydan sonra, fetusun organları kabaca yenidoğanınkiyle aynıdır. Ancak, herbir organda hücresel gelişim genellikle gelişimini tamamlamış şeklinden çok uzaktır ve gelişimin tamamlanması için gebeliğin geri kalan 5 ayına gereksinim vardır. Doğum anında bile, özellikle sinir sistemi, böbrekler ve karaciğer gibi bazı yapılar gelişimlerini tam anlamıyla tamamlamamışlardır. Bu konu daha sonra, bölüm içinde daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Dolaşım Sistemi. İnsan kalbi döllenmenin 4. haftasında, dakikada yaklaşık 65 atımla çalışmaya başlar. Doğumdan hemen önce, atım hızı dakikada 140'a ulaşacak şekilde büyük bir artış gösterir.

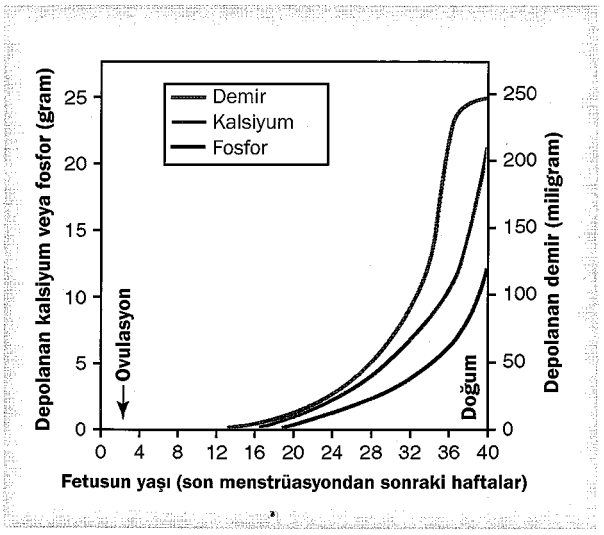
Kan Hücrelerinin Oluşumu. Çekirdekli eritrositlerin yapımı gebeliğin yaklaşık 3. haftasında vitellus kesesi ve plasentanın mezotelyal tabakalarında başlar. Bunu izleyen hafta içinde (4-5 haftada) fetal mezenkim hücreleri ve fetal kan damarlarının endotel hücreleri, çekirdeksiz eritrositleri oluşturmaya başlarlar. Daha sonra, yaklaşık 6. haftada, kan hücrelerinin yapımını karaciğer üstlenir ve 3. ayda dalak ve vücudun diğer lenfoid dokuları da kan hücrelerini oluşturan dokular arasına katılır. Fetal yaşamın 3. ayından itibaren, eritrositlerin ve çoğu lökositlerin başlıca kaynağı kemik iliği iken, lenfoid dokularda lenfosit ve plazma hücrelerinin yapımı sürer.

Solunum Sistemi. Fetal yaşam sürecinde solunum işlevleri oluşamaz, çünkü amniyotik boşlukta hava bulunmaz. Ancak, gebeliğin ilk trimesteri sonunda solunum hareketleri girişimi başlar. Dokunma uyarıları ve özellikle fetal asfiksi solunum girişimini uyarır.



SEKİL 83-1

Fetusun büyümesi.



SEKİL 83-2

Gebeliğin farklı dönemlerinde fetusta kalsiyum, fosfor ve demir depolanması.

Gebeliğin son 3-4 ayında, fetusun solunum hareketleri, bilinmeyen nedenlerle baskılanır ve akciğerler hemen hemen bütünüyle havasız durumdadır. Solunumun fetusun yaşamının son aylarında baskılanması, akciğerlerin amniyon sıvısı ve gastrointestinal kanaldan atılan mekonyumdaki artıklarla dolmasını engeller. Ayrıca, doğuma kadar, alveol epitelinden akciğerlere az miktarda sıvı salgılanır ve böylece akciğer boşluklarının temiz sıvı ile dolması sağlanır.

Sinir Sistemi. Fetusta gebeliğin 3. ve 4. aylarında omurilik hatta beyin sapını ilgilendiren refleslerin çoğu mevcuttur. Ancak, merkezi sinir sisteminin serebral korteksi ilgilendiren işlevlerinin çoğu, doğum sırasında bile tam gelişmemiştir. Gerçekten de, beyindeki bazı büyük traktusların miyelinizasyonu, ancak postnatal yaşamın birinci yılı sonunda tamamlanır.

Gastrointestinal Sistem. Gebeliğin ortalarında fetus büyük miktarlarda amniyon sıvısı yutarak absorbe etmeye başlar. Son 2-3 ayda gastrointestinal işlev normal yenidoğandakine yakındır. Az miktarda *mekonyum* gastrointestinal kanalda sürekli olarak yapılır ve kalın barsaklardan amniyon sıvısına atılır. Mekonyum kısmen amniyon sıvısının yutulmuş kalıntılarından, kısmen de *müküs* ve gastrointestinal mukoza ve bezlerin salgı artıklarından oluşur.

Böbrekler. Fetusun böbrekleri idrar yapımına, gebeliğin ikinci trimester döneminde başlar ve amniyon sıvısının, %70-80'i fetüs idrarından oluşur. Fetüste, anormal böbrek gelişimi veya böbrek işlevlerindeki ciddi yetersizlikler, amniyon sıvısının oluşumunu önemli oranda azaltır (*oligohidramnios*) ve fetüs ölümüne yol açabilir.

Fetusun böbrekleri idrar oluşturmasına rağmen, fetal hücredışı sıvı hacmini, elektrolit dengesini, özellikle asit-baz dengesini düzenleyen kontrol sistemleri, fetal yaşamın, ileri dönemlerine kadar yoktur. Bu kontrol ancak, doğumdan birkaç ay sonra gelişir.

Fetus Metabolizması. Fetusun enerji için kullandığı başlıca madde glikozdur. Çok yüksek hızda yağ ve protein depolayabilir. Yağların çoğu olmasa bile büyük bir miktarı, doğrudan anne kanından emilmek yerine, glikozdan sentez edilir. Bu genel ilkeler dışında, fetusta kalsiyum, fosfat, demir ve bazı vitaminlerin metabolizması ile ilgili bazı özel problemler vardır.

Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması. Şekil 83-2'de fetusta kalsiyum ve fosfat birikim hızı gösterilmiştir. Gebelik süresince ortalama 22,5 g kalsiyum ve 13,5 g fosfor depolanır. Bu miktarın yaklaşık yarısı gebeliğin son dört haftasında depolanır ve bu da kemiklerin hızlı kemikleşme dönemine rastlar. Bu dönem aynı zamanda fetusun hızla ağırlık kazandığı süreçtir.

Fetal yaşamın ilk dönemlerinde kemikler henüz kemikleşmemiştir ve çoğunlukla kıkırdak matrikse sahiptir. Gerçekten de, gebeliğin yaklaşık 4. ayına kadar radyografilerde hiç bir kemikleşme görülmez.

Gebelik sırasında fetusa gerekli olan toplam kalsiyum ve fosfat miktarı anne kemiklerindeki miktarın sadece %2'sine eşittir. Bu da, anneden geçişin en düşük düzeyde olduğunu gösterir. Ancak, doğumdan sonra emzirme süresince çok büyük miktarda iyon geçişi gerçekleşir.

Demir Birikimi. Şekil 83-2'de fetusta kalsiyum ve fosfata oranla çok hızlı bir demir birikimi olduğu görülmektedir. Demirin büyük bir kısmı, yumurtanın döllenmesinden 3 hafta sonra oluşmaya başlayan hemoglobinin yapısında bulunur.

Demirin küçük bir kısmı ise, annede gebelik öncesinde uterusun endometriyumunda, ovum implante olmadan önce konsantre olur. Bu demir gebeliğin erken

evrelerinde eritrosit yapımında kullanılmak üzere trofoblastik hücreler aracılığıyla embriyoya sunulur. Gelişimini tamamlayan fetusun vücudunda bulunan demirin yaklaşık üçte biri karaciğerde depolanır. Bu demir doğumdan birkaç ay sonra, yenidoğan tarafından ek hemoglobin yapımı için kullanılacaktır.

Vitaminlerin Depolanması ve Kullanımları. Fetusa, erişkinlere eşdeğer düzeyde vitamin gereklidir. Bazı koşullarda bu gereksinim daha da artar. Vitaminlerin fetustaki işlevleri genellikle erişkin işlevleriyle aynıdır (Bölüm 71). Ancak, birçok vitaminin özel işlevlerinden söz edilmelidir.

B vitaminleri, özellikle B_{12} vitamini ve folik asit eritrositlerin ve sinir dokularının oluşumu için olduğu kadar, fetusun büyümesi için de gereklidir.

C vitamini, hücrelerarası maddelerin, kemik matriksi ve bağ dokusu liflerinin oluşumu için gerekli bir vitamindir.

D vitamini fetusta kemiklerin büyümesi için gereklidir. Daha da önemlisi, annede gastrointestinal kanaldan yeterli kalsiyumun emilimi için gereklidir. Annenin vücut sıvılarında fazla miktarda vitamin bulunuyorsa, bu vitamin fetusun karaciğerinde depolanır ve doğumdan aylarca sonra yenidoğan tarafından kullanılabilir.

E vitamini, işlevi tam bilinmemekle birlikte, embriyonun gelişimi için gereklidir. Yokluğu, deney hayvanlarında gebeliğin erken evrelerinde spontan düşüklere neden olmaktadır.

K vitamini, fetus karaciğerinde Faktör VII, protrombin ve diğer birçok koagülasyon faktörünün sentezinde kullanılır. Annede K vitamini yetersizliği, hem annede hem de fetusta faktör VII ve protrombin eksikliği oluşturacaktır. K vitamininin büyük bir kısmı annenin kalın barsağında bakterilerin faaliyetiyle oluşur. Yenidoğanda yaşamın ilk haftalarında, normal barsak florası oluşuncaya kadar K vitamini kaynağı yetersizdir. Bu nedenle, fetusun karaciğerinde az miktarda da olsa anneden gelen K vitaminin depolanması fetal kanamaları önlemesi özellikle bebek başının doğum kanalında sıkışması durumunda beyin kanamasını önlemesi açısından önem taşır.

Yenidoğanın Uterus Dışındaki Yaşama Uyumu

Solunumun Başlaması

Doğumun bebek üzerinde en belirgin etkisi, anne ile bebek arasındaki plasenta bağlantısının ortadan kalkması ve bu yolla sağlanan metabolik desteğin kaybolmasıdır. İlk anda gerekli olan en önemli uyum yenidoğanın solunuma başlamasıdır.

Doğumda Solunumu Başlatan Neden. Anestezi altında bulunmayan annenin yaptığı doğum sonrasında, bebek 1 dakikadan daha kısa bir süre içinde normal ritmik solunumuna başlar. Fetusun derhal solumaya başlaması, solunumun dış dünya ile ani temas sonucu başladığını gösterir. Bu olay olasılıkla şu nedenlere bağlıdır: (1) doğum olayı nedeniyle gelişen hafif asfiksi durumu ve (2) ani soğuyan deriden kalkan duysal uyaranlar. Solunumun hemen başlamadığı durumlarda, bebek giderek hipoksik ve hiperkapnik hale gelir. Bu durum, solunum merkezine ek uyaranlar göndererek birkaç dakika sonra solunumun başlamasını sağlar.

Doğumda Solunumun Gecikmesi veya Anormal Solunum-Hipoksi Tehlikesi. Eğer anneye doğum sırasında genel anestezi uygulanmışsa, çocuk da kısmen anestezi altındadır ve solunumu dakikalarca gecikebilir. Bu da obstetrik anestezinin olabildiğince yüzeysel olması gerektiğini gösterir. Ayrıca, doğum sırasında travmaya uğrayan ya da doğumu uzun süren birçok yenidoğanda, solunum geç başlar veya hiç başlamayabilir. Bunda iki faktörün etkili olması beklenir. Birincisi, bu bebeklerin az bir kısmında, intrakranyal hemoraji veya beyin zedelenmesi solunum merkezini ileri derecede baskılayarak beyin sarsıntısı sendromu yaratır. İkinci olarak ve büyük olasılıkla çok daha önemlisi, doğum sırasında uzun süreli hipoksi solunum merkezinin ciddi depresyonuna neden olabilir.

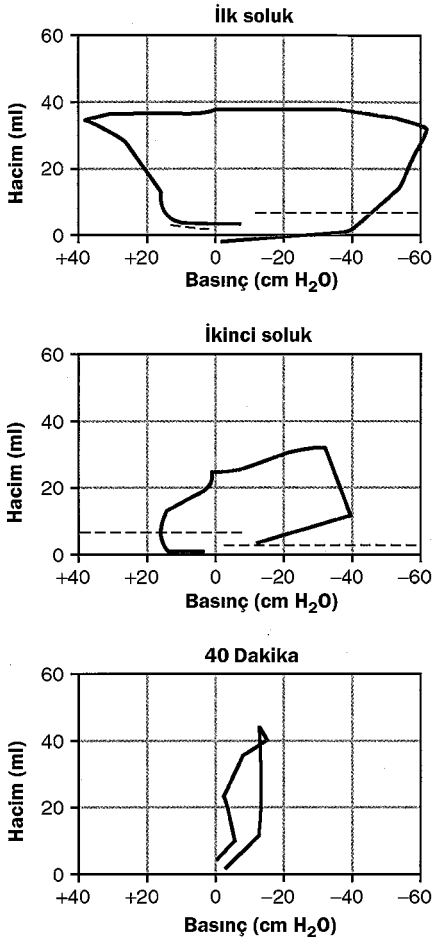
Hipoksi doğum sırasında sıklıkla görülebilir. Bu durum (1) göbek kordonu sıkışması, (2) plasentanın erken ayrılması, (3) uterusun çok şiddetli kasılması ve bu nedenle anneden plasentaya gelen kan akımının kesilmesi veya (4) annenin derin anestezi altında olması, buna bağlı olarak anne kanının yeterince oksijenlenmemesi gibi nedenlere bağlı olabilir.

Yenidoğanın Dayanabileceği Hipoksi Derecesi. Erişkinde yalnız 4 dakikalık bir solunum durması bile çoğunlukla ölüme neden olur. Bunun yanında, yenidoğan genellikle doğumdan sonra, 10 dakika soluk almadan yaşayabilir. Ancak, solunum 8-10 dakika gecikirse beyinde kalıcı hasarlar meydana gelir. Başlıca, talamus, kollikulus inferiyor ve beyin sapının öteki alanlarında gelişen lezyonlar, vücudun birçok motor işlevini bozar.

Doğumda Akciğerlerin Genişlemesi. Doğumda alveol çeperleri, alveolleri dolduran sıvının yüzey gerilimi nedeniyle kollabe olmuştur. Yüzey gerilim etkisinin kaldırılması ve alveollerin açılabilmesi için 25 mm Hg'dan daha fazla bir negatif inspirasyon basıncı gerekir. Alveollerin bir kez açılması solunum hareketleri için zayıf da olsa, yeterlidir. Ayrıca, yenidoğanın ilk solunumu son derece güçlü olduğundan, intraplevral boşlukta genellikle 60 mm Hg'ya varan negatif bir basınç oluşturur.

Şekil 83-3'de gösterildiği gibi, solunum hareketlerinin başlayıp, akciğerlerin açılabilmesi için büyük bir güç gereklidir. Üstte yer alan basınç-hacim (kompliyans) eğrisi doğumdan sonraki ilk solunuma aittir. İlk olarak, eğrinin alt kısmının *sıfır basınç noktasında başlayıp* sağa hareket ettiğine dikkat edin. Eğride negatif basıncın -40 cm H_2O (-30 mm Hg) erişinceye kadar akciğerlerdeki hava hacminin hemen hemen sıfırda kaldığı görülmektedir. Daha sonra, negatif basınç, -60 cm H_2O'ya erişince yaklaşık 40 ml kadar hava akciğerlere girer. Akciğerlerin söndürülebilmesi için bronşiyollerdeki sıvının viskoz direnci yenilmelidir. Bunun için yaklaşık +40 cm H_2O'lık pozitif bir basınç gereklidir.

İkinci solunumun çok daha kolay olduğuna dikkat ediniz. Hem (-) hem de (+) basınçlar çok daha azdır. Bununla beraber üçüncü kompliyans eğrisinde görüldüğü gibi,



ŞEKİL 83-3

Yenidoğanda, doğum sonrası akciğerlerin basınç-hacim (kompliyans) eğrileri; yaşamın ilk iki solunumunda aşırı bir gücün gerektiği ve doğumundan 40 dakika sonra normale yakın bir kompliyansın geliştiği görülmektedir (Smith'den: The first breath. Sci Amer., 209: 32, 1963, 1963 Scientifc Am. Inc. Tüm hakları saklı.)

solunum doğumdan 40 dakika sonrasına kadar tam anlamıyla normal değildir. Daha sonra, Bölüm 38'de gösterilen normal erişkin eğrisi ile karşılaştırılabilecek duruma gelir.

Sürfaktan Eksikliğine Bağlı Sıkıntılı Solunum Sendromu. Yenidoğan bebeklerin çok azında, özellikle prematüre ya da diyabetik annelerden doğmuş bebeklerde, doğum sonrası ilk saatlerde, birkaç saatten günlere uzayabilen çok ciddi sıkıntılı solunum sendromu gelişebilir ve çoğu kez bu çocuklar ertesi gün veya daha sonra ölür. Bu tip çocukların akciğerlerinde, ölümden sonra kapillerden alveollere sızmış plazma benzeri, bol proteinli bir sıvı bulunur. Bu sıvıda dökülmüş alveol epitel hücrelerine de rastlanır. Belirtilen koşullarda, akciğer preparatlarının mikroskobik bulguları alveolleri dolduran içeriğin hiyalin membran görünümünde olduğunu gösterir. Bu nedenle hastalığa *hiyalin membran hastalığı* adı verilir.

Sıkıntılı solunum sendromunda en belirgin bulgulardan biri solunum epitelinden yeterince *sürfaktan* salgılanmamış olmasıdır. Normalde alveollere salgılanan sürfaktan alveol sıvısının yüzey gerilimini azaltan ve inspirasyon süresince alveollerin kolayca açılmasını sağlayan bir maddedir. Sürfaktan salgılayan hücreler (tip II alveoler epitel hücreleri) gebeliğin son 1-3 ayına kadar sürfaktan salgılamazlar. Bu nedenle, pekçok prematüre bebek ve bazı miyadında doğmuş bebekler, sürfaktan salgı yeteneğinden yoksun olarak doğarlar. Bu nedenle, alveollerin kollaps eğilimi ve pulmoner ödem gelişimi yüksektir. Sürfaktanın bu etkileri engelleyici rolü Bölüm 37'de tartışılmıştır.

Doğum Sonrası Dolaşımın Yeniden Düzenlenmesi

Doğumla birlikte solunumun hemen başlaması kadar önemli bir başka özellik, dolaşımın akciğerlere yeterince kan akımı sağlayacak şekilde yeniden düzenlenmesidir. Ayrıca, yaşamın ilk saatlerinde dolaşımın ayarlanması sonucunda, o zamana kadar çok az kan akımı olan karaciğere de giderek artan bir kan akışı sağlanır. Bu yeniden düzenlenme olaylarını incelemeden önce, öncelikle fetus dolaşımının anatomik yapısı gözden geçirilmelidir.

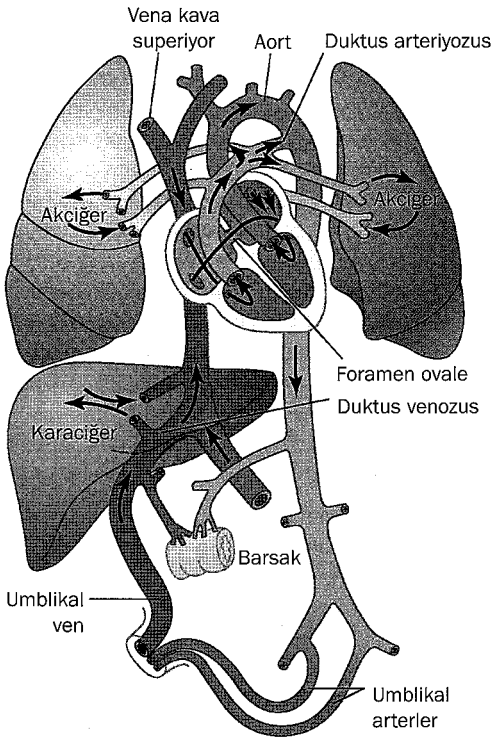
Fetus Dolaşımının Özel Anatomik Yapısı. Akciğerler fetusun yaşamı süresince işlevsel olmadıkları ve karaciğer sadece kısmen işlevsel olduğundan fetus kalbinin akciğerlere ve karaciğere fazla kan pompalama gereği yoktur. Bunun yanında, fetus kalbi büyük miktarda kanı plasentaya pompalamak zorundadır. Bu nedenle, fetus dolaşımı özgül bir anatomik sistemle erişkinden oldukça farklı bir şekilde çalışır.

İlk olarak, Şekli 83-4'de gösterildiği gibi, plasentadan umblikal venle dönen kan, *duktus venosus*'a karaciğeri atlayarak geçer. Sağ atriyuma giren kanın büyük bir kısmı sağ atriyumun arka duvarına yaklaşarak *foramen ovale*'den doğrudan sol atriyuma geçer. Bu nedenle, plasentadan gelen iyi oksijenlenmiş kan kalbin sağ tarafına değil, sol tarafına geçerek sol ventrikülden özellikle, baş ve kolların damarlarına pompalanır.

Sağ atriyuma vena kava superiyordan giren kan da aşağıya akarak triküspit kapaktan sağ ventriküle girer. Bu kan, fetusun baş bölgesinden gelen oksijenini yitirmiş kandır. Oksijensiz kan sağ ventrikülden pulmoner artere pompalanır, oradan da *duktus arteriyozus* yoluyla aorta ve iki umblikal arterle plasentaya gönderilerek oksijenlenmesi sağlanır.

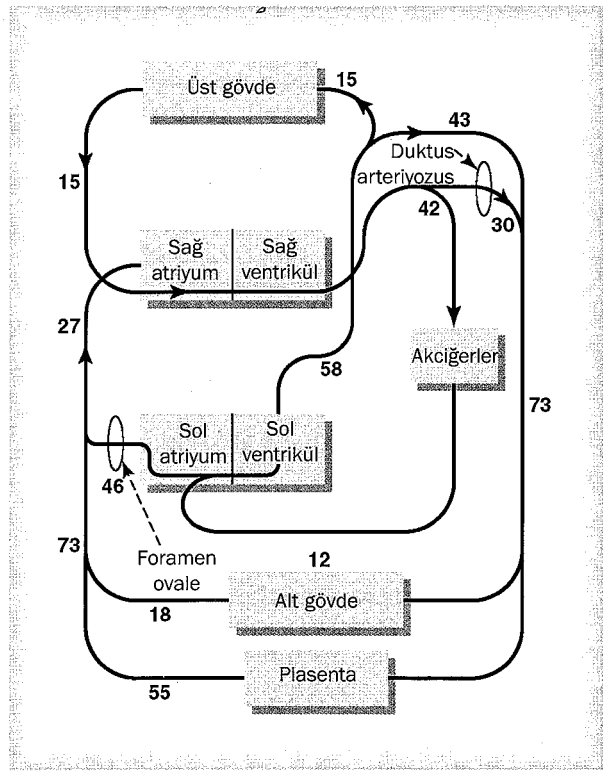
Şekil 83-5'de fetusta kalpten pompalanan tüm kanın çeşitli vasküler yataklara gönderilme oranları gösterilmektedir. Şekilde, tüm kanın %55'inin plasentaya gittiği, fetusun tüm dokularından geçen kanın ise sadece %45 olduğu görülmektedir. Fetusun yaşamında akciğerlere giden kan miktarı %12'dir; oysa doğumdan hemen sonra, akciğerlere gidecek kan bunun kat kat üstündedir.

Doğum Sonrası Fetus Dolaşımındaki Değişiklikler. Doğumla birlikte fetus dolaşımında meydana gelen önemli değ-



ŞEKİL 83-4

Fetus dolaşımının organizasyonu. (Arey'den modifiye edilmiştir: Developmental Anatomy. 7 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1974)



ŞEKİL 83-5

Kan akımının farklı vasküler alanlarda dağılımını gösteren fetusun dolaşım şeması. Sayılar, belirli alanlardan geçmekte olan toplam kalp debisinin %'sini göstermektedir.

şimlerle ilgili olarak, Bölüm 23'de, bazı kişilerde yaşam boyu varolan duktus arteriyozus ve foramen ovale'nin konjenital anomalilerinden söz edilmişti. Bu değişimleri şöylece özetleyebiliriz.

Doğum Sırasında Pulmoner ve Sistemik Damar Dirençlerindeki Birincil Değişiklikler

Doğumda dolaşımdaki ilk değişiklik, plasentada kan akımının kesilmesidir. Bu da doğumla sistemik dolaşımdaki direncin iki katına çıkması demektir. Bu da aort basıncını ve beraberinde sol ventrikül ve sol atriyum basıncını artırır.

İkinci olarak, akciğerlerin genişlemesi sonucu, *pulmoner vasküler direnç çok azalır*. Fetal akciğerlerin sönük bulunması, kan damarlarının baskı altında olması akciğerlerde hacmin küçük olmasına bağlıdır. Genişlemenin hemen ardından damarlardan baskı kalkar ve kan akımına karşı direnç birkaç kat azalır. Ayrıca, fetus yaşamında akciğerlerin hipoksi durumunda bulunması da büyük bir olasılıkla akciğer kan damarlarındaki tonik vazokonstriksiyondan sorumludur. Soluk alınması ile hipoksi ortadan kalkar ve vazodilatasyon gelişir. Bütün bu değişimler akciğerlerde kan akımına direncin beş kat azalmasına yol açar. Bu da *pulmoner arter basıncını, sağ ventrikül ve sağ atriyum basıncını azaltır*.

Foramen Ovale'nin Kapanması

Doğumla birlikte pulmoner ve sistemik dolaşımda direnç değişiklikleri *sağ atriyum basıncında azalmaya, sol atriyum basıncında da artışa* neden olur. Bu durum, kanı fetal hayattakinin zıt yönünde, sol atriyuma akmaya zorlar. Bunun sonucunda atriyal septumun sol tarafında, foramen ovale'nin üzerinde bulunan küçük kapak bu deliğin üzerini örter ve foramen ovale'den kan akışı engellenir. İnsanların üçte ikisinde foramen ovale üzerindeki kapak, birkaç ay ile birkaç yıl arasında yapışarak foramen ovale'nin sürekli kapalı kalmasına neden olur. Sürekli bir kapanma olmasa bile yaşam boyu sol atriyum basıncının sağ atriyum basıncından 2-4 mm Hg daha yüksek olması kapağı kapalı tutar.

Duktus Arteriyozus'un Kapanması

Duktus arteriyozus'un kapanması farklı nedenlere bağlıdır. Öncelikle, *sistemik direncin artması aortta basıncı* yükseltirken, pulmoner direncin azalması *pulmoner arteryel basıncı* düşürür. Sonuçta, doğumdan sonra kan, fetal yaşamdakine zıt yönde, aorttan pulmoner artere akmaya başlar. Ancak, birkaç saat sonra duktus arteriyozus'un kas dokusundan zengin çeperi kasılır. Damar çeperinin daralması, kan akımının 1-8 gün içinde durmasına neden olur. Buna duktus arteriyozus'un *işlevsel kapanması* adı verilir. Bundan sonraki 1-4 ay içinde duktus arteriyozusun lümeninde fibröz doku gelişir ve anatomik *tıkanma* gerçekleşir.

Duktusun kapanma nedeni, duktustan akan kanın oksijenlenmesindeki artıştır. Fetal yaşamda duktus kanındaki PO_2 yalnızca 15-20 mm Hg iken doğum sonrası birkaç saat içinde 100 mm Hg'ya çıkar. Ayrıca yapılan deneysel çalışmalar, duktus çeperindeki kasılma şiddetinin oksijen basıncıyla yakından ilişkili olduğunu kanıtlamıştır.

Yenidoğanda birkaç binde bir oranında, duktus kapanamaz ve durum Bölüm 23'te tartışılan *patent duktus arteriyozus* ile sonuçlanır. Bazı kapanma özürü örneklerinde aşırı duktus dilatasyonunun, duktus duvarından aşırı miktarda vazodilatatör prostaglandinlerin salgılanmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. Gerçekten de, *indometazin* ilacının uygulanması prostaglandinlerin dilatasyon etkisini bloke ederek sıklıkla kapanmaya yol açar.

Duktus Venozus'un Kapanması. Fetal yaşamda fetusun abdominal bölgesinden gelen portal kan, umblikal ven kanıyla birleşerek, duktus venozus yoluyla karaciğere uğramadan vena kavaya geçer. Doğumdan hemen sonra umblikal vende kan akımı kesildiği halde, portal kanın büyük bir kısmı *duktus venozus*'tan aktığı için, karaciğer kanallarından geçer.

Duktus venozusun kaslardan zengin duvarı 1-3 saat içinde kuvvetle kasılarak akışı engeller. Sonuçta portal venöz basınç 0'a yakın değerden 6-10 mm Hg'ya yükselir. Bu etki karaciğer sinüslerinde kan akımını sağlayacak bir güç oluşturur. Duktus venozus hemen her zaman kapanırsa da, bu kapanışın nedeni hemen hiç bilinmemektedir.

Yenidoğanın Beslenmesi

Fetus yaklaşık tüm enerjisini anne kanındaki glikozdan sağlar. Doğumdan hemen sonra, yenidoğanın vücudunda depolanmış glikoz miktarı yeni doğanın glikoz gereksinimini ancak birkaç saat karşılayabilir. Doğum sonrası, karaciğerin işlevi henüz yetersiz olduğundan, glikoneojenez olayı önemsiz boyutlarda kalır. Bu nedenle, ilk gün yenidoğanın kan glikozu 30-40 mg/100 ml'ye düşer. Bu normal değerin yarısından daha azdır. Neyse ki, vücutta depolanan yağ ve proteinleri metabolize edecek uygun mekanizmalarla, anne sütü 2-3 gün içinde yeterli olana kadar, yenidoğanın gereksinimi karşılanır.

Yeni doğana yeterli miktarda sıvının sağlanması çoğu kez özel sorunlarla ilişkilidir. Çünkü, yenidoğanda vücut sıvılarının dönüşüm hızı erişkine göre yaklaşık yedi kat fazladır ve annenin süt desteği verebilmesi için günler geçer. Yenidoğanın ağırlığı yaşamının ilk iki üç gününde, genellikle %5-10, bazen de %20 kadar azalma gösterir. Ağırlık kaybının ana nedeni, vücuttaki katı maddelerden çok sıvı kaybıyla ilgilidir.

Yenidoğana Özgü İşlevsel Problemler

Yenidoğan döneminin en önemli özelliği çeşitli hormonal ve nörojenik sistemlerin dengesizliğidir. Bu kısmen vücudun farklı organlarında gelişimin yeterince tamamlanmamış olmasından, kısmen de basitçe kontrol sistemlerinin yeni yaşam biçimine henüz tam adapte olamamasından kaynaklanır.

Solunum Sistemi

Yenidoğan normal solunum frekansı dakikada yaklaşık 40, soluk hacmi ise ortalama 16 ml'dir. Bu dakikada toplam soluk hacminin 640 ml olduğunu gösterir ki vücut ağırlığına kıyaslanırsa erişkine göre iki kat fazla demektir. *Yenidoğanın fonksiyonel rezidüel kapasitesi, vücut ağırlığına göre, erişkindekinin yalnız yarısı kadardır.* Bu fark, yenidoğanda solunumun yavaşlaması halinde, kan gazlarının konsantrasyonlarında döngüsel aşırı artışlara ve azalmalara yol açar. Çünkü akciğerlerdeki rezidüel hava, gaz konsantrasyonlarındaki değişiklikleri düzeltir.

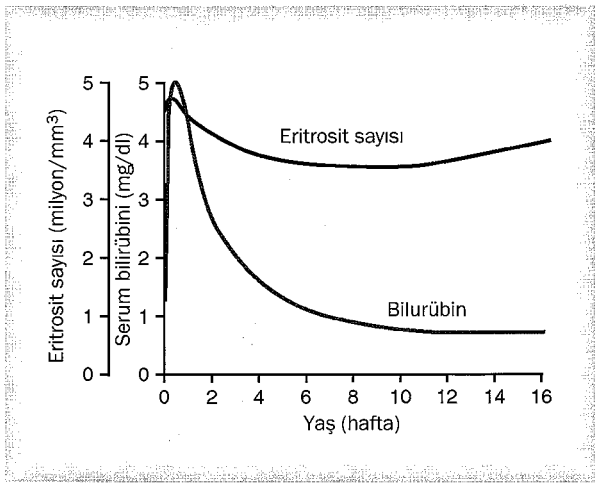
Dolaşım

Kan Hacmi. Yenidoğanın kan hacmi, doğumdan hemen sonra ortalama 300 ml kadardır. Eğer bebek doğum sonrası birkaç dakika plasentaya bağlı bırakılırsa, ya da umblikal kordun kanı bebeğin dolaşımına gönderilirse, 75 ml kadar kanın daha eklenmesi sonucu toplam kan hacmi 375 ml'ye ulaşır. Bunu izleyen birkaç saat içinde, kandan dokulararasına sıvı sızması nedeniyle hematokrit değeri yükselir, kan hacmi normal değeri olan 300 ml'ye düşer. Bazı çocuk hekimleri bu ilave kanın hafif pulmoner ödemle birlikte belirli düzeyde solunum güçlüğü yaratabileceğini düşünmektedir. Fakat bu eritrositler yenidoğan için çok önemlidir.

Kalp Debisi. Yeni doğanın kalp debisi ortalama 500 ml/dak kadardır. Solunum ve vücut metabolizması gibi, bu da vücut ağırlığına göre erişkindekinin yaklaşık iki katı demektir. Çok nadir olarak, doğum öncesi plasenta membranından kanamaya bağlı olarak çocuk düşük kalp debisiyle doğabilir.

Arteryel Basınç. Doğumu izleyen gün içinde bebeğin arteryel basıncı ortalama 70 mm Hg sistolik, 50 mm Hg diastolik olarak bulunur. Bu değerler yavaş yavaş yükselerek, aylar sonra ortalama 90/60 mm Hg'ya ulaşır. Daha sonra bu artışlar yavaşlar. Ancak, püberte döneminde erişkin değeri olan 115/70 mm Hg'ya çıkar.

Kanın Özellikleri. Yenidoğanın eritrosit sayısı mm^3'de ortalama 4 milyon kadardır. Eğer kordon kanı yenidoğanın kanına katılırsa alyuvar sayısı yaşamın ilk birkaç saatinde 0,5-0,75 milyon daha artarak, Şekil 83-6'da gösterildiği gibi, mm^3'de yaklaşık 4,75 milyona çıkar. Bundan birkaç hafta sonra, yenidoğanda kan yapımı azalır. Bu azalma fetal yaşamda hücre oluşumunu uyaran hipoksik uyarının azalmasıyla açıklanmaktadır. Böylece ortalama eritrosit sayısı Şekil 83-6'da gösterildiği gibi, 6-8 hafta içinde mm^3'de 4 milyondan daha az olur. Daha sonra yenidoğanın eritrosit yapım aktivitesi



ŞEKİL 83-6

Yaşamın ilk 16 haftasında, eritrosit sayısı ve serum bilirübin konsantrasyonundaki değişimler. Yaşamın 6 -12. haftalarında fizyolojik anemi ve ilk 2 haftada fizyolojik hiperbilirübinemi görülmektedir.

artar, eritrosit sayısını 2-3 ay sonra normale döndürecek yeterli uyarı oluşur. Doğumdan hemen sonra, yenidoğanın lökosit sayısı mm^3'de 45.000, yani normal erişkinin yaklaşık beş katı kadardır.

Yenidoğanın Sarılığı ve Eritroblastozis Fetalis. Fetusta oluşan bilirübin plasentayı geçerek annenin karaciğerinden atılır. Ancak, doğum sonrası yenidoğan için bilirübinin tek atım yeri, kendi karaciğeridir. O da yaşamın ilk haftalarında yeterli işlev yapamadığından, önemli miktarda bilirübini glukuronik asitle birleştirip, safraya atamaz. Sonuçta, plazmada bilirübin konsantrasyonu normalde 1 mg/100 ml'den daha az olması gerekirken, yaşamın ilk üç günü 5 mg/100 ml'ye çıkabilir. Daha sonra karaciğer işlevini yapmaya başlar ve bilirübin giderek normale iner. Şekil 83-6'da gösterilen bu koşula *fizyolojik hiperbilirübinemi* adı verilir. Bu sırada yenidoğanın derisinde ve özellikle göz skleralarında hafif bir *ikter* (sarılık) görülür.

Ancak, yenidoğanda ileri derecede sarılık yaratan çok önemli bir neden *ertroblastozis fetalis*'tir. Bu durum Bölüm 32'de anne ile çocuk arasında Rh faktörü uyuşmazlığı ile ilgili olarak etraflı şekilde tartışılmıştır. Kısaca, anne Rh (-) ise, çocuk kalıtımla babadaki Rh (+) özelliği almışsa, anne fetüsün kan hücrelerindeki Rh-pozitif faktöre (bir protein) karşı immünize olduktan sonra, antikorlar oluşur ve fetüse geçer. Anneden çocuğa geçen antikorlar, fetüsün eritrositlerini haraplayarak plazmaya aşırı bilirübin serbestlenmesine yol açar ve fetüste eritrosit azlığına bağlı ölüme neden olur. Modern obstetrik yöntemler geliştirilmeden önce bu koşula, hafif ya da ciddi boyutlarda, her 50-100 yenidoğanın birinde rastlanırdı.

Sıvı Dengesi, Asit-Baz Dengesi ve Böbrek İşlevi

Yeni doğanda sıvı alım ve atım hızı vücut ağırlığına göre, erişkindekinin yedi katı kadar daha fazladır. Bu nedenle, sıvı alımı ya da atımındaki küçük bir değişim, hızla çeşitli bozukluklara yol açar. İkinci olarak, yenidoğanın metabolizma hızı vücut kütlesine oranla, erişkindekinin iki katı büyüktür. Bu da normalde oluşan asit miktarından iki katı fazla asit yapıldığı anlamına gelir ve bu nedenle yenidoğanda asidoza eğilim fazladır. Üçüncü olarak, böbreğin fonksiyonel gelişimi, bebek bir ayını doldurana kadar tamamlanamaz. Örneğin, yenidoğanın böbrekleri idrarı plazma ozmolalitesinin yalnız 1,5 katı kadar yoğunlaştırabilir. Oysa, erişkin böbreğinde yoğunlaştırma 3 ya da 4 kata kadar ulaşır.

Yenidoğanda böbreklerin yeterince gelişmemiş olması, sıvı döngüsünün hızlanmasına, asit oluşumunun fazlalaşmasına neden olur. Bu da, asidoz, dehidratasyon ve bazı durumlarda aşırı hidratasyon gibi çok önemli problemlerin ortaya çıkış nedenini açıklamaktadır.

Karaciğerin İşlevi

Yaşamın ilk günleri içinde karaciğerin işlevleri son derece yetersizdir. Aşağıda sıralanan etkiler de bunun kanıtıdır:

1. Yenidoğanın karaciğerinde bilirübinin glukuronik asitle bağlanması oldukça zayıftır. Bu nedenle yaşamın ilk günlerinde çok az bilirübin atılabilir.
2. Yenidoğanın karaciğerinde, plazma proteinlerinin yapımı yetersizdir. Bu nedenle ilk haftalar içinde plazma protein konsantrasyonu, daha büyük çocuklara oranla %15-20 daha azdır. Çok ender olarak da, plazma protein konsantrasyonunun düşük olması sonucu hipoproteinemik ödem gelişir.
3. Karaciğerin glikoneojenez işlevi özellikle yetersizdir. Bunun sonucunda, beslenmeyen bebeklerde kan glikoz düzeyi yaklaşık 30-40 mg/dl'ye düşer (normalin yaklaşık yüzde 40'ı) ve yenidoğan yeterli besin alıncaya kadar enerji için kendi yağ deposuna bağımlı kalır.
4. Yenidoğanın karaciğeri, normal kan pıhtılaşması için gerekli olan faktörlerin çok azını yapabilir.

Enerji Sağlayan Besinlerin Sindirimi, Emilimi, Metabolizması ve Beslenme

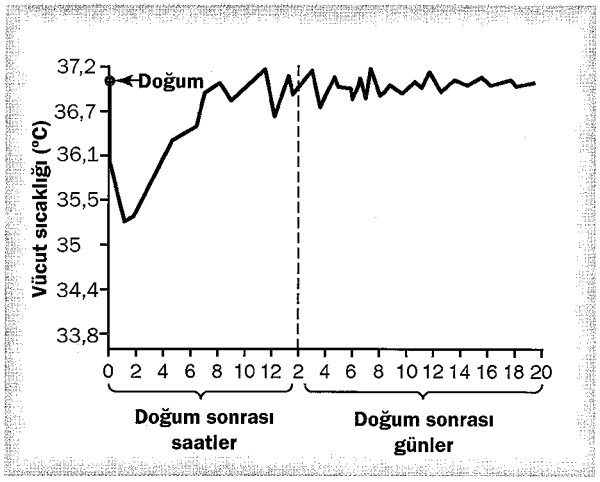
Genellikle, yenidoğanın besinleri sindirim, emilim ve metabolize etme yetenekleri, daha büyük çoçuklardan farklı değildir. Ancak, aşağıda sıralanan üç farklı durum dikkati çeker.

Birincisi, yenidoğanda pankreasın amilaz salgısı eksik olduğundan, çocuk, nişastalardan daha büyüklere göre daha az yararlanır.

İkinci olarak, yağların gastrointestinal kanaldan emilimi daha büyük çocuklara göre azdır. Sonuçta yağ içeriği yüksek olan inek sütü gibi besinlerin emilimi sıklıkla yetersizdir.

Üçüncü olarak, yaşamın ilk haftalarında karaciğer işlevleri yetersiz olduğundan, kan glikoz konsantrasyonu düşük ve değişkendir.

Yenidoğan özellikle protein sentezi yapma depolayabilme yeteneğine sahiptir. Gerçekten, uygun bir di-



ŞEKİL 83-7

Doğumun hemen ardından yenidoğanın vücut sıcaklığının düşmesi ve yaşamın ilk birkaç günü içinde görülen vücut sıcaklığındaki düzensizlikler.

yetle beslenen bebekte, sindirilen amino asitlerin %90 kadarı vücut proteinlerini oluşturmak amacıyla kullanılır. Bu oran erişkine göre oldukça yüksektir.

Metabolizma Hızı ve Vücut Sıcaklığı. Yenidoğanın normal vücut ağırlığına göre metabolik hızı, erişkine göre yaklaşık iki kat yüksektir. Bunun nedeni, yenidoğanda kalp debisi ve dakika soluk hacminin vücut ağırlığına göre iki kat fazla olmasıdır.

Bununla birlikte, vücut kütlesine göre yüzey çok geniş olduğundan, ısı kaybı da oldukça hızlıdır. Bunun sonucu, yenidoğanda özellikle prematüre bebekte, vücut sıcaklığı çok kolay düşer. Şekil 83-7 vücut sıcaklığının normal yenidoğanda bile doğum sonrası, birkaç saat içinde, birkaç derece azaldığını ve ardından 7-10 saat içinde tekrar normale döndüğünü göstermektedir. Ancak, yaşamın ilk günlerinde vücut sıcaklığını düzenleyen mekanizmalar yetersizdir; bu nedenle sıcaklıkta belirgin sapmalar oluşur (Şekil 83-7).

Yaşamın İlk Haftalarında Besin Gereksinimi. Doğum anında bebeğin beslenme durumu genellikle yeterli ve dengelidir. Bu denge annenin uygun diyetle beslenmiş olması koşulunda geçerlidir. Ayrıca, çocuğa yeterli besin verilecek olursa gastrointestinal sistem tüm besinleri sindirip emme yeteneğini fazlasıyla gösterir. Ancak, çocuğun erken dönem beslenmesiyle ilgili üç özel problem ortaya çıkar.

Kalsiyum ve D Vitamini Gereksinimi

Yenidoğanın kemikleri doğum anında hızlı bir kemikleşme dönemindedir; bu nedenle, yenidoğan döneminde kalsiyumun yeterli düzeyde olması gerekir. Düzenli bir şekilde sütle beslenme bu gereksinimi karşılar. Ancak, D vitamini yokluğu ya da azlığında gastrointestinal kanalda kalsiyum emilimi azalır. Bu nedenle, D vitamini eksikliği olan süt çocuklarında, doğum sonrası birkaç hafta içinde ağır bir raşitizm gelişir. Bu olay prematüre bebeklerde çok daha belirgindir, çünkü prematüre bebekte ince barsakta kalsiyum emilimi normal bebeğinkine oranla çok azdır.

Diyette Demir Bulunmasının Gerekliliği

Eğer anne gebelik süresince yeterince demir almışsa, bebeğin karaciğerinde de yeterli miktarda demir depolanır. Bu demir doğumdan sonra 4-6 aylarda kan yapımında kullanılacaktır. Annenin yeterince demir almamış olması halinde ise, yaşamın 3. ayından itibaren bebekte ağır bir anemi gelişir. Bu olasılığı engellemek için, iki veya üçüncü aydan önce bebeklere yumurta sarısı gibi yüksek oranda demir içeren besinler verilmeli ya da başka şekillerde demir takviyesi yapılmalıdır.

Yenidoğanda C Vitamini Eksikliği

Fetus dokularında önemli miktarlarda askorbik asit (C vitamini) depo edilemez. Oysa, bu vitamin süt çocuğunun kıkırdak, kemik ve diğer hücrelerarası yapılarının gelişmesi için önemlidir. Ancak, inek sütü gibi sütlerde anne sütünün dörtte biri kadar askorbik asit bulunur. Bu nedenle, yaşamın üçüncü haftasında portakal suyu gibi C vitamini içeren diğer kaynaklardan yararlanması gerekir.

Bağışıklık

Yenidoğanın bağışıklığı çoğunlukla anneden kazanılır; çünkü, anne kanındaki antikorların bir kısmı plasenta yoluyla fetusa geçer. Buna karşın, yenidoğanın kendi antikorlarını üretmesi yetersizdir. Birinci ayın sonunda bebeğin antikorlarının da içinde bulunduğu gama globulinleri yarı yarıya azalır. Bu da bağışıklıkta azalmaya neden olur. Daha sonra, kendi bağışıklık sistemi antikor üretmeye başlar ve gama globulin konsantrasyonu 12-20. aylarda normale ulaşır.

Doğumdan hemen sonra gama globulinlerdeki azalmaya karşın, anneden gelen antikorlar 6 ay kadar yenidoğanı çocukluk döneminin önemli enfeksiyon hastalıklarına karşı korur. Bu hastalıklar difteri, kızamık, polyo vb.'dir. Bu nedenle bebeğin bu hastalıklara karşı altı aydan önce aşılanması gerekmez. Ancak, boğmacaya karşı anneden kazanılan antikorlar yenidoğanı korumaya yeterli değildir. Bebeğin güvenliği bakımından yaşamın ilk ayı içinde bu hastalığa karşı aşılanması gerekir.

Alerji. Yenidoğanda alerji çok ender görülür. Aylar sonra bebekte antikorlar yapılmaya başlandığında şiddetli alerjik durumlar gelişebilir. Çoğu kez dramatik boyutlarda egzema, gastrointestinal bozukluklar hatta anafilaksi olabilir. Çocuğun büyümesiyle bağışıklık sistemi gelişir ve alerjik belirtiler kaybolur. Bağışıklıkla alerji arasındaki ilişkiler Bölüm 34'de tartışılmıştır.

Endokrin Problemler

Yenidoğan endokrin sistemi doğum anında oldukça gelişmiş durumdadır ve çocukta bozuklukların hemen ortaya çıkması çok ender görülür. Bunun yanında, yenidoğan endokrinolojisiyle ilgili önemli özel durumlar vardır. Bunlar:

1. Eğer, bir kız çocuğuna gebe olan kadın tedavi amacıyla, androjen hormonu kullanırsa ya da gebelik

içinde bir androjenik tümör gelişirse, çocuğun cinsel organlarında ileri derecede erkekleşme görülür. Bu durum bir çeşit *hermafroditizm*'e neden olur.

2. Gebelik sırasında plasentadan ve annenin bezlerinden salgılanan cinsel hormonlar, bazen yaşamın ilk günlerinde yenidoğanın memelerinde süt oluşumuna yol açar. Bazen memelerde inflamasyon, hatta enfeksiyöz mastit de gelişebilir.
3. Tedavi görmemiş diyabetik bir anneden doğan çocukta Langerhans adacıkları önemli derecede hipertrofi ve hiperfonksiyon gösterebilir. Sonuç olarak, yenidoğanın kan glikoz konsantrasyonu, doğumdan kısa bir süre sonra 20 mg/dl'den daha düşük bir düzeye inebilir. Neyse ki, bu koşulda yenidoğanın yanıtı, erişkindekine benzemez. Bu düzeydeki kan glikoz konsantrasyonuna bağlı insülin şoku veya koma hali çok ender görülür.

   Tip-II diyabetli anneler, çoğunlukla büyük bebekler doğururlar. Annede Tip-II diyabet insülinin metabolik etkilerine ve plazma insülin konsantrasyonundaki kompansasyona bağlı artışlara karşı direnç oluşumu ile ilgilidir. Bu nedenle plazmada insülin konsantrasyonu yüksektir. İnsülin düzeyindeki artış, fetal büyüme faktörlerini arttırarak, doğum ağırlığının artışına neden olur. Fetüsün, glikoz ve diğer besinlere karşı gereksiniminin artması da, fetal büyümenin artmasına katkıda bulunur. Ancak, fetüs ağırlığındaki artış, çoğunlukla vücut ağırlığının artması şeklindedir. Fetüsün boyu, aynı oranda uzamaz. Bunun yanında bazı organların boyutlarında artış görülür (*organomegali*).

   Kontrol edilemiyen Tip-I diyabetli annelerde (insülin salgısının eksikliği nedeniyle) fetal büyüme yetersizdir. Nedeni, annede metabolik yetersizlik olmasıdır. Buna bağlı olarak, fetüsün büyümesi ve dokuların gelişmesi, genellikle yetersiz kalır. İntrauterin mortalite oranı yüksektir. Mortalite miyadındaki fetuslarda da sıklıkla görülebilir. Bebek ölümlerinin nedeni 2/3 oranında daha önceki bölümde tartışılan, *sıkıntılı solunum sendromudur*.
4. Çok ender olarak, bebekler adrenal korteks hipofonksiyonuyla doğarlar. Bu durum, bir olasılıkla böbreküstü bezlerinin aşırı uyarılmasına bağlı, bezlerdeki *tükenme atrofisi* ya da *agenezis* (gelişememe) sonucudur.
5. Eğer, gebe kadında hipertiroidizm varsa veya aşırı tiroid hormonu tedavisi görüyorsa, yenidoğanın geçici olarak az salgı yapan bir tiroid beziyle doğma olasılığı büyüktür. Bunun yanında, gebelik öncesi annenin tiroid bezi çıkarılmışsa gebelik sırasında hipofiz bezi aşırı tirotropin salgılar ve çocuğun geçici bir hipertiroidi ile doğmasına neden olur.
6. Tiroid hormon salgısı bulunmayan fetüste kemikler iyi gelişmez ve mental gerilik görülür. Bu sendroma Bölüm 76'da tartışılan *kretin cüceliği* adı verilir.

Prematüre Bebeğin Özel Problemleri

Yenidoğanın yaşamıyla ilgili tüm problemler, prematüre bebekte çok daha şiddetlenmiş olarak ortaya çıkar. Bunlar iki başlık altında toplanabilir: (1) Belirli organ sistemlerindeki olgunlaşmanın geri kalması ve (2) çeşitli homeostatik kontrol sistemlerin değişkenliği. Bu nedenle, prematüre bebek miyadından 2,5-3 ay önce doğmuşsa, yaşama şansı çok azdır.

Prematüre Bebekte Gelişme Yetersizliği

Prematüre bebeklerde vücuttaki hemen tüm organ sistemlerinde gelişme geriliği vardır. Prematüre çocuğun hayatını kurtarmak için bunlardan bazıları daha özel bir dikkat ister.

Solunum. Solunum sistemi prematüre çocukta özellikle gelişmemiş olabilir. Çocuğun büyüklüğüne bağlı olarak akciğerlerin vital kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitesi çok düşüktür. Sürfaktan salgısı çok az ya da hiç yoktur. Buna bağlı olarak *sıkıntılı solunum sendromu*, yaygın bir ölüm nedenidir. Yenidoğanda fonksiyonel rezidüel kapasitenin düşük olması, Cheyne-Stokes tipi solunuma yol açar.

Gastrointestinal İşlev. Prematüre bebeğin bir başka önemli problemi, gerekli besinlerin sindirimi ve emilimidir. Eğer çocuk iki aydan daha fazla erken doğmuşsa sindirim ve emilim işlevleri hemen daima yetersizdir. Yağ emilimi çok zayıf olduğundan prematüre bebeğe düşük yağ diyetinin uygulanması gerekir. Ayrıca prematüre çocuğun kalsiyum emilimi ileri derecede zorlaşmıştır. Bu güçlük daha teşhis edilmeden, ağır bir raşitizm geliştiği görülür. Bu nedenle, yeterince kalsiyum ve D vitamini almasına özen gösterilmelidir.

Diğer Organların İşlevleri. Diğer organ sistemlerindeki gelişme gerilikleri de çoğu kez prematüre çocuklarda önemli problemler yaratır: (1) Karaciğerin gelişme geriliği çoğu kez ara metabolizmayı bozar. Koagülasyon faktörlerinin oluşumu yetersizdir ve kanama eğilimi ortaya çıkar. (2) Böbreklerin gelişim geriliği özellikle vücuttan asitlerin atımını yetersiz kılar. Bu da ciddi bir asidoz tehlikesine ve sıvı dengesi bozukluklarına zemin hazırlar. (3) Kemik iliğinde kan oluşum mekanizmasının yetersizliği hızla anemi gelişimine yol açar. (4) Lenfoid organlarda gama globulin oluşumunun baskılanması genellikle ciddi enfeksiyonlara neden olur.

Prematüre Bebekte Kontrol Sistemlerinin Değişkenliği

Prematüre bebeklerde çeşitli organ sistemlerinin olgunlaşma eksiklikleri, vücutta homeostatik sistemlerde ileri derecede değişkenliğe yol açar. Örneğin, asit-baz dengesi özellikle besin alımının zaman zaman değişmesine bağlı olarak çok büyük sapmalar gösterir. Benzer şekilde, karaciğerde gelişim eksikliğine bağlı olarak kandaki protein konsantrasyonunun düşmesi, sıklıkla *hipoproteinemik ödem*'e neden olur. Çocuklarda kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesindeki yetersizlikler, hipokalsemik tetani yaratır. Kan

glikoz konsantrasyonu da son derece geniş sınırlar içinde (20-100 mg/dl) bulunur. İç ortamdaki bu aşırı değişiklikler gözönüne alınırsa, prematüre bebekte mortalitenin yüksek olması şaşırtıcı değildir.

Vücut Sıcaklığının Değişkenliği. Prematüre bebeğin en önemli problemlerinden biri, normal vücut sıcaklığını koruyamamasıdır. Bebeğin sıcaklığı çevre sıcaklığına yaklaşma eğilimindedir. Normal oda sıcaklığında, çocuğun sıcaklığı sabitleşebilir. İstatistiksel araştırmalar, vücut sıcaklığı 35,5°C'den düşük olan çocuklarda ölüm oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, prematüre bebeğin tedavisinde genellikle kuvözler kullanılır.

Prematüre Bebeğin Oksijen Tedavisinde Körlük Tehlikesi

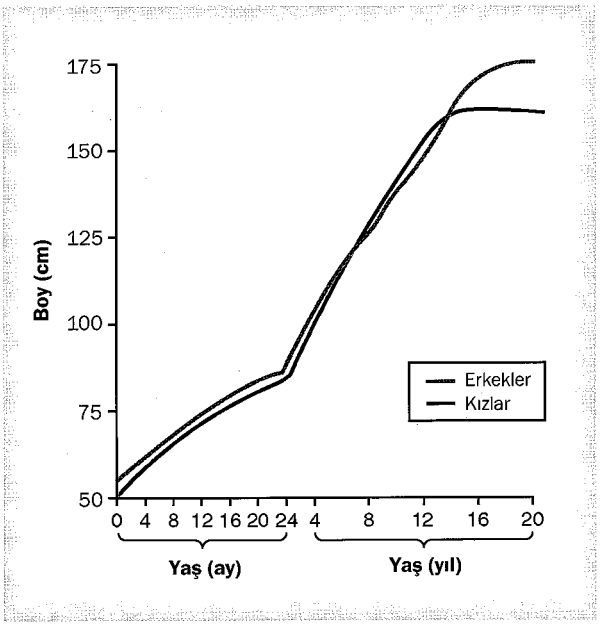
Prematüre bebeklerde sıklıkla gelişen sıkıntılı solunum sendromu, oksijen tedavisini zorunlu kılar. Ancak tedavi sırasında uygulanan yüksek konsantrasyondaki oksijenin, özellikle erken prematürelerde körlüğe yol açtığı belirlenmiştir. Olayın nedeni, çok fazla oksijenin retinada yeni oluşan kan damarlarının büyümesini durdurmasıdır. Daha sonra, oksijen tedavisi durdurulduğunda, kan damarları yitirdikleri süreyi yakalamak için hızla büyür ve kütle halinde korpus vitreum içine uzanarak ışığın pupilladan retinaya girmesini engeller. Daha sonra damarlar fibröz dokuya dönüşerek şeffaf vitröz humorun bulunması gereken bölgeyi kaplarlar.

Retrolental fibroplazi adı verilen bu durum kalıcı körlüğe neden olur. Bu nedenle, prematüre çocuklarda yüksek konsantrasyonlarda oksijen tedavisinden kaçınmak gerekir. Fizyolojik araştırmalar yüzde 40 oranına kadar oksijen tedavisinin sakıncalı olmadığını göstermektedir. Ancak, çocuk fizyologları tam bir güvenliğin ancak normal oksijen konsantrasyonu ile sağlanacağını savunurlar.

Çocuğun Büyümesi ve Gelişmesi

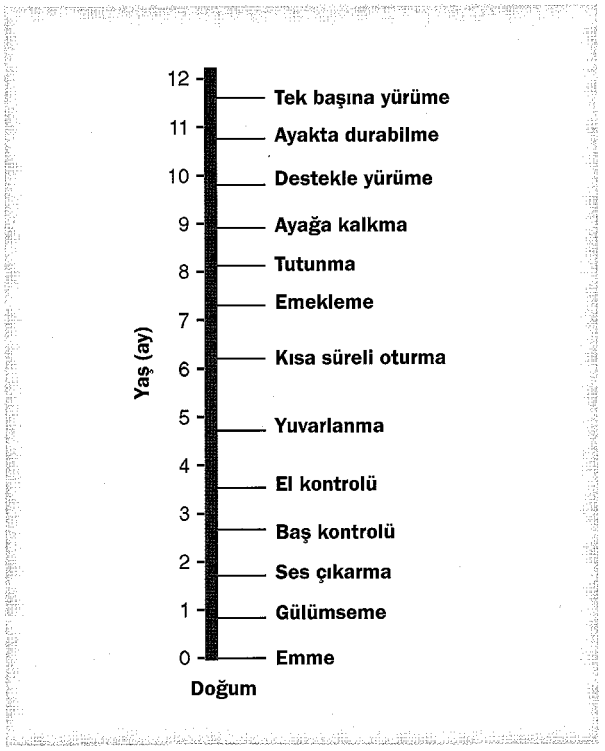
Yenidoğan döneminden çocukluğa uzanan en önemli fizyolojik sorunlar, büyüme sırasında gerekli özel metabolik maddelerle ilgilidir. Bunlar metabolizma ve endokrinoloji bölümlerinde etraflıca ele alınmıştır.

Şekil 83-8' de doğumdan 20 yaşa kadar kız ve erkeklerdeki boy değişimleri gösterilmiştir. Burada her iki cinsin birinci on yılın sonuna kadar hemen hemen aynı boylarda gittiğine dikkat ediniz. 11-13 yaşlar arasında kızlarda östrojenler büyümeyi hızlandırmakta ancak, 14-16 yaşlarında epifizlerin kapanmasıyla boy uzaması durmaktadır. Bu durum, erkekte testosteronun etkisine zıt görünmektedir. Çünkü testosteronun daha ileri yaşlarda genellikle 13-17 yaş arasında büyümeyi hızlandırdığı bilinmektedir. Bunun yanında, erkeklerde büyüme daha uzun sürdüğünden uzama durduğunda boy uzunluğu kızlardan oldukça fazladır.



ŞEKİL 83-8

Çocukluktan 20 yaşa kadar erkeklerde ve kızlarda ortalama boy.



ŞEKİL 83-9

Yaşamın ilk yılında çocuğun davranışsal gelişimi.

Davranışsal Gelişim

Davranışların gelişmesi özellikle sinir sisteminin gelişimiyle ilgilidir. Burada sinir sistemindeki anatomik yapıların olgunlaşmasıyla, eğitimin yarattığı olgunlaşmayı ayırmak son derece güçtür. Anatomik araştırmalar, merkezi sinir sisteminde belirli büyük traktuslardaki miyelinleşmenin yaşamın ilk yılı sonuna kadar olgunlaşmadığını göstermiştir. Bu nedenle çoğu kez, sinir sisteminin doğumda tam görev yapmadığı söylenir. Beyin korteksi ve onunla ilgili görme gibi işlevlerin gelişebilmesi için aylar geçmesi gerekir.

Doğumda beynin büyüklüğü erişkindekinin yüzde 26'sı kadardır. Birinci yılın sonunda ağırlık %55'e ulaşır. İkinci yılın sonunda ise neredeyse erişkininkine ulaşır. Kafa kemiklerindeki sütür ve fontanellerin kapanmasından sonra, ilk iki yaşın sonrasında beynin ek olarak sadece %20 oranında daha büyümesi sağlanır. Şekil 83-9'da çocuğun yaşamının ilk yılındaki normal gelişim çizelgesi görülmektedir. Klinikte çocuğun gelişimini bununla karşılaştırarak, mental ve davranış gelişimini değerlendirmek olasıdır.

Kaynaklar

Bissonnette JM:Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 278:R1391, 2000.

Chen Y, Lasaitiene D, Friberg P: The renin-angiotensin system in kidney development. Acta Physiol Scand 181:529, 2004.

Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm.Endocr Rev 21:514, 2000.

de Castro F: Chemotropic molecules: guides for axonal pathfinding and cell migration during CNS development. News Physiol Sci 18:130, 2003.

Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. Physiol Rev 84:239, 2004.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Holemans K, Aerts L, Van Assche FA: Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. J Physiol 547:11, 2003.

Jensen BL,Stubbe J,Madsen K,et al:The renin-angiotensin system in kidney development:role of COX-2 and adrenal steroids. Acta Physiol Scand 181:549, 2004.

Johnson MH:Functional brain development in humans. Nat Rev Neurosci 2:475, 2001.

Kanwar YS,Wada J,Lin S,Danesh FR,et al:Update of extracellular matrix, its receptors, and cell adhesion molecules in mammalian nephrogenesis.Am J Physiol Renal Physiol 286:F202, 2004.

Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation.Endocr Rev 18:832, 1997.

Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource.Nat Rev Immunol 4:565, 2004.

MacLellan WR, Schneider MD: Genetic dissection of cardiac growth control pathways. Annu Rev Physiol 62:289, 2000.

Matias A, Montenegro N, Areias JC, Leite LP: Haemodynamic evaluation of the first trimester fetus with special emphasis on venous return. Hum Reprod Update 6:177, 2000.

McMurtry IF: Pre- and postnatal lung development, maturation, and plasticity.Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L341, 2002.

Olver RE,Walters DV, M Wilson S: Developmental regulation of lung liquid transport. Annu Rev Physiol 66:77, 2004.

Ross MG, Nijland MJ: Development of ingestive behavior. Am J Physiol 274:R879, 1998.

Shannon JM, Hyatt BA: Epithelial-mesenchymal interactions in the developing lung. Annu Rev Physiol 66:625, 2004.

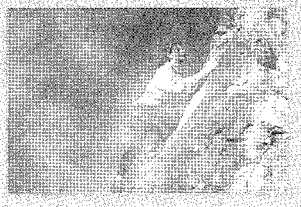
Srivastava D:Genetic assembly of the heart:implications for congenital heart disease.Annu Rev Physiol 63:451, 2001.

Wood CE, Tong H: Central nervous system regulation of reflex responses to hypotension during fetal life. Am J Physiol 277:R1541, 1999.

Spor Fizyolojisi

84. Spor Fizyolojisi

Spor Fizyolojisi



Bedenin, ağır egzersizdeki kadar aşırı bir stresle karşılaştığı yalnızca bir kaç stres vardır. Gerçekten de, ağır egzersizlerin bazıları bir süre devam ettiklerinde kolayca öldürücü olabilirler. Bu nedenle, spor fizyolojisinde başlıca sorun, vücut mekanizmalarına hangi sınırlara kadar stresin uygulanabileceğidir. Buna basit bir örnek verecek olursak: Ateşi ölümcül sınıra kadar yükselmiş bir bireyde vücut metabolizması yaklaşık yüzde 100 artar. Bununla karşılaştırıldığında, bir sporcuda maraton yarışında vücut metabolizması normalin yüzde 2000 üstüne kadar yükselebilir.

Kadın ve Erkek Atletler. Bu bölümde verilen nicel verilerin çoğu genç erişkin erkeklere aittir. Bu, sadece erkek atletlerin değerlerini bilmek istememizden değil, kısmen ölçümlerin erkek atletlerde tamamlanabilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber, kadın atletlerde yapılan bu tip ölçümlerde, erkekler için uygulananla hemen hemen aynı temel fizyolojik ilkeler uygulanır. Yalnızca, vücut büyüklüğü ve bileşimindeki farklılıklar ile erkek seks hormonu olan testosteronun var olup olmamasının yarattığı nicel değişiklikler bunun dışındadır. Genellikle kadınlarda kaydedilen nicel değerlerin çoğu erkekte kaydedilen değerlerin üçte ikisi ile dörtte üçü arasında değişmektedir. Bunlar kas kuvveti, pulmoner ventilasyon ve kalbin dakika hacmi gibi, hepsi temel olarak kas kütlesi ile ilişkili değerlerdir. Diğer taraftan, kesit yüzeyinin santimetre karesine isabet eden kuvvet biriminden hesap edildiğinde, kadınların kasları erkekte ölçülen kas gücü ile -3-4 kg/cm^2 arasında- hemen hemen tamamen aynı maksimum kasılma değerine ulaşabilirler. Bu nedenle, toplam kas performansındaki farkın büyük bir kısmı, daha sonra tartışılacağı gibi, erkeğin endokrin farkına bağlı olarak kas kütlesi yüzdesinin fazlalığından ileri gelir.

Kadınların, erkek atletlere göre, görece performans yeteneklerinin iyi bir göstergesi, maraton yarışlarındaki koşma zamanıdır. Yakın zamanda yapılan bir karşılaştırmada, en üst düzey kadın atletlerin koşma hızı, üst düzey erkek atletlerinkinden %11 daha az bulunmuştur. Diğer taraftan, bazı durumlarda kadınlar erkeklere göre daha üstün olabilmektedirler. Örneğin, Manş kanalını çift yönlü yüzmede olduğu gibi; kadınlarda, derialtı yağının fazlalığının ısı kaybını önlemesi, yüzmeyi kolaylaştırması ve bu korunan enerjiyi daha uzun süre kullanabilme avantajı vardır.

Erkek testislerinden salgılanan *testosteronun*, vücudun her tarafında, özellikle kaslarda protein birikimini artıran güçlü bir *anabolik etkisi* vardır. Gerçekten de, spor faaliyetlerine çok az katılsa bile testosteronu mevcut erkeklerin kasları aynı yaştaki kadınlardan yüzde 40 veya daha fazladır.

Kadın cinsel hormonu olan *östrojen* kadın ve erkek arasındaki bazı performans farklarını açıklayabilirse de, bu etki testosteronunkine yaklaşamaz. Östrojenin kadında özellikle memeler, kalçalar ve derialtı dokusunda yağ birikimini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, en azından kısmen, atlet olmayan kadınlarda vücutta yüzde 27 yağ bulunurken, atlet olmayan erkeklerde bu oran yaklaşık yüzde 15'dir. Bu durum en yüksek düzeydeki atletik performansta, eğer yapılan iş hıza veya toplam vücut kas gücünün vücut ağırlığına oranına bağımlı ise bir dezavantajdır.

Egzersizde Kaslar

Kaslarda Güç, Kuvvet ve Dayanıklılık

Atletik çalışmalarda sonucu belirleyecek olan, kasların sizin için ne yapabileceği, gerektiği zaman hangi kuvveti verebileceği, iş performansında hangi gücü göstereceği ve aktivitelerini ne kadar sürdürebileceğidir. Bir kasın kuvvetini temel ola-

rak büyüklüğü belirler. *En yüksek kasılma kuvveti, kasın enine kesitinin cm^2'si başına 3-4 kg'dır.* Testosteron alarak veya egzersiz antrenman programları ile kaslarını geliştirmiş kişiler, büyük bir kas gücü kazanırlar.

Kas gücüne bir örnek vermek için, dünya standartlarına uygun düzeydeki bir ağırlık kaldırma çalışması yapan bir sporcuda, kuadriseps kasının enine kesitinin 150 cm^2 kadar olabileceğini söyleyebiliriz. Bu durumda, en yüksek kasılma kuvveti 525 kg demektir. Bu gücün tamamının patella tendonuna uygulanacağı düşünülürse, bu tendonun yırtılma ya da dizin altından tibyaya yapıştığı yerden ayrılma olasılığının ne kadar büyük olabileceği kolayca anlaşılır. Ayrıca bir eklemi hareket ettiren tendonda büyük bir kuvvet geliştiği zaman, eklemin yüzeylerine veya bazen de eklemi hareket ettiren ligamentlere benzer kuvvetler uygulanmış olur. Bu kuvvet kıkırdak kaymasına, eklem etrafında bası kırıklarına veya ligamentlerin yırtılmasına yol açmaktadır.

Kasları *gergin tutan kuvvet* kasıcı kuvvetten yaklaşık %40 daha büyüktür. Yani, eğer kas kasılıyken, kas dışında bir güç, atlamadan sonra ayağın toprağa çarpmasında olduğu gibi kası germeye çalışırsa, kası, kasılarak kısaltan kuvvetten yüzde 40 daha fazla kuvvet uygulanır. Böylece kas kasılması sırasında patella tendonuna uygulandığını hesapladığımız 525 kg'lık güç, 735 kg'a çıkar. Bu da tendon, eklem ve ligamentlerin problemini daha da zorlaştırır. Kasın kendisinde de iç yırtılmalar olabilir. Gerçekten de, en üst düzeyde kasılmış bir kasın gerilmesi kasta ileri derecede ağrılı bir durum yaratmak için en uygun yoldur.

Kas kasılmasının gücü kas kuvvetinden farklı olarak kasın belirli bir süre içinde yapabileceği işi gösterir. Bunda yalnız kasın kasılma kuvveti değil, *kasılma mesafesi ve dakikadaki kasılma sayısı* da etken olur. Kasın gücü genellikle *dakikada kilogram metre (kg-m)* olarak ölçülür. Yani bir dakikada bir kilogram ağırlığı bir metre yükseğe kaldırabilen, ya da bir nesneyi bir dakikada bir kilogram kuvvete karşı 1 metre mesafeye hareket ettirebilen kasın gücü 1 kg-m/dak.'dır. Yüksek düzeyde antrenmanlı bir atlette bütün kaslar birlikte çalıştığı zaman, ortaya çıkan en yüksek güç yaklaşık olarak aşağıda verilmiştir:

	kg-m/dak.
İlk 8-10 saniye	7000
Sonraki 1 dakika	4000
Sonraki 30 dakika	1700

Böylece açıkça görülüyor ki, kişi en yüksek derecedeki gücü, 10 saniyede tamamlanan 100 metre hız koşusunda olduğu gibi, kısa bir süre için gösterebilir; buna karşın uzun süreli dayanıklılık aktivitelerinde ise, kas gücü başlangıçtaki gücün ancak dörtte biri kadar olabilir.

Bu başlangıçtaki atletik performansın, onu izleyen 30 dakikadaki performansın dört katı olacağı anlamına gelmez. Çünkü kas gücünün hızlı aktivite sırasında atletik performansa dönüşmesi, yavaş fakat sürekli aktiviteye göre çok daha az *verimlidir*. Böylece yüz metre sürat koşusundaki hız otuz dakikalık yarış hızının sadece 1,75 katıdır. Oysa kısa süreli ve uzun süreli aktiviteler arasında kas gücü bakımından dört kat fark bulunmaktadır.

Kas performansının diğer bir ölçüsü *dayanıklılıktır*. Bu büyük ölçüde, kasın beslenmesine ve kasta egzersizden önce depo edilen glikojen miktarına bağlıdır. Karbonhidrattan zengin bir diyetle beslenen kişide kaslardaki glikojen deposu, karışık ya da yağdan zengin diyetle beslenen kişiye göre çok daha büyüktür. Bu nedenle, dayanıklılık karbonhidrattan zengin diyetle çok artar. Atletler maraton yarışları için tipik olan hızda koştukları zaman, dayanıklılıkları tamamen tükenmeye kadar yarışa devam edebildikleri süre ile ölçülür. Bu süre yaklaşık aşağıdaki gibidir:

	Dakikalar
Karbonhidrattan zengin diyet	240
Karışık diyet	120
Yağdan zengin diyet	85

Yarıştan önce kasta depo edilen glikojen miktarı bu farkları açıklamaktadır. Kasta depo edilen glikojen miktarları da yaklaşık şöyledir:

	gram/kg kas
Karbonhidrattan zengin diyet	40
Karışık diyet	20
Yağdan zengin diyet	6

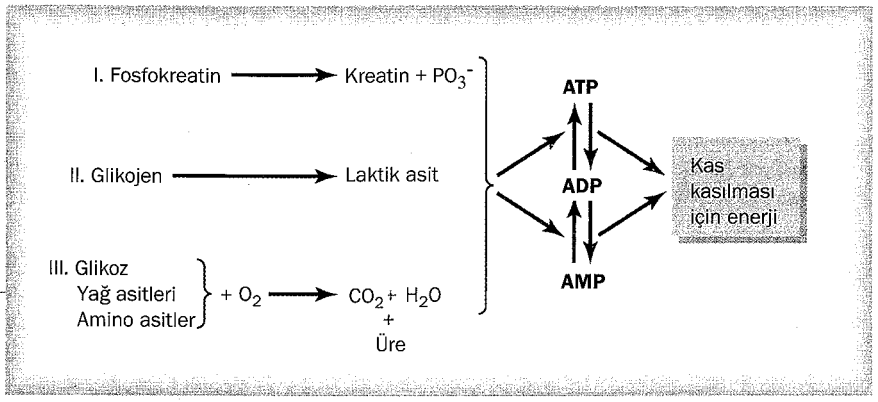
Egzersizde Kasın Metabolik Sistemleri

Kasta da vücudun diğer kısımlarında yer alan metabolik sistemler bulunur. Bu sistemler Bölüm 67-73'de ayrıntılı şekilde tartışılmıştır. Ancak üç metabolik sistemin aktivitelerinin özel nicel ölçümleri fiziksel aktivitenin sınırlarını belirleme yönünden son derece önemlidir. Bu sistemler (1) *fosfokreatin-kreatin sistemi,* (2) *glikojen-laktik asit sistemi,* (3) *aerobik sistem.*

Adenozin Trifosfat. Kas kasılması için ana enerji kaynağı, basit formülü aşağıda verilen, adenozin trifosfat (ATP)'tır.

$$\text{Adenozin-}\ PO_3 \sim PO_3 \sim PO_3$$

Son iki fosfat kökünü moleküle bağlayan bağlar ~ sembolü ile gösterilir ve *yüksek enerjili fosfat bağları* adını alır. Standart koşullarda bir ATP molekülünde bu bağların her birinde 7300 kalori depo edilmiştir (vücuttaki fizik ortamda bunun daha da fazla olduğu Bölüm 67'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır). Bu nedenle, molekülden bir fosfat kökü ayrıldığı zaman kasılma için gerekli 7300 kalorilik enerji serbestlenmiş olur. İkinci fos-



ŞEKİL 84-1

Kas kasılması için enerji sağlayan önemli metabolik sistemler.

fat kökü de ayrıldığı zaman 7300 kalori daha açığa çıkar. Birinci fosfatın ayrılmasıyla ATP, *adenozin difosfat'a (ADP),* ikinci fosfatın ayrılmasıyla da *adenozin monofosfat'a (AMP)* çevrilir.

İyi antrene atletlerde bile, kaslarda, en yüksek kas gücünü ancak 3 saniye sürdürebilecek kadar, belki 50 metre sürat koşusunun yarısı için yeterli ATP bulunabilir. Bu nedenle, kısa süreli atletik aktivite sırasında bile birkaç saniye dışında ATP'nin sürekli olarak yeniden yapımı gerekir. Şekil 84-1'de bütün metabolik sistemler gösterilmiştir. Buna göre, ATP'nin ilk olarak ADP ve sonra AMP'ye yıkılması sırasında kaslara kasılma için gerekli enerji serbestlenir. Şeklin sol tarafında da kas liflerinde adenozin trifosfatın sürekli yenilenmesinden sorumlu üç farklı mekanizma gösterilmiştir.

Fosfokreatin-Kreatin Sistemi

Fosfokreatin (aynı zamanda *kreatin fosfat* da denir) yüksek enerji bağı içeren bir başka kimyasal bileşiktir. Formülü şu şekildedir:

$$\text{Kreatin} \sim PO_3^-$$

Bu bileşik Şekil 84-1'in sol tarafında gösterildiği gibi *kreatin ve fosfat iyonlarına* ayrışabilir ve bu sırada büyük miktarda enerji serbestlenir. Gerçekte, fosfokreatinin yüksek enerjili fosfat bağlarında ATP'deki bağlardan biraz daha fazla enerji vardır. Fosfokreatinin her molekülünde 10,300 kalori varken ATP'de 7300 kalori vardır. Bu nedenle fosfokreatin ATP'nin yüksek enerjili bağlarının yenilenmesi için gerekli enerjiyi kolayca sağlayabilir. Dahası, kasların çoğunda ATP'nin iki-dört katı kadar fosfokreatin bulunur.

Fosfokreatinden ATP'ye enerji transferinin özelliği, saniyenin küçük bir bölümü içinde gerçekleşmesidir. Bu nedenle, kas fosfokreatininde depo edilen bütün enerji, ATP'deki enerji gibi, kas kasılmasında hızlı olarak kullanılabilir.

Hücredeki ATP ile fosfokreatine, birlikte *fosfajen enerji sistemi* adı verilir. Her ikisi birlikte 8-10 saniye süreli - hemen hemen 100 metre hız koşusu için yeterli olabilecek- en yüksek kas gücünü sağlayabilir. *Böylece fosfajen sisteminin enerjisi, kısa süreli patlayıcı kas gücü için kullanılır.*

Glikojen-Laktik Asit Sistemi. Kasta depo edilen glikojen glikoza parçalanabilir. Bu glikoz da daha sonra enerji için kullanılabilir. Bu sürecin ilk aşamasına glikoliz adı verilir. Bu süreç tamamen oksijensiz olarak gerçekleştiği için de *anaerobik metabolizma* olarak belirtilir. (Bölüm 67'ye bakınız). Glikoliz sırasında her bir glikoz molekülü iki *pirüvik asit molekülüne* ayrılır ve Bölüm 67'de açıklandığı gibi serbestlenen enerji her bir glikoz molekülü için 4 ATP molekülünün oluşumunda kullanılır. Genel olarak, pirüvik asit molekülü daha sonra kas hücrelerinin mitokondrilerine girerek oksijenin varlığında daha birçok ATP molekülünün yapımını sağlar. Eğer glikoz metabolizmasının bu aşamasında (oksidatif aşama) oksijen yetersizse pirüvik asidin çoğu *laktik aside* çevrilerek, kas hücrelerinden hücrelerarası sıvıya ve kana difüze olur. Bu nedenle, gerçekte kas glikojeninin büyük bölümü laktik aside çevrilir ve bu sırada hiç oksijen tüketilmeden önemli miktarda ATP oluşur.

Glikojen-laktik asit sisteminin başka bir niteliği de, ATP moleküllerini mitokondrideki oksidatif mekanizmaya göre 2,5 kat daha hızlı oluşturmasıdır. Bu nedenle, kasların kısa ve orta süreli kasılmaları için büyük miktarda adenozin trifosfat gerektiğinde, anaerobik glikoliz mekanizması hızlı bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu, fosfajen sistem kadar hızlı değildir; ancak yarısı kadar hızda işler. En uygun koşullarda glikojen-laktik asit sistemi fosfajen sistemin sağladığı 8-10 saniyeye ek olarak, 1,3-1,6 dakikalık en yüksek kas aktivitesini sağlarsa da kas gücü bir miktar azalır.

Aerobik Sistem. Aerobik sistem, mitokondrilerde besin maddelerinin enerji sağlamak üzere oksidasyonu demektir. Yani, Şekil 84-1'in solunda gösterildiği gibi besinlerdeki glikoz, yağ asitleri ve aminoasitler- bazı ara işlemlerden sonra- oksijenle birleşerek AMP ve ADP'nin ATP'ye çevrilmesinde tüketilecek büyük miktardaki enerjiyi serbestletirler. Bu konu Bölüm 67'de tartışılmıştır.

Aerobik sistem, glikojen-laktik asit ve fosfajen sistemlerinin dakikada ATP üretimi açısından *en yüksek güç üretim hızları* şu şekildedir:

	Mol ATP/dak.
Fosfajen sistem	4
Glikojen-laktik asit sistemi	2,5
Aerobik sistem	1

Bu sistemler dayanıklılık yönünden karşılaştırılırsa aşağıdaki göreceli değerler bulunur:

	Zaman
Fosfajen sistemi	8-10 saniye
Glikojen-laktik asit sistemi	1,3-1,6 dakika
Aerobik sistem	Sınırsız (besinler bulunduğu sürece)

Böylece, kolayca görüldüğü gibi fosfajen sistemi birkaç saniyelik kas gücü gerektiğinde, aerobik sistem ise uzun süreli atletik aktivitelerde kullanılır. Glikojen-laktik asit sistemi özellikle 200-800 metre koşularında olduğu gibi orta mesafe yarışlarında fazladan güç sağlama bakımından önemlidir.

Hangi Tipteki Sporlar Hangi Enerji Sistemlerini Kullanırlar? Sportif aktivitelerde ağırlık ve süreleri göz önünde tutulursa, her aktivite için hangi sistemin kullanılabileceği yaklaşık olarak tahmin edilebilir. Bazı yaklaşık öngörüler Tablo 84-1'de gösterilmiştir.

Egzersizden Sonra Kas Metabolik Sistemlerinin Eski Haline Dönüşü. Fosfokreatinden elde edilen enerji, ATP'nin yeniden yapımı için kullanıldığı gibi, glikojen-laktik asitten elde edilen enerji, fosfokreatin ve ATP'nin her ikisinin de yeniden sentezinde kullanılabilir. Aerobik sistemin oksidatif metabolizmasından elde edilen enerji, diğer bütün sistemlerin (ATP, fosfokreatin, glikojen-laktik asit) tekrar sentezinde kullanılabilir.

Laktik asit sisteminin yeniden oluşturulması, bütün vücut sıvılarında birikmiş olan fazla laktik asidin uzaklaştırılması anlamına gelir. Bu çok önemlidir, çünkü *laktik asit ileri derecede yorgunluğa neden olur.* Oksidatif mekanizma ile yeterli miktarda enerji sağlandığı takdirde, laktik asidin uzaklaştırılması iki yolla gerçekleşir: Birincisi, laktik asidin küçük bir miktarı pirüvik aside çevrilir ve sonra bütün vücut sıvılarında oksidatif olarak metabolize edilir. İkincisi, kalan laktik asidin büyük kısmı karaciğerde olmak üzere glikoza çevrilir ve glikoz, kasların glikojen depolarının yenilenmesinde kullanılır.

Egzersizden Sonra Aerobik Sistemin Eski Haline Dönmesi. Ağır bir egzersizin başlangıç aşamalarında bile, aerobik enerji deposunun bir kısmı azalır. Bu durum (1) *oksijen borcu*'na (2) *kaslarda glikojen depolarının boşalmasına bağlıdır.*

Oksijen Borcu. Normalde, soluk almayla yeni oksijen vücuda alınmasa bile aerobik metabolizma için kullanılabilen 2 litreye yakın oksijen deposu bulunur. Depo edilen bu oksijen şunlardan oluşur: (1) 0,5 litre akciğerlerdeki hava, (2) 0,25 litre vücut sıvılarında erimiş olarak, (3) 1 litre kandaki hemoglobin ile birleşmiş olarak, (4) 0,3 litre oksijeni bağlayan ve kimyasal olarak hemoglobine benzer bir madde olan miyoglobine bağlı olarak kas liflerinde depo edilen.

Ağır bir egzersizde, bu depo edilen oksijenin tümü bir dakika veya biraz daha fazla bir zaman içinde aerobik metabolizma için kullanılır. Daha sonra, egzersiz bittiğinde, normal ihtiyaçtan daha fazla oksijen solunum yoluyla alınarak oksijen depoları yenilenir. Ek olarak, yaklaşık 9 litreden daha fazla oksijen, laktik asit ve fosfajen sistemlerinin her ikisinin de yeniden yapımı için sarf edilir. Vücuda "ödenmesi" gereken bütün bu fazladan yaklaşık 11,5 litrelik oksijene, *oksijen borcu* adı verilir.

Şekil 84-2'de oksijen borcu ilkesi görülmektedir. Şekilde ağır egzersiz yapan bir kişide, oksijen alımının

TABLO 84-1

Çeşitli Sportif Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji Sistemleri

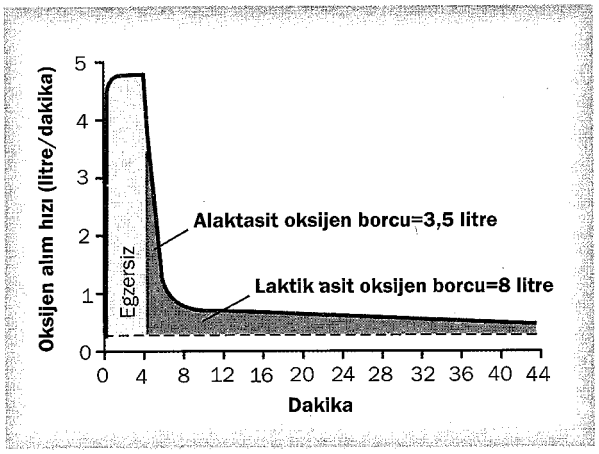
Hemen tümüyle fosfajen sistem
- 100 metre koşu
- Atlama
- Ağırlık kaldırma
- Dalma
- Futbol koşuları

Fosfajen ve glikojen-laktik asit sistemleri
- 200 metre koşu
- Basketbol
- Beyzbol
- Buz hokeyi yarışları

Başlıca fosfajen ve glikojen-laktik asit sistemi
- 400 metre koşu
- 100 metre yüzme
- Tenis
- Amerikan futbolu

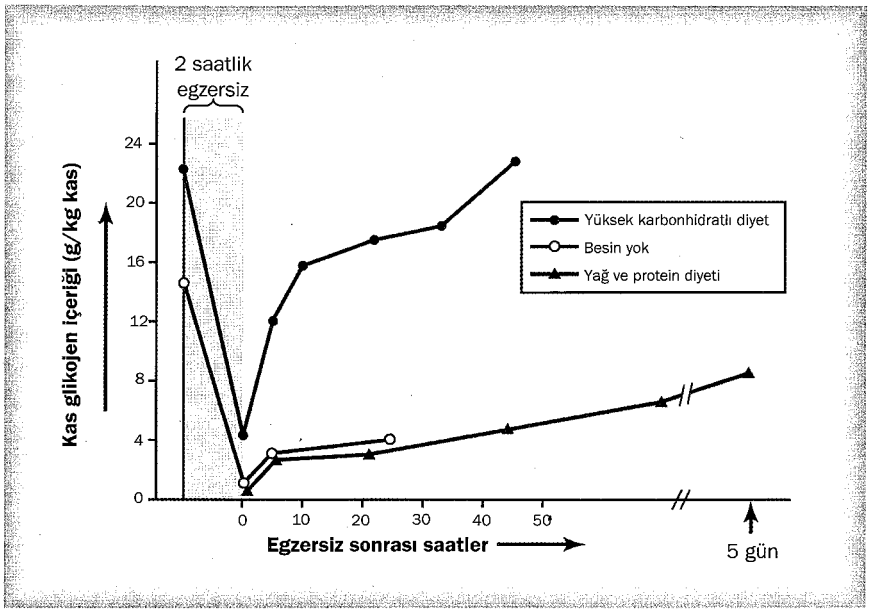
Glikojen-laktik asit ve aerobik sistemler
- 800 metre koşu
- 200 metre yüzme
- 1500 metre paten
- Boks
- 2000 metre kürek yarışı
- 1500 metre koşu
- 1 mil koşu
- 400 metre yüzme

Aerobik sistem
- 10.000 metre paten
- Açık hava kayağı
- Maraton (42 km)
- Jogging



ŞEKİL 84-2

Dört dakikalık maksimum bir egzersiz sırasında ve egzersiz bittikten yaklaşık 40 dakika sonra akciğerler yoluyla oksijen alımı. Bu şekil *oksijen borcu* ilkesini göstermektedir.



ŞEKİL 84-3

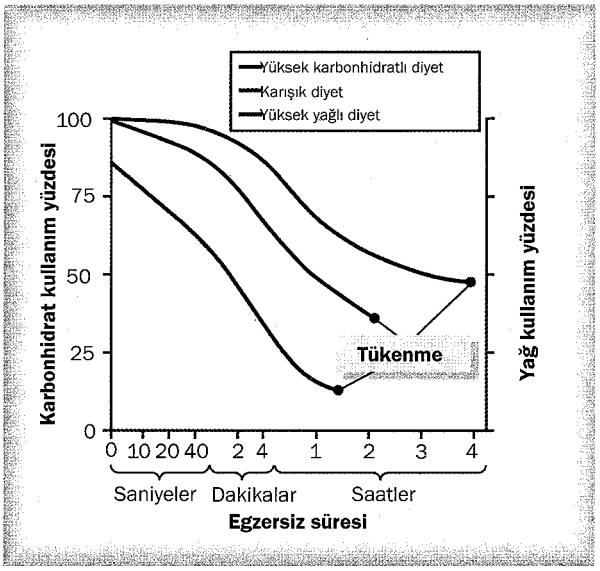
Uzun bir egzersizden sonra kas glikojeninin yenilenmesine diyetin etkisi (Fox'dan alınmıştır Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

ilk 4 dakikada 15 kattan fazla arttığı görülmektedir. Egzersiz bittikten sonra da bu değer hala normalin üzerindedir. Vücutta oksijen borcunun vücuda ödenmesi ve fosfajen sistemin yeniden yapımı sırasında oksijen kullanımı başlangıçta çok yüksektir. Daha sonraki 40 dakikalık laktik asidin uzaklaştırılması sürecinde daha düşük düzeydedir. Oksijen borcunun erken fazına *alaktasit oksijen açığı* adı verilir ve bu miktar yaklaşık 3,5 litredir. Daha sonraki bölümüne *laktasit oksijen borcu* denir ve bu da yaklaşık 8 litredir.

Kas Glikojeninin Yenilenmesi. Kastaki glikojenin boşalmasından sonra, yenilenme basit bir olay değildir. Kasın fosfajen ve glikojen-laktik asit sistemlerinin yenilenmesi için saniyeler, dakikalar ve saatler gerektiği halde; kas glikojeninin yerine konması günlerce sürebilir. Şekil 84-3 bu yenilenme sürecinin üç farklı koşuldaki durumu göstermektedir. İlk olarak, karbonhidrattan zengin diyetteki kişilerde; ikinci olarak yüksek yağ/yüksek protein diyetinde olanlar; ve üçüncüsü besin alamayanlarda. Karbonhidrattan zengin diyette tam yenilenmenin yaklaşık 2 gün içinde geliştiğine dikkat ediniz. Diğer yandan yüksek-yağ/yüksek-protein diyeti alanlar, ya da besin almayanlarda 5 günlük uzun bir süreden sonra bile çok az bir yenilenme görülmektedir. Bu karşılaştırmadan çıkan sonuçlar: (1) Yorucu yarışlardan önce bir atletin yüksek karbonhidrat diyeti alması çok önemlidir. (2) Yarışmalardan 48 saat önce tüketici ağır egzersiz yapılmamalıdır.

Kas Aktivitesi Sırasında Tüketilen Besin Maddeleri

Kaslar tarafından egzersiz sırasında büyük miktarda karbonhidrat kullanılmasının yanısıra, özellikle egzersizin erken dönemlerinde yağ asitleri ve asetoasetik asit şeklinde büyük ölçüde yağ (Bölüm 68'e bakınız) ve daha az ölçüde de amino asit şeklinde proteinler de kullanılır. Gerçekte, en iyi koşullarda bile, 4-5 saatten fazla süren dayanıklılıkla ilgili atletik aktivitelerde, kaslardaki glikojen depoları tamamen boşalır ve ondan sonra kas kasılmasına gerekli enerji için glikojen çok az kullanılır. Kaslar enerji için diğer kaynakları, daha çok yağları kullanır.



ŞEKİL 84-4

Egzersiz süresinin yanısıra, diyet tipinin, kaslar tarafından enerji için kullanılan karbonhidratın veya yağın göreceli yüzdelerine etkisi. (Fox'dan alınmıştır: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Puplishing, 1979.)

Şekil 84-4'de, üç farklı diyet -yüksek karbonhidrat diyeti, karışık diyet ve yüksek yağ diyeti- şeklinde karbonhidrat ve yağların uzun süreli, tüketici bir egzersiz sırasında enerji için yaklaşık olarak kullanılma oranları

görülmektedir. Egzersizin ilk birkaç saniye veya dakikasında gerekli enerjinin çoğunun karbonhidrattan sağlandığına, bitkinlik sırasında ise enerjinin karbonhidrattan çok yüzde 60-85 oranında yağlardan sağlandığına dikkat ediniz.

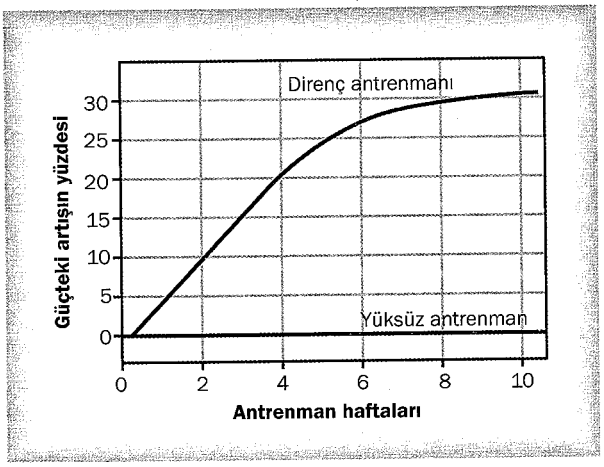
Karbonhidratlardan sağlanan enerji tümüyle depo edilmiş *kas* glikojeninden sağlanmaz. Gerçekte, *karaciğerde* de neredeyse kaslardaki kadar glikojen depo edilir ve bu glikojen kana glikoz olarak serbestlenerek kaslar tarafından enerji kaynağı olmak üzere alınır. Ayrıca, maraton yarışları gibi uzun süreli atletik aktivitelerde atletlere verilen glikoz solüsyonları gereken enerjinin yüzde 30-40 gibi büyük bir kısmını sağlayabilir.

Bu nedenle, eğer kaslarda gerekli glikojen ve kanda da glikoz bulunuyorsa bunlar yoğun kas aktiviteleri için tercih edilen enerji kaynaklarıdır. Ancak, uzun süreli dayanıklılık aktivitelerinde ilk 3-4 saatten sonra gerekli enerjinin yüzde 50'sinden fazlasının yağdan sağlanması beklenir.

Atletik Antrenmanın Kaslara ve Kas Performansına Etkisi

Maksimum Direnç Antrenmanının Önemi. Atletik antrenman sırasında kas gelişmesinin başlıca ilkeleri şöyle özetlenebilir: Yük altında olmadan işlev yapan kaslarda saatlerce süren egzersizlerde bile kuvvet çok az artar. Diğer taraftan, en yüksek kasılma gücünün yüzde 50'sinden daha fazla güçle kasılan kaslarda kasılmalar her gün yalnızca birkaç kere tekrarlansa bile kuvveti çok kısa zamanda gelişir. Bu ilkeden yararlanarak, kasları geliştirme çalışmalarında, altı maksimuma yakın kasılma, haftada 3 gün, üç set halinde uygulanırsa; kronik kas yorgunluğu yaratmadan, kas kuvvetini en uygun düzeye yükseltmek mümkün olur.

Şekil 84-5'te üstteki eğride, daha önce antrenman yapmamış genç bir kişide, bu direnç eğitimi programı ile elde edilen kuvvet artışının yaklaşık yüzde değeri görülmektedir. Görüldüğü gibi, çalışmanın ilk 6-8 haftalık süresinde kas kuvveti yaklaşık yüzde 30 oranında artar ve daha sonra bir platoya erişir. Kuvvetteki bu artışa paralel olarak kas kütlesi de hemen aynı oranda artar ve buna *kas hipertrofisi* adı verilir.



ŞEKİL 84-5

On haftalık bir antrenman süresinde en uygun direnç antrenmanının kas gücündeki artışa yaklaşık etkisi.

İleri yaşlarda, hareketsiz bir yaşantıya geçildiği için kaslarda ileri derecede atrofi görülür. Böyle vakalarda kas antrenmanları kas kuvvetini sıklıkla yüzde 100'den daha fazla artırır.

Kas Hipertrofisi. İnsanlarda kasların büyüklüğünü, temelde kalıtım ve testosteronun salgılanma düzeyi saptar. Testosteron kasların erkeklerde kadınlardan daha fazla gelişmesini sağlar. Ancak, kaslar antrenmanla yüzde 30-60 kadar daha hipertrofiye olabilir. Bu hipertrofinin büyük kısmı kas liflerinin sayılarının artmasından çok çaplarının artması sonucudur. Fakat bu tam olarak doğru değildir. Çünkü az miktarda ileri derecede genişlemiş kas liflerinin ortalarından bölünerek lif boyunca ayrıldığına ve bu şekilde yeni oluşan liflerin de lif sayısını bir miktar artırdığına inanılır.

Hipertrofiye kas liflerinin içinde meydana gelen değişikliklerin başlıcaları: (1) miyofibrillerin sayısı hipertrofi derecesiyle orantılı olarak artar, (2) mitokondri enzimleri yüzde 120'den fazla artar, (3) ATP ve fosfokreatin dahil fosfajen metabolik sistemin bileşenleri yüzde 60-80 kadar artar, (4) glikojen deposu yüzde 50 kadar artar, (5) trigliserit (yağ) deposu yüzde 75-100 oranında çoğalır. Bütün bu değişiklikler aerobik ve anaerobik metabolik sistemlerin her ikisini de artırdığı için maksimum oksidasyon hızı ve oksidatif metabolik sistemin etkinliği yüzde 45 oranında yükselir.

Hızlı ve Yavaş Kasılan Kas Lifleri. İnsanlarda bütün kaslarda değişik oranlarda *hızlı* ve *yavaş kasılan kas lifleri* bulunur. Örneğin, gastroknemius kasında hızlı liflerin oranı daha fazladır ve bu kasa atlama sırasında hızlı ve güçlü kasılma yeteneği kazandırır. Öte yandan, soleus kasında yavaş kasılan liflerin oranı daha baskın olduğu için bacak kaslarının uzun süren aktivitelerinde bu kas daha büyük ölçüde kullanılır.

Hızlı ve yavaş kasılan kas lifleri arasında temel farklar şöyle sıralanabilir:

1. Hızlı liflerin çapları yaklaşık iki kat daha geniştir.
2. Enerjinin fosfajen ve glikojen-laktik asit enerji sistemlerinden hızla serbestlenmesini sağlayan enzimler hızlı liflerde, yavaş kasılan liflere göre iki-üç kat daha aktiftir.Böylece hızlı liflerle sağlanan en yüksek güç, yavaş kasılan liflerin yaklaşık iki katı kadar büyük olabilir.
3. Yavaş lifler başlıca dayanıklılık ve özellikle aerobik enerji üretimine uygun bir organizasyona sahiptir. Mitokondrileri hızlı liflerden çok daha fazladır. İlave olarak, kasta oksijenle birleşebilen hemoglobine benzer bir protein olan miyoglobin içeriği de önemli derecede fazladır. Fazla miyoglobin, bir miyoglobin molekülünden diğerine oksijenin kaymasını kolaylaştırarak, liflerde oksijen difüzyon hızını artırır. İlave olarak, aerobik

metabolik sistem enzimleri yavaş kasılan liflerde, hızlı kasılan liflerden önemli ölçüde daha aktiftir.

4. Kapillerlerin sayısı oranla yavaş liflere yakın bölgelerde, hızlı liflere komşu olan bölgelere kıyasla daha fazladır.

Özetle, hızlı kasılan lifler birkaç saniyeden bir dakikaya kadar çok yüksek bir güç sağlar. Buna karşın, yavaş kasılan lifler birçok dakikadan saatlere kadar uzun süren kasılma gücü sağlayarak dayanıklılığın temelini oluşturur.

Atletler Arasında Hızlı-Yavaş Kas Liflerindeki Kalıtsal Farklar. Bazı kişilerde hızlı kasılan lifler yavaş kasılan liflerden daha fazla bulunurken, bazılarında da yavaş kasılan lifler daha fazladır. Bunun kişiler arasındaki atletik performans farkını belirlemedeki önemi açıktır. Atletik antrenmanların hızlı kasılan ve yavaş kasılan liflerin oranını değiştirdiği gösterilememiştir. Ancak, çoğu kez atlet belirli tipteki atletik başarıyı diğerlerinden daha ileri götürmek ister. Oysa yetenekleri hemen tamamen genetik kalıtımla belirlenmiş durumdadır ve bu da kişilerin hangi atletizm alanlarına yatkın olduklarının saptanmasında yardımcı olmaktadır. Bazı insanlar maraton, bazıları da hız koşularına ve atlamalara yatkın olarak doğarlar. Örneğin, çeşitli tip atletlerde kuadriseps kasında hızlı ve yavaş kasılan liflerin oranları için saptanan değerler şöyledir:

	Hızlı kas lifi	Yavaş kas lifi
Maratoncular	18	82
Yüzücüler	26	74
Ortalama erkekler	55	45
Halterciler	55	45
Kısa mesafe koşucuları	63	37
Atlayıcılar	63	37

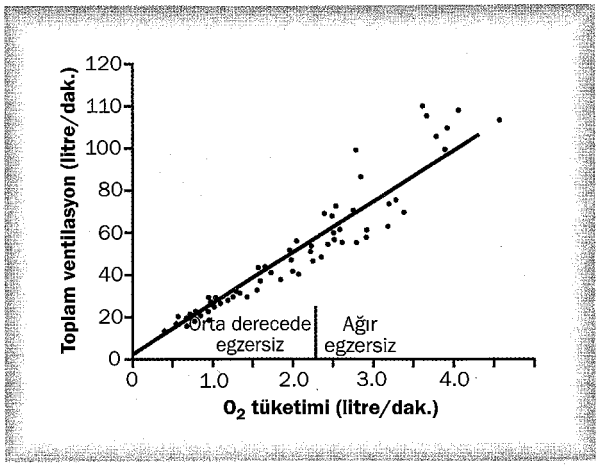
Egzersizde Solunum

Bir insanda solunumsal yetenek, hız koşusu tipindeki atletik bir faaliyet için kısmen daha az önemli olduğu halde, dayanıklılık tipi atletizmde maksimum performans için kritik bir değer taşır.

Egzersizde Akciğer Ventilasyonu ve Oksijen Tüketimi. Genç, erişkin bir erkekte dinlenme durumunda normal oksijen tüketimi dakikada 250 ml'dir. Buna karşın, maksimum koşullarda aşağıdaki ortalama değerlere yükselir:

	ml/dakika
Antrenmansız ortalama erkek	3600
Atletik antrenmanlı ortalama erkek	4000
Erkek maraton koşucular	5100

Şekil 84-6'da çeşitli düzeylerdeki egzersizlerde *oksijen tüketimi ile toplam akciğer ventilasyonu arasındaki ilişki* belirtilmiştir. Açıkça görüldüğü gibi, beklenece̊i üzere, aralarında doğrusal bir ilişki vardır. *İyi antrenmanlı bir atlette* maksimum şiddetteki egzersiz sırasında hem oksijen tüketimi, hem de akciğer ventilasyonu dinlenme durumuna göre 20 kat artar.



ŞEKİL 84-6

Egzersizin oksijen tüketimi ve ventilasyon hızına etkisi (Gray'dan: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation.Springfield, Ill., Charles C Thdmas, 1950.)

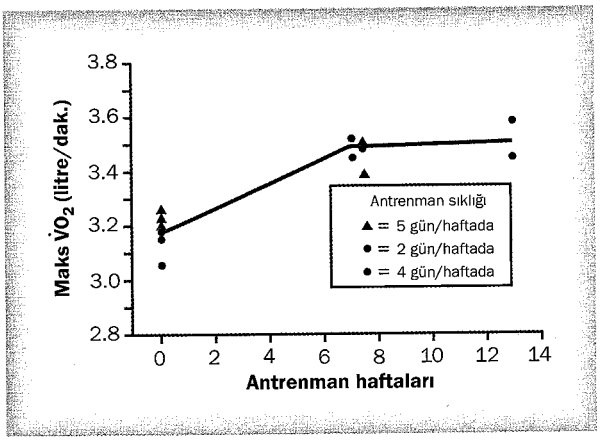
Akciğer Ventilasyonunun Sınırları. Egzersiz sırasında solunum sistemimize ne kadar yük uygulayabiliriz? Normal bir erkek için bunun cevabını şu karşılaştırmaları yaparak verebiliriz:

	Litre/dakika
Maksimal egzersizde akciğer ventilasyonu	100-110
Maksimal solunum kapasitesi	150-170

Burada görüldüğü gibi, maksimum solunum kapasitesi maksimum egzersizdeki değerden yaklaşık yüzde 50 kadar daha yüksektir. Bu doğal olarak atletler için bir güvenlik faktörü sağlar. Çünkü aşağıdaki koşullarda bu ilave solunumun yardımı gerekli olabilir: (1) Yüksek irtifadaki egzersizde, (2) çok sıcak koşullarda yapılan egzersizde ve (3) solunum sistemi bozukluklarında.

Burada önemli bir nokta, normalde kasa maksimum aerobik metabolizma sırasında gereken oksijenin taşınmasını kısıtlayan faktörler arasında en önemlisi solunum sistemi değildir. Daha sonra göreceğimiz gibi, kalbin kanı pompalama yeteneği, daha büyük bir kısıtlayıcı faktördür.

Antrenmanın $\dot{V}o_2$ Maks Üzerine Etkisi. Maksimum aerobik metabolizmada oksijen tüketim hızı için kullanılan kısaltma $\dot{V}o_2$ maks'dir. Şekil 84-7 atletik antrenmanın $\dot{V}o_2$ maks üzerine geliştirici etkisi gösterilmiştir. $\dot{V}o_2$ maks ilk olarak antrenman yapmamış bir grup insanda, antrenman programının başlangıcında ölçülmüştür. Daha sonra, 7-13 haftalık bir antrenmandan sonra $\dot{V}o_2$ maks'in sadece yüzde 10 kadar artması şaşırtıcıdır. Daha ilginç olan, antrenmanın haftada 2 ya da 5 kez yapılmış olması, $\dot{V}o_2$ maks'de fazla bir fark yaratmamıştır. Ancak daha önce işaret edildiği gibi, $\dot{V}o_2$ maks maratoncularda antrenman yapmamış kişilere göre yaklaşık yüzde 45 daha yüksektir. Maratoncularda $\dot{V}o_2$ maks'in yüksek oluşu kısmen genetiğe, kısmen de göğüs çapları



ŞEKİL 84-7

Bir 7-13 haftalık atletik antrenman döneminden sonra $\dot{V}o_2$ maks değerindeki artış. (Fox'dan: Sports Physiology. Philadelphia, Saunders Collage Publishing, 1979.)

geniş ve solunum kasları kuvvetli olan şahısların maratoncu olmaya karar vermesine bağlanmaktadır. Bununla birlikte, maratoncularda çok uzun süreli antrenmanların $\dot{V}o_2$ maks'ı Şekil 84-7'de gösterildiği gibi, kısa süreli deneylerde elde edilen yüzde 10 oranından çok daha yüksek düzeyde artırması beklenir.

Atletlerde O_2 Difüzyon Kapasitesi. *Oksijen difüzyon kapasitesi* oksijenin alveollerden kana difüzyon hızının göstergesidir. Bu değer, alveollerdeki ve akciğer kanındaki *oksijenin parsiyel basınçları arasındaki milimetre cıva basınç farkı karşısında difüzyona uğrayan oksijenin mililitresini gösterir*. Yani eğer alveoldeki oksijenin parsiyel basıncı 91 mm Hg, kandaki basınç da 90 mm Hg ise solunum zarından, bir dakikada difüzyona uğrayan oksijen miktarı difüzyon kapasitesini verir. Aşağıda çeşitli difüzyon kapasitesi değerleri görülmektedir.

	ml/dakika
Atlet olmayanlarda, dinlenmede	23
Atlet olmayanlarda, maksimum egzersizde	48
Hız patencilerinde, maksimum egzersizde	64
Yüzücülerde, maksimum egzersizde	71
Kürekçilerde, maksimum egzersizde	80

Bu sonuçların şaşırtıcı yönü, difüzyon kapasitesinin maksimum egzersiz sırasında, dinlenme durumuna oranla birkaç kat artmış olmasıdır. Bu sonuç, başlıca pulmoner kapillerlerin çoğunda, dinlenme sırasında kan akımının çok yavaş, hatta durgun durumda bulunmasından kaynaklanır. Buna karşın, maksimum egzersizde akciğerlerde artan kan akımı, kapillerlerin en yüksek düzeyde perfüzyonuna neden olarak, oksijenin pulmoner kapillerlere difüzyonu için çok daha büyük bir alan sağlar.

Bu değerlerden açıkça görüldüğü gibi, dakikada daha fazla miktarda oksijene ihtiyacı olan atletlerde, oksijen difüzyon kapasitesi de yüksektir. Acaba bu, doğal olarak difüzyon kapasitesi yüksek olanların bu tip sporları seçmesinden mi, yoksa bu çeşit bazı antrenmanların difüzyon kapasitesini artırmasından mı kaynaklanmaktadır? Bunun yanıtı bilinmemekle birlikte, antrenmanın, özellikle de dayanıklılık tipindeki antrenmanın önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır.

Egzersizde Kan Gazları. Egzersizde kasların oksijen tüketimi çok arttığından, arteryel kanda, ağır egzersiz sırasında oksijen basıncının çok azalması, venöz kanda da karbon dioksit basıncının normalin çok üstünde artması beklenir. Ancak normalde bu durum oluşmaz. Bunların her ikisinin de hemen hemen normal kalması, solunum sisteminin ağır egzersizde bile kandaki gaz değerlerini yeterli düzeyde tuttuğunu gösterir.

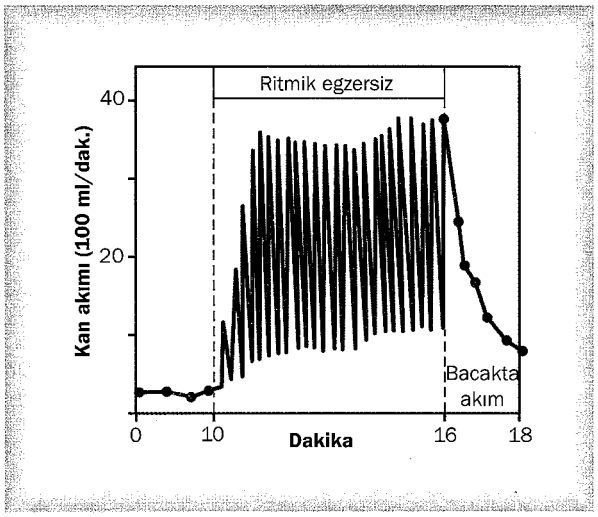
Bu aynı zamanda çok önemli başka bir noktayı da belirtir: *Egzersiz sırasında solunum uyarıldığı halde, kan gazlarında anormallik yoktur.* Gerçekten de, Bölüm 41'de tartışıldığı gibi, egzersizde solunum başlıca sinirsel mekanizmalar ile uyarılır. Bu uyarılma kısmen, egzersiz için beyinden kaslara gönderilen sinirsel sinyallerin doğrudan solunum merkezini de uyarması sonucudur. Kısmen de, kasılan kaslardan ve hareket eden eklemlerden solunum merkezine iletilen duysal sinyallerden kaynaklanır. Solunumun bütün bu sinirsel sinyallerle uyarılması normalde, pulmoner ventilasyonla, kan solunum gazlarını -oksijen ve karbon dioksit- normale çok yakın düzeyde tutmaya yeter.

Sigara İçmenin Egzersizdeki Pulmoner Ventilasyona Etkisi. Sigara içmenin atletlerin "soluğu"nu kestiğinden söz edilir ki bu, birçok yönlerden doğru bir görüştür. Öncelikle, nikotin akciğerlerdeki terminal bronşiyollerin daralmasına yol açarak, akciğerlere girip çıkan hava akımına karşı direnci artırır. İkinci olarak, dumanın iritan etkileri bronş ağında sıvı salgılanmasına ve epitel örtüsünün şişmesine yol açar. Üçüncü olarak, nikotin, epitel hücrelerinin yüzeyinde sürekli hareketleri ile fazla sıvıları ve yabancı parçacıkları solunum yolundan uzaklaştıran silyaları felç eder. Sonuç olarak, solunum yollarında biriken parçacıklar solunum güçlüğünü daha da artırırlar. Bütün bu faktörlerin biraraya gelmesinin, az sigara içenlerde bile maksimum egzersiz sırasında solunumu güçleştirerek performansı azaltacağı açıktır.

Kronik sigara içmenin etkileri daha da ağırdır. Kronik sigara içenlerde amfizem gelişmeyen çok az kişi vardır. Bu hastalıkta; (1) kronik bronşit, (2) birçok terminal broşiyolün tıkandığı ve (3) birçok alveol çeperlerinin haraplandığı görülür. Ağır amfizemde solunum zarının beşte dördünün haraplanması sonucu, en hafif egzersiz bile sıkıntılı solunum yaratır. Gerçekten de, bu hastaların çoğu oda içinde soluk soluğa kalmadan yürüyecek kadar bile performans gösteremezler.

Egzersizde Kardiyovasküler Sistem

Kas Kan Akımı. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemin en önemli işlevi, kaslara gerekli olan oksijen ve diğer besin maddelerini sağlamaktır. Bu amaçla egzer-



ŞEKİL 84-8

Kuvvetli ritmik kasılmalar sırasında baldırdaki kan akımı üzerine kasın egzersizinin etkileri. Kan akımı kasılma sırasında, kasılmalar arasında olduğuna kıyasla, çok daha azdır. (Barcroft H. Dornhors A.C: Blood flow through human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949'dan yeniden çizilmiştir.)

siz sırasında kasta kan akımı ileri derecede artar. Şekil 84-8'de aralıklı yapılan kuvvetli kasılmalar sırasında bir kişinin baldırından kaydedilen 6 dakika süreli kan akımı kaydı görülmektedir. Kan akımındaki bu büyük artış -yaklaşık 13 kat- yanında, her kasılma sırasında bu akımın azaldığına dikkat ediniz. Bu araştırmadan iki sonuç çıkarılabilir: (1) Kasılma olayının kendisi kasta kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Çünkü kasılmış kas, kas içi kan damarlarına basınç yapar. Bu nedenle, kuvvetli tonik kasılmalar hızla kasta yorgunluğun gelişmesine neden olurlar. Zira sürekli kasılmalar sırasında oksijen ve besin maddelerinin sağlanması yetersiz olmaktadır. (2) Egzersiz sırasında kasların kan akımı belirgin şekilde artabilir. Aşağıdaki karşılaştırmalar, iyi antrenmanlı bir atlette kan akımındaki maksimum artışı göstermektedir.

	ml/100 g kas/dakika
Dinlenme sırasında kan akımı	3,6
Maksimum egzersiz sırasında kan akımı	90,0

Böylece, kan akımının en ağır egzersiz sırasında maksimum 25 kat arttığı görülmektedir. Akımdaki bu artışın yaklaşık yarısı Bölüm 21'de açıklandığı gibi, artan kas metabolizmasının doğrudan etkisi ile kas içi vazodilatasyonunun sonucudur. Diğer yarısı ise, birçok faktörün sonucudur. Bunların en önemlisi, egzersiz sırasında arteryel kan basıncında görülen, yaklaşık yüzde 30 oranındaki orta derecede artıştır. Basınçtaki bu artış yalnız kan akımını artırmakla kalmaz, arteriyollerin çeperini gererek damar direncini daha da azaltır. Kan basıncındaki yüzde 30'luk artış sonucu, kan akımı iki kat çoğalır. Böylece bu artış, metabolik vazodilatasyonla meydana gelmiş olan artışa eklenerek en az iki kat daha fazla artışa neden olur.

Egzersizde Yapılan İş, Oksijen Tüketimi ve Kalp Dakika Hacmi. Şekil 84-9'de egzersizde yapılan iş, oksijen tüketimi ve kalp dakika hacmi arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Bu parametrelerin birbirleri ile ilişkili olmasının şaşırtıcı bir yönü yoktur. Bu doğrusal fonksiyonlarda görüldüğü gibi, kasın yaptığı iş oksijen tüketimini artırır ve oksijen tüketimi de kas kan damarlarını genişleterek venöz dönüşü ve kalp dakika hacmini çoğaltır. Aşağıda çeşitli egzersiz düzeylerinde gözlenen tipik kalp debisi değerleri gösterilmiştir.

	Litre/dakika
Genç erkekte, dinlenme sırasında kalp dakika hacmi	5,5
Genç antrenmansız kişide, egzersizde en yüksek kalp debisi	23,0
Erkek maratoncuda, egzersizde en yüksek debisi	30,0

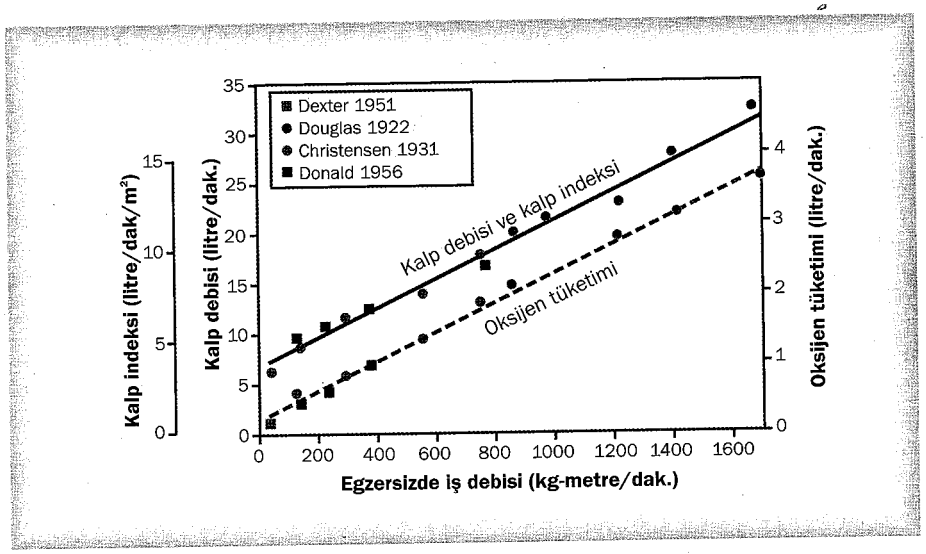
Normal antrenmansız kişide, kalp dakika hacminin dört katın biraz üstüne çıktığı, iyi antrenmanlı atlette ise altı kat yükselebildiği görülmektedir. Ayrıca bazı maratoncularda normal dinlenim kalp dakika hacminin 35-40 litre/dakika gibi 7-8 kat kadar yükselebildiği gösterilmektedir.

Antrenmanın Kalp Hipertrofisi ve Kalp Dakika Hacmine Etkisi. Yukarıdaki verilere göre, maratoncularda maksimum kalp dakika hacminin antrenmansız kişilere göre, yaklaşık yüzde 40 daha yüksek düzeye çıkabildiği anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar, maratoncularda kalp boşluklarının yaklaşık yüzde 40 kadar genişlemesi ve bu genişlemeye paralel olarak da kalp kitlesinin yaklaşık yüzde 40 ve daha fazla artmasına bağlıdır. Böylece, atletik antrenmanlar sırasında sadece iskelet kasları değil, kalp de hipertrofiye olur. Ancak kalp boşluklarının genişlemesi ve pompalama gücünün artışı yalnız dayanıklılık tipi antrenmanlarda görülür, kısa mesafe atletik antremanlarda görülmez.

Maratoncuların kalbi normal kişilerden çok daha geniş olmasına rağmen, dinlenme sırasında kalp dakika hacmi hemen hemen normal kişilerin aynıdır. Ancak bu normal kalp dakika hacmi, yüksek atım hacmi ve düşük kalp hızına bağlıdır. Tablo 84-2'de antrenmansız bir kişi ile maratoncunun atım hacmi ve kalp hızı karşılaştırılmaktadır.

Böylece, her kalp vurumunun pompalama etkinliği iyi antrene olmuş atlette, antrenmansız kişiye göre yüzde 40-50 daha yüksektir; ancak dinlenmede kalp hızı buna uyan bir azalma gösterir.

Kalp Debisinin Artmasında Atım Hacmi ve Kalp Hızının Rolü. Şekil 84-10'da, kalp dakika hacmi dinlenme değeri olan 5,5 litre/dakika'dan, maraton koşusundaki gibi, dakikada 30 litreye çıkması sırasında; kalp atım hacmi ile, kalp hızında ortaya çıkan değişikliklerin yaklaşık değerleri görülmektedir. *Atım hacmi*, 105 ml'den 162 ml'ye çı-



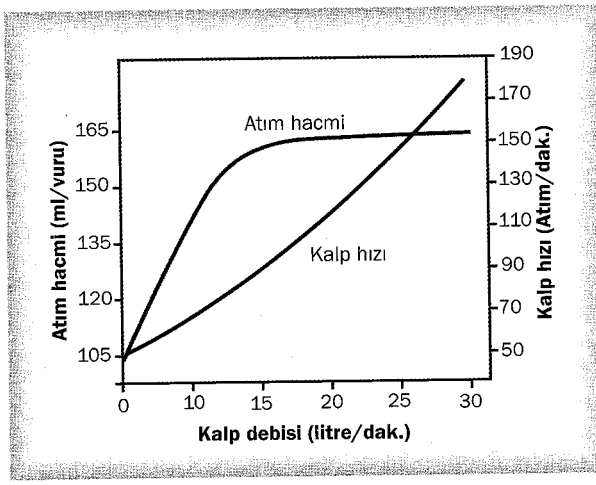
ŞEKİL 84-9

Kalp dakika hacmi ile iş debisi (düz çizgi) ve oksijen kullanımı ile iş debisi (kesikli çizgi) arasındaki ilişkinin çeşitli egzersiz düzeylerinde incelenmesi (Guyton, Jones ve Coleman'dan: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1973.)

TABLO 84-2

Maratoncu ile Atlet Olmayanlarda Kalp İşlevinin Karşılaştırılması

	Atım Hacmi/ml	Kalp Hızı (atım/dak.)
Dinlenme		
Atlet olmayan	75	75
Maratoncu	105	50
Maksimum		
Atlet olmayan	110	195
Maratoncu	162	185



ŞEKİL 84-10

Maratoncu bir atlette çeşitli kalp dakika hacmi düzeylerinde yaklaşık atım hacmi ve kalp hızı.

karken, yüzde 50 artar. Kalp hızı dakikada 50'den 185'e yükselirken ise, yüzde 270 artış vardır. Bu nedenle ağır egzersiz sırasında kalp dakika hacminin artmasında; kalp hızındaki artışın, atım hacmindeki yükselmeden çok daha büyük oranda rol oynadığı görülmektedir. Kalp dakika hacmi, maksimumun yarısına ulaştığı zaman, atım hacmi kendi maksimum değerini kazanır. Kalp dakika hacminin bundan sonraki artışı kalp hızındaki artışa bağlıdır.

Kardiyovasküler Performans ile $\dot{V}o_2$ Maks Arasındaki İlişki. Maksimum egzersiz sırasında hem kalp hızı, hem de atım hacmi maksimum düzeylerinin yüzde 95'ine kadar yükselirler. Kalp dakika hacmi; atım hacmi ile atım sayısının *çarpımına* eşit olduğundan, kişi, kalp dakika hacmini en çok maksimumun yüzde 90'nına çıkarabilir. Bu pulmoner ventilasyonun maksimum değerindeki yüzde 65'lik artışa zıt bir durumdur. Bu nedenle, kolayca görülebildiği gibi, kardiovasküler sistem $\dot{V}o_2$ maks'ı solunum sisteminden çok daha fazla sınırlar. Çünkü vücudun oksijen kullanımı kardiyovasküler sistemin dokulara taşıyabildiği oksijenden asla daha fazla olamaz.

Bu nedenle, erkek ve kadın maratoncuların performanslarının düzeyi kalplerinin performans yeteneği ile ilişkilidir, çünkü egzersizdeki kasa yeterli oksijen sağlamadaki en kısıtlayıcı bağlantı kalptir. Böylece maratoncuda en yüksek kalp dakika hacminin ortalama yapıda antrenmansız bir erkeğe göre yüzde 40 daha fazla olması, belki de maratoncunun antrenman programından sağladığı tek ve en önemli fizyolojik yararı oluşturmaktadır.

Atletik Performans Üzerine Kalp Hastalığının ve Yaşın Etkisi. Kardiyovasküler sistemin, dayanıklılık tipi atletik aktivitede erişebilecek en yüksek performans üzerine kritik kısıtlayıcı etkisi göz önünde tutulursa; maksimum kalp dakika hacmini azaltacak herhangi tipteki bir kalp hastalığının toplam vücut kas gücünü de aynı ölçüde azaltacağı açıktır. Bu nedenle, konjestif kalp yetmezliği olan bir kişinin yataktan inmesi için gereken kas gücü, odada yürümesi için gereken kas gücünden çok daha azdır.

Yaş ilerledikçe maksimum kalp dakika hacmi önemli ölçüde -18 yaşla 80 yaş arasında yüzde 50 oranında- azalır. Aynı şekilde, maksimum solunum kapasi-

tesinde de azalma görülür. Bu nedenlerle, kas kütlesinin azalmasıyla birlikte kas gücü de çok düşer.

Egzersizde Vücut Isısı

Besinlerin ara metabolizmasında serbestlenen enerjinin hemen tümü, sonunda vücut ısısına dönüşür. Bu, kas kasılması sağlayan enerjiye de aşağıdaki nedenlerden dolayı uygulanabilir: Birincisi, besinlerdeki enerjinin kas kasılmasına çevrilmesinde, en iyi koşullarda bile maksimum verim ancak yüzde 20-25'dir; enerjinin geri kalanı hücreiçi kimyasal reaksiyonlar sırasında ısıya dönüşür. İkincisi, kasta iş oluşturan enerjinin hemen tümü ısıya dönüşür. Çünkü bu enerjinin küçük bir bölümü (1) kas ve eklemlerin hareketine karşı visköz direnci yenme, (2) kan damarlarındaki kanın sürtünmesine karşı koyma, (3) diğer benzer etkileri yenme şeklinde kasın kasılma enerjisini ısıya dönüştüren olaylarda kullanılır.

Şimdi vücuttaki oksijen tüketiminin, iyi antrenmanlı bir atlette 20 kat arttığı ve vücutta serbestlenen ısının da oksijen tüketimi ile orantılı olduğu öğrenildikten sonra, (Bölüm 72'de tartışıldığı gibi) dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, vücudun iç dokularına çok büyük miktarda ısının verildiği kolayca anlaşılır. Eğer, vücut ısının büyük bir hızla oluşumu sırasında, hava çok sıcak ve rutubetli ise terleme mekanizması da bu ısıyı ortadan kaldıramaz ve atlette dayanılmaz bir durum, hatta ölümle sonuçlanabilen *sıcak çarpması* görülür.

Sıcak Çarpması. Dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, hatta, normal ortam koşullarında bile çok defa vücut ısısı 37°C'den 40°C'ye çıkar. Ancak, çok sıcak ve rutubetli koşullarda ya da giyilen elbiseler fazla olduğunda, vücut sıcaklığı kolayca 41-42°C'ye çıkabilir. Bu düzeyde yükselen sıcaklık, hücreleri, özellikle beyin hücrelerini haraplayıcı bir etki gösterir. Bu durumda aşırı yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, ter boşalması, konfüzyon, sendeleyip düşme, kollaps ve bilinç kaybı gibi birçok semptom ortaya çıkar.

Bütün bu bulgulara *sıcak çarpması* adı verilir ve hemen tedavi olunmazsa hızla ölüme götürür. Gerçekten de, kişi egzersize son verse bile, sıcaklık kendiliğinden kolayca inmez. Bunun nedenlerinden biri, çok defa ısı düzenleyen mekanizmanın yüksek vücut ısısında bozulmasıdır. (Bölüm 73'e bakınız). İkinci neden de, yüksek ısıda hücreiçi kimyasal reaksiyonların yaklaşık iki kat hızlanarak, daha da fazla ısı serbestlemesidir.

Sıcak çarpmasının tedavisinde vücut ısısı mümkün olduğu kadar hızla düşürülür. Bunun için en pratik yol bütün giysileri çıkarıp, tüm vücut yüzeyine su püskürtmek ya da süngerle silmek ve vücuda kuvvetli bir vantilatörle hava göndermektedir. Deneyler bu işlemlerin, başka işlemlere yakın hızda veya onlar kadar hızlı olarak sıcaklığı düşürdüğünü kanıtlamıştır. Ancak bazı hekimler, vücudu tümüyle kırılmış buz parçaları bulunan buzlu suya batırmayı tercih etmektedirler.

Egzersizde Vücut Sıvıları ve Tuz

Dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında sıcak ve rutubetli şartlar altında atletlerde 1 saatlik bir sürede 2,5-5 kg'lık bir ağırlık kaybı olduğu kaydedilmiştir. Aslında bu ağırlık kaybı, ter kaybının sonucudur. Terleme ile vücut ağırlığının sadece yüzde 3 oranında kaybedilmesi bile performansı önemli ölçüde azaltır. Ağırlığın hızla yüzde 5-10 oranında kaybı, kas krampları, bulantı ve öteki etkilerle çoğu kez ciddi boyutlara ulaşabilir. Bunun için kaybedilen sıvıyı yerine koymak şarttır.

Tuz ve Potasyumun Yerine Konulması. Ter büyük miktarda tuz içeriğinden, eskiden beri atletlerin sıcak ve rutubetli günlerde, egzersiz yaparken tuz (sodyum klorür) tabletleri alması tavsiye edilir. Ne yazık ki tuz tabletlerinin aşırı miktarda alınması yarar yerine zarar getirir. Ayrıca atletler, birinci günden başlayarak maksimum atletik çalışma yapmak yerine, 1-2 hafta gittikçe artan maksimum olmayan atletik aktivitelerle sıcağa aklimatize olurlar. Bu sırada ter bezlerinin de sıcağa aklimatizasyonu ile terle kaybedilen tuz miktarı, aklimatizasyondan önceki değere göre azalır. Ter bezlerinin aklimatizasyonu, başlıca böbreküstü korteksinden aldosteron salgısının artmasına bağlıdır. Aldosteron doğrudan ter bezlerine etki ile ter bezlerinin tübüllerinden deri yüzeyine daha salgılanmadan, terden sodyum klorür geriemilimini artırır. Atlet bir kere aklimatize olduktan sonra, atletik aktiviteler sırasında nadiren tuz vermek gerekir.

Buna karşın, askeri birliklerde yapılan deneyler, çölde ağır egzersiz sırasında başka bir elektrolit probleminin -potasyum kaybı sorunu- ortaya çıktığını göstermiştir. Bu kısmen sıcağa aklimatizasyon sırasında aldosteron salgısının artmasına bağlıdır. Bu sırada idrarla olduğu gibi terle de potasyum kaybı olmaktadır. Bu son bulguların ışığında, atletlere içine uygun şekilde orantılı miktarlarda sodyum ve potasyum katılan meyve suları şeklinde sıvılar verilmeye başlanmıştır.

İlaçlar ve Atletler

Bu bölümü tamamlamadan önce bazı ilaçların atletler üzerindeki etkilerini sıralayalım:

İlk olarak, *kafein* atletik performansı artırabilir. Bir maratoncuda yapılan deneyde, önceden bir ile üç fincan kahvedeki kadar kafein verildiği zaman, koşu süresinin yüzde 7 kadar kısaldığı bulunmuştur. Ancak, diğer bazı çalışmalarda herhangi bir avantaj belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu sonuç şüphelidir.

İkinci olarak, *erkek cinsiyet hormonlarının (androjenler)* veya diğer anabolik steroidlerin kullanılmasının, bazı koşullarda, özellikle kadınlarda ve testosteron sekresyonu zayıf olan erkeklerde, kas kuvvetini çoğaltarak, atletik performansı yükselttiği görülmüştür. Bu anabolik steroidler aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini ileri derecede artırır ve sıklıkla hipertansiyona, yüksek dansiteli lipoproteinlerde azalmaya ve düşük dansiteli lipoproteinlerde ise artışa yol açarlar. Bütün bunlar inme ve kalp krizi riskini artırırlar.

Erkek cinsiyet hormon preparatlarının hepsi erkekte testis işlevini bozarak, hem sperm oluşumunu hem doğal testosteron salgısını azaltırlar. Bunların etkileri aylarca sürebilir, belki de kalıcı olabilir. Kadında ise daha da korkunç etkiler görülür, çünkü kadın vücudu, normal olarak erkek cinsiyet hormonuna adapte olmamıştır. Yüzde kıllanma, sesin kalınlaşması, kırmızı bir deri ve menstürasyonun kesilmesi görülür.

Amfetamin ve *kokain* gibi diğer ilaçların da atletik performansı artırdıkları bildirilmiştir. Ancak bunların fazla kullanılmaları aynı şekilde performansı bozar. Ayrıca, deneylerde bu ilaçların psişik uyaran olmaları dışında, performansa etkili oldukları gösterilememiştir. Bazı atletlerde atletik aktivite sırasında sempatik sinir sisteminden serbestlenen epinefrin ve norepinefrinle bu ilaçların etkileşmesi sonucu öldükleri de bilinmektedir. Bu koşullarda ölüm nedenlerinden biri, kalpte aşırı uyarılabilirliğe bağlı olarak gelişen ve birkaç saniyede sonuçlanan ventriküler fibrilasyondur.

Sağlıklı Vücut Yaşamı Uzatır

Vücut ağırlığı kontrolü ve bilinçli bir egzersiz programı uygulayarak fiziksel kondüsyonlarını koruyan insanların ilave olarak uzun bir yaşam sürdüklerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle 50-70 yaşları arasındaki insanlar üzerindeki araştırmalar fiziksel kondüsyonu iyi olanlarda olmayanlara göre mortalitenin üç kat daha az olduğunu göstermiştir.

Fiziksel kondüsyon neden yaşamı uzatıyor? Bunun sebepleri şunlardır:

Birincisi, fiziksel kondüsyonunun iyi olması ve vücut ağırlığının kontrolü kalp-damar hastalıkları riskini büyük oranda azaltır. Bu durum, (1) kan basıncının düşük düzeyde korunmasına ve (2) kan kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinin düşürülmesine ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinin artırılmasına bağlıdır. Daha önce belirtildiği gibi, bu değişikliklerin hepsinin birlikte çalışması kalp krizi ve inmelerin sayısını azaltır.

İkincisi ve belki de aynı derecede önemli olanı, atletik olarak kondüsyonlu insanın (kadın veya erkek) hastalandığı zaman yararlanacağı daha fazla bir vücut rezervine sahip olmasıdır. Örnek olarak, 80 yaşında kondüsyonlu olmayan bir insanın kullanabileceği en yüksek oksijen değeri 1 litre/dakika'dan daha fazla değildir. Bu şu anlama gelmektedir: *Solunum yedeği üç ila dört katından daha fazla değildir.* Buna karşın, atletik olarak iyi kondüsyonlu yaşlı bir kişi iki kat daha fazla yedeğe sahiptir. Bu kullanılabilir yedek, pnömoni hastalığının geliştiği yaşlılarda yaşamın korunmasında özellikle önemlidir. Ayrıca, yaşlılarda gerektiğinde kalp dakika hacmini artırma yeteneğinin ("kalp yedeği") atletik olarak iyi kondüsyonlu kişilerde, olmayanlara göre yüzde 50 daha fazla olması da onları avantajlı kılar.

Kaynaklar

Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ: The evolution of physical activity recommendations. How much is enough? Am J Clin Nutr 79:913S, 2004.

Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE: Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. J Physiol 543:399, 2002.

Chakravarthy MV, Booth FW: Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. J Appl Physiol 96:3, 2004.

Clausen T: Effects of age and exercise training on NA^+K^+ pumps in skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285:R720, 2003.

Delp MD, Laughlin MH: Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. Acta Physiol Scand 162:411, 1998.

Evans NA: Current concepts in anabolic-androgenic steroids. Am J Sports Med 32:534, 2004.

Gandevia SC: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. Physiol Rev 81:1725, 2001.

Glass JD: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atropy. Nat Cell Biol 5:87, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Hochachka PW, Beatty CL, Burelle Y, et al: The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. News Physiol Sci 17:122, 2002.

Johnson NA, Stannard SR, Thompson MW: Muscle triglyceride and glycogen in endurance exercise: implications for performance. Sports Med 34:51, 2004.

Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, et al: American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. Med Sci Sports Exerc 34:364, 2002.

Myburgh KH: What makes an endurance athlete worldclass? Not simply a physiological conundrum. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 136: 171, 2003.

Noakes TD, Peltonen JE, Rusko HK: Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. J Exp Biol 204:3225, 2001.

Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, Booth FW: Control of the size of the human muscle mass.Annu Rev Physiol 66:799, 2004.

Schnermann J: Exercise.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 283: R2, 2002.

Spangenburg EE, Booth FW: Molecular regulation of individual skeletal muscle fibre types. Acta Physiol Scand 178:413, 2003.

Steele DS, Duke AM: Metabolic factors contributing to altered Ca2+ regulation in skeletal muscle fatigue. Acta Physiol Scand 179:39, 2003.

Tanaka H, Seals DR: Dynamic exercise performance in Masters athletes: insight into the effects of primary human aging on physiological functional capacity. J Appl Physiol 95:2152, 2003.

Tschakovsky ME, Hughson RL: Interaction of factors determining oxygen uptake at the onset of exercise. J Appl Physiol 86:1101, 1999.

Watt MJ, Heigenhauser GJ, Spriet LL: Intramuscular triacylglycerol utilization in human skeletal muscle during exercise: is there a controversy? J Appl Physiol 93: 1185, 2002.

Not: Sayfa sayılarını izleyen 'ş' harfleri şekil ve 't' harfleri tablo anlamı taşımaktadır.

A

A bantları, 72, 73ş, 90t
A dalgası, 107ş, 108
A vitamini, 875, 875t
  eksikliği, 875-876
  karaciğer depoları, 862
  retinal, 628, 629, 629ş
A-V düğüm. Bakınız Atriyoventriküler düğüm.
Abdominal bası refleksi, 213
Abdominal boşluk (karın boşluğu)
  basınç, 177
  sıvı toplanması, 177, 306, 860
Abdominal kaslar
  dışkılama sırasında, 790
  doğum sırasında, 1037
  solunum sırasında, 471, 472ş
Abdominal venler, depo, 179
ABO kan grubu 451-453, 452ş, 452t
Absans sendromu, 744
Açısal ivme, 695-696, 695ş
Açlık krampları, 785
Açlık merkezi, 867, 868ş, 871
Açlık, 733ş, 734, 781, 785, 867, 871. Aynı zamanda bakınız Beslenme; Gıda.
Açlık, 874-875, 874ş
  hipotalamus lezyonları ve, 735
  ketoz ve, 844
  proteinin etkileri, 857
Adaptasyon
  ağrı reseptörleri ve, 599
  duyu reseptörleri, 575-576, 575ş
  ısıya karşı, 893-894, 900, 1065
  ışığa karşı, 631-632, 632ş
  karanlığa karşı, 631-632, 632ş
  olfaktör reseptörler, 668
  pacini cisimciği, 575-576, 575ş
  retina reseptörleri, 631-632, 632ş
  sıcaklık reseptörleri, 608
  soğuğa karşı, 896
  tat reseptörleri, 666
  yüksek rakıma karşı. Bkz., Yüksek rakım
Adaptif kontrol, 9
Addison hastalığı, 342, 957-958
  hiperkalemi, 366, 370
  sodyum atımı, 363, 379
Addison krizi, 958
Adenil siklaz–cAMP ikinci haberci sistemi, 913-914, 913ş, 913t
Adenin, 27, 28ş, 29, 29ş
Adenohipofiz. Bakınız Hipofiz bezi, anterior
Adenom, tiroid, 940
Adenozin
  geri dönüşsüz şokta, 248
  kan akımı, 196-197, 247, 251-252
Adenozin difosfat (ADP)
  glikolizin düzenlenmesinde, 836
  hız sınırlayan aktivite, 884
  oksijen kullanımı ve, 508-509, 509ş
  oluşumu, 22, 22ş
  trombosit tıkaç oluşumunda, 458
Adenozin monofosfat (AMP), 830
  siklik (cAMP)
    adrenal steroid yapımında, 955
    ikinci haberci etkileri, 912, 913-914, 913ş, 913t
    tiroid uyarıcı hormon işlevleri ve, 938
Adenozin trifosfat (ATP) sentetaz, 23
Adenozin trifosfat (ATP), 829-830, 830ş, 881-884
  aksiyon potansiyelinde, 66
  aktif taşımada, 882
  bez salgısında, 882
  fosfofruktokinaz baskılanması, 836
  fosfokreatinle ilişkisi, 882
  geri dönüşsüz şokta, 284
  glikoliz düzenlenmesinde, 836
  hücrede kullanımı, 23-24, 23ş, 829-830, 830ş, 883-884, 883ş
  kalp kasında, 251-252
  kas kasılmasında, 77, 79-80, 881-882
  metabolizmada, 829-830, 830ş
  oluşumu, 17, 22-24, 22ş, 23ş, 829-830, 830ş, 881
    anaerobik, 836-837
    glikolizde, 832-837, 833ş
    mitokondrilerde, 17, 22-24, 22ş, 23ş, 835-836, 835ş
    oksidatif fosforilasyonda, 835-836, 835ş
    özeti, 836
    sitrik asit döngüsünde, 834, 834ş, 836
    yağ asidi oksidasyonunda, 842-844, 843ş
  sinir iletiminde, 882
  yapısı, 22
Adenozin trifosfataz (ATPaz), 23, 835-836, 835ş
  böbrek potasyum salgısında, 368, 368ş
  kas kasılmasında, 76
  sodyum-potasyum pompası, 53, 53ş
ADH. Bakınız Antidiüretik hormon (ADH).
Adımlama hareketleri, 682-683, 683ş
Adipokinler, 905
Adiposit (yağ hücreleri), 842
Adipoz doku, 842, 906ş
  beslenmenin düzenlenmesinde, 871
  glikoz taşıma, 965
  kahverengi, 887-888, 896
  lipoprotein lipaz, 841, 842
  sporcuda, 1055
  trigliseritler, 12ş, 842
  yağ depolanması, 965
Adipoz hücre lipazı, 970
Adipozogenital sendrom, 1009, 1009ş
ADP. Bakınız Adenozin difosfat (ADP)
Adrenal bez, 906ş, 944, 945ş. Ayrıca bakınız Adrenal korteks; Adrenal medulla.
Adrenal diyabet, 951-952
Adrenal korteks, 907t, 944, 945ş
  hastalıkları, 957-960, 959ş, 960ş
  hormonları, 944-960. Ayrıca bakınız Androjenler, adrenal; Kortizol.
  tabakaları, 944-945, 945ş
  tümörleri, 959, 960ş
  zona fasikülata, 944-945, 954ş
  zona glomerüloza, 944, 945ş
  zona retikülaris, 945, 945ş
Adrenal medulla
  epinefrin salgısı, 207-208, 755, 756
  işlevi, 755
  norepinefrin salgısı, 207-208, 755, 756
  sempatik sinir uçları, 749-750, 755
Adrenalin. Bakınız Epinefrin.
Adrenerjik reseptörler, 752, 753t
Adrenogenital sendrom, 959, 960ş
Adrenokortikotropin/adrenokortikotropik hormon (ACTH), 907t, 918, 919ş, 920t
  aldosteron salgısı ve, 950
  baskılanması, 955
  fazlası, 958-959, 959ş
  kortikotropin salgılayan faktör düzenlemesi, 955
  kortizol salgısı ve, 955-957, 956ş
  tiroid hormon etkileri, 937
  yapısı, 955
Afaji, 868
Afazi, 721
Aglütinasyon antijeni, 444, 445
  tranfüzyon reaksiyonlarında, 452-453
Aglütininler
  anti-A, 452, 452t, 453, 453t
  anti-B, 452, 452t, 453, 453t
  anti-Rh, 453
Aglütinojenler, 451-452, 452t
Agouti ilişkili protein, 868-870, 869t
Agresiflik (saldırganlık), 720
Ağır metal, böbrek toksisitesi, 406
Ağırlık, vücutun
  aşırı, 872-874
  gebelik sırasında, 1034
  kaybı, 867, 874
  tiroid hormonunun etkileri, 936-937
Ağırlıksızlık uzay yolculuklarında, 543-544
Ağız, kuruluğu, susama ve, 361, 361t
Ağrı refleksi, 680-681, 680ş, 681ş
Ağrı, 598-606
  apendiksteki, 605, 605ş
  aşırı duyarlılık, 603ş, 605
  baskılanması, 602-603, 602ş
  baş ağrısı, 606-607, 606ş
  beyin sapındaki alanları, 601
  cerrahi, 602
  dekompresyon hastalığında, 549
  doğum,1038
  doku hasarı, 599
  elektriksel baskılanması, 603
  fleksör refleks, 680-681, 680ş, 681ş
  gastrointestinal spazmda, 604
  glutamat, 601
  hızlı, 598, 600, 600ş, 601
  iletisi. 600-602, 600ş
  intrakranyal, 606-607, 606ş
  iskemide, 604
  iskemik uyarı. 599
  kas spazmında, 599
  kimyasal uyaranlar, 599
  koroner arter hastalığında, 255-256
  lokalizasyon. 601
  neospinotalamik yol, 600, 600ş
  ortaya çıkması, 599
  P maddesi, 601
  paleospinotalamik yol, 600-601, 600ş
  paryetal, 604-605, 605ş
  reseptör, 598-599
  retiküler formasyon, 601
  serebral korteksteki, 601
  spazm, 599

Ağrı (*Devamı*)
talamus, 601
termal uyarı, 599, 608, 608ş
tikte 605-606
uçukta, 605
üreterde, 312
viseral, 603-605, 605ş
yansıyan, 603-605, 603ş, 605ş
yavaş, 598, 600, 600ş, 601
Ağrılı tik, 605- 606
Ailevi hiperkolesterolemi, 850
Akalazya, 783, 819
Akciğer damar direnci, 167
Akciğer embolisi, 466
Akciğer hacimleri, 475-477, 475ş, 476, 477t
Akciğer hacimleri, 475, 475ş, 476ş, 477t
Akciğer işlev çalışmaları, 475-477, 475ş, 476ş, 477ş
Akciğer kapasiteleri, 475-476, 475ş, 476ş, 477t
Akciğer ödemi, 488-489
aort kapağı lezyonunda, 273
kalp yetmezliğinde, 262,264
mitral kapak lezyonlarında, 273
patent duktus arteriyozusta, 275
sol kalp yetmezliğinde, 262
Akciğer venleri, 483,
basıncı, 484
gerilebilirliği, 171
Akciğerler. Ayrıca Alveol (alveoller); Pulmoner ventilasyon; Solunum'a bakınız.
ağrısı, 604
depo işlevi, 179
doğum sırasında, 1044-1045, 1045ş
ekspirasyon yedek hacmi, 475, 476ş
elastin, 473
fibrozu, 530
fonksiyonel rezidüel kapasitesi, 475, 476-477, 476ş, 529
gaz değişimi. Gaz değişimine bakınız.
genişlemesi, 471-472, 472ş
gerim reseptörleri, 515-516
hücreler arası sıvı basıncı, 487, 488, 488t
infeksiyonu, 527-528, 528ş, 530
inspirasyon kapasitesi, 475, 476ş
inspirasyon yedek hacmi 475, 476ş
ırıtan reseptörleri, 480, 521
kan akımı. Pulmoner dolaşıma bakınız.
kan hacmi, 484-485
kollajen lifleri, 473
kollapsı, 528-529, 529ş
kompliyansı, 473-475, 473ş
konstriksiyonu, 525-526, 526ş. Ayrıca Solunum yetmezliği'ne bakınız.
kontraksiyonu, 471-472, 472ş
lenf damarları, 483
makrofajları, 433
mast hücreleri, 464, 480
mukus, 480
oksijen zehirlenmesi, 547
ödemi, 488-489
aort kapağı lezyonlarında, 273
kalp yetmezliğinde, 264
mitral kapak lezyonlarında, 273
sol kalp yetmezliği, 262
ölü boşluğu, 478, 500-501
rezidüel hacim, 475, 476ş, 477,529
silyalar, 480
sürfaktanı, 474, 529,1045
şok, 283
tidal hacim, 475, 476ş, 477
toplam kapasitesi, 476, 476ş, 477
tüberkülozu, 530
vital kapasitesi, 475-476, 476ş
yüzey gerilimi, 474
zorlu ekspirasyon hacmi, 526, 526ş
zorlu ekspirasyon vital kapasitesi, 526. 526ş
Akımölçer Doppler, 164-165, 165ş
elektromanyetik, 164, 165ş, 243, 243ş
Akinezi, 711
Aklimatizasyon, 519
doğal, 540, 540ş
iş kapasitesi ve, 540
sıcak, 893-894, 900, 1065
soğuk, 896
yüksek rakım. Bkz., Yüksek rakım
Aklorhidri, 797, 820
Akne, testosteron ve, 1005
Akomodasyon
oküler, 617-618, 617ş, 649-650
pacinian cisimciğinde, 576
Aköz hümör, 623-624, 623ş, 624ş
Akromegali, 927, 927t, 974
Akrozom reaksiyonu, 1000
Aksırma refleksi, 480
Aksiyon potansiyeli. Aynı zamanda bakınız zar potansiyeli.
düz kas, 96-98, 97ş
gastrointestinal yol, 772-773
gerilme uyarımı, 97
kalsiyum, 97
plato, 96-97, 97ş
spontan oluşumu, 97
gastrointestinal düz kas, 772-773, 772ş
inspirasyon, 514
iskelet kası, 89-91, 90ş, 91ş. Ayrıca bakınız, Kas (iskelet) kasılması.
başlaması, 87-88, 87ş
güvenlik faktörü, 80
T tübülleri, 89, 90ş
kalp kası, 104-106, 104ş, 105ş. Aynı zamanda bakınız Kalp kasının kasılması.
atriyoventriküler düğümden geçişi, 117ş, 118-119, 118ş, 120ş
atriyumdan geçişi, 117ş, 118, 118ş, 120ş
düğümler arası yollardan geçişi, 117ş, 118, 118ş, 120ş
göreceli refrakter (yanıtsız, duyarsız) aralık, 105-106, 105ş
hızı, 105
hiperpolarizasyon, 67-68
plato, 67-68, 104ş, 105
Purkinje sisteminden geçişi, 117ş, 119, 120ş
refrakter (yanıtsız, duyarsız) aralık, 105-106, 105ş
ritim özelliği, 67-68, 67ş, 117-118, 117ş
sinüs düğümünde, 116-118, 117ş, 120ş
süresi, 105
uyarılma-kasılma eşleşmesi (bağlantısı) ve, 106
ventrikülden geçişi, 117ş, 119-120, 120ş
nöral, 9, 61-65, 61ş-64ş, 564-568, 564ş, 566ş, 567ş. Aynı zamanda bakınız Nörotransmitterler; Sinaps(lar).
anestetik etkisi, 70
anyonlar, 64
baskılanması, 70
başlaması, 65, 69
başlangıç noktası, 566, 566ş
depolarizasyon evresi, 61-62, 61ş
dinlenim, 61, 61ş, 564-565, 564ş
elektrot uyarılması, 69
enerji metabolizması ve, 66, 66ş
eşik, 65, 69-70, 69ş
eşikaltı, 69, 69ş
güvenlik faktörü, 66, 70
hep ya da hiç kuralı, 66
hiperpolarizasyonu, 67ş, 68
iletimi, 68-69, 69ş
kalsiyum, 64-65, 86, 86ş, 560
katod ışını kaydı, 70-71, 70ş
kaydı, 70-71, 70ş
mutlak refrakter aralık, 70
oluşturulması, 566, 566ş
plato, 66-67, 67ş
potasyum, 61-65, 61ş-64ş, 66
pozitif geribildirim, 9
refrakter (duyarsız) dönem, 70
repolarizasyon evresi, 61ş, 62
reseptör potansiyeli ve, 574, 574ş
ritmik özelliği, 67-68, 67ş
sıçrayıcı ileti, 68-69, 69ş
sıklığı, 575
sodyum girişi, 61-65, 61ş-64ş, 87, 87ş
uyaran artefaktı, 70ş, 71
voltaj kapılı potasyum kanalı, 62-63, 62ş, 64, 64ş
voltaj kapılı sodyum kanalı, 62, 62ş, 64, 64ş
yayılması, 65-66, 65ş
yerel, 69, 69ş
olfaktör, 667-668
retina, 637-638, 637ş
Aksiyon tremoru, 705, 707
Akson, 68, 68ş. 555. 556ş, 559, 559ş. Ayrıca bakınız Aksiyon potansiyeli, nöral
Aksonal akış, 564
Aksonem, silyaların, 25
Aksoplazm, 68, 68ş
Aktif taşıma, 19, 46, 46ş, 52-56
adenozin trifosfat, 882
birincil, 53-54, 53ş
böbrek, 328ş, 329
birlikte taşıma, 54, 55, 55ş
böbrek, 329-330, 330ş, 333-334
sodyum-amino asit, 55, 816
sodyum-glikoz, 55, 55ş, 816, 831
hücre katları arasından, 55-56, 56ş
ikincil, 54-55
böbrek, 329-330, 330ş
tübüler geriemilim, 328-332, 328ş-331ş
zıt taşıma, 54, 55
böbrek, 330, 330ş, 333
Aktin filamentleri (iplikçikleri)
ameboid harekette, 24
düz kasta, 93-94, 93ş
iskelet kasında, 72-73, 76-78, 76ş
kalp kasında, 103
Aktin, 72-74, 73ş, 74ş
pinositozda, 19, 19ş
Aktivatör (uyarıcı) operatör, 35ş, 36
Aktomiyozin filamentleri, lenfatik kapiller, 193
Akuaporinler, 928
Akupunktur, 603
Akut darlık
doğumsal, 274
dolaşım dinamikleri, 272-273
kalp sesleri, 271ş, 272
nabız basıncı, 173, 173ş, 174
Alanin, 853ş
glikoz oluşumu, 857
yapımı, 856, 856ş

Alarm yanıtı (reaksiyonu), 208, 757, 758
Albinizm, 628
Albino, 628
Albuterol, 759
Albümin, 855-857, 855ş. Ayrıca bkz. Plazma proteinleri.
kapiller difüzyon, 184, 184t
kolloid ozmotik basınç ve, 188
tiroksin bağlaması, 934
üriner, 317
yağ asidi bağlaması, 841
Albüminüri, 317
Aldosteron antagonistleri, 403t, 404
Aldosteron kaçışı, 379, 948-949
Aldosteron, 907t, 946ş, 947t
ACTH etkileri, 950
anjiyotensin ve, 225
arter basıncı ve, 225, 230ş, 231, 948-949, 948ş
barsaktan sodyum emilmesi ve, 814-815, 814t, 949
baskılayıcıları, 403t, 404
düzenlenmesi, 950, 951ş
eksikliği, 947-948, 957
potasyum dengesi ve, 342
sodyum dengesi ve, 342, 379
fazlası, 948-949, 948ş, 959
alkaloz ve, 398
hipertansiyon ve, 223
potasyum dengesi ve, 342
sodyum dengesi ve, 342, 379
gebelikte, 1034
genom-dışı etkileri, 950
hepatik metabolizma, 947
hidrojen iyon salgısı ve, 395
hücredışı sıvı ozmolaritesi ve, 362-363, 363ş
hücredışı sıvı sodyum düzenlemesi, 362-363, 363ş
hücreiçi potasyum ve, 366, 366t
hücresel etkileri, 949-950
işlevleri, 947-950, 948ş
kalp yetmezliğinde, 263-264
plazma protein bağlanması, 947
potasyum etkileri, 950
potasyum salgısı ve, 366, 369-370, 369ş, 370ş, 378,948
protein yapımı ve, 915, 949-950
radyoimmün ölçüm, 916, 916ş
renin anjiyotensin sistemi etkileri, 225, 950, 951ş
reseptörü, 949-950
sıcaklık aklimatizasyonunda, 893, 1065
sodyum geriemilimi ve, 225, 342, 342t, 378-379, 948
sodyuma etkileri, 950
ter bezi etkileri, 949
tükürük bezi etkileri, 949
tümör bağlantılı salgısı, 223, 959
yapımı, 945-947, 946ş, 947t
yapısı, 908ş
Aldosteronizm. Bakınız Aldosteron fazlası.
Alerjen, 449
Alerji, 449-450
anafilakside, 285-286, 287, 449-450
astım, 529
atopik, 449
bazofiller, 436
eozinofiller, 436
gecikmiş reaksiyon, 449
kortizol, 954
mast hücreleri, 436
yenidoğanda, 1049
9alfa-Florokortizol, 945, 947t
Alfa-Dekstrinaz, 809
Alfa-Gliserofosfat, 841, 845, 845ş, 846
Alfa beyin dalgaları, 742, 742ş, 743, 743ş
Alfa reseptörleri, 251, 752, 753t
Alkalen fosfataz, 990
Alkali
içilmesi, 398
tanımı, 383-384
Alkaloz, 384, 390
metabolik, 386, 399ş, 400ş
aldosteron fazlası ve, 949
böbrekte düzeltilmesi, 396-397, 396t
hidrojen iyon salgısı, 395
kalsiyum geriemilimi, 372
nedenleri, 397-398
potasyum yoğunluğu, 366
tanısı, 398-400, 399ş 400ş
plazma kalsiyumu, 371
sinaptik geçiş ve, 570
solunumsal, 386, 399ş, 400ş
böbrekte düzeltilmesi, 396-397, 396t, 539
hidrojen iyonu salgısı, 395
nedenleri, 397
tanı, 398-400, 399ş, 400ş
yüksekliğe bağlı, 539
tedavisi, 398
tüm vücut, 824
Alkol alımı
başağrısı ve, 607
peptik ülserler ve, 821
Allogreft, 455
Alveol (alveoller), 479, 479ş. Ayrıca bakınız Akciğerler.
-de gaz değişimi. Bkz Gaz Değişimi.
-de sıvı, 487
basınçları 472-473, 472ş, 492
duvarları 496, 497ş
içindeki hava, 493-496
bileşimi, 493-494, 493t
karbon dioksit yoğunluğu, 495-496, 495ş, 496ş
nemlendirmesi, 494
oksijen konsantrasyonu, 485, 494-495, 495ş, 496ş
yenilenme hızı, 494, 494ş
interstisiyel basınç etkisi 488, 488ş
j reseptörleri 521
karbon dioksit difüzyonu 504-505, 505ş
kollapsı (atelektazi) 528-529, 529ş
oksijen difüzyonu 502-503, 503ş
tıkanıklığı 474
tip II epitel hücreleri 474
yapısı 496, 496ş, 497ş
yüzey gerilimi 473-474
Alveol basıncı, 472-473, 472ş
Alveol makrofajları, 433, 481
Alveol ventilasyonu, 477-478
alveol PCO2 ve, 494-495, 495ş
arter PCO2 ve, 519-520, 519ş
arter PCO2 ve, 521, 521ş
boşa giden, 500-501
hızı, 478, 494, 494ş
ölü alan ve, 477-478, 478ş
PCO2 ve, 495-496, 517, 517ş
pH ve, 388-389, 388ş, 517, 517ş
ventilasyon perfüzyon oranı ve, 499-501, 500ş
Alveol zarı, 5
Alzheimer hastalığı 746
Amakrin hücreler 634, 635, 635ş, 636
Ambenonyum 759
Ameboid hareket 24, 24ş, 431
Ameloblast 992
Amenore 938, 1023
Amfetaminler 749
egzersiz ve 1066
obesitede 873
Amfizem, 526-527, 527ş, 528ş
asidoz, 389
elektrokardiyogram, 141
gaz alışverişi, 498
Amigdala 737-738, 870
Amilaz, pankreasta 799, 809, 809ş
Amilin 961
Amiloid plak 746
Amiloidoz 409
Amilorid 403t, 404
Amino asitleri, 33-35, 34ş, 810, 810ş,852-854, 853ş. Ayrıca bakınız Protein(ler)
aktif taşınmaları, 854
birlikte taşıması 55, 854
böbrek eşiği 854
deaminasyonu 856, 862
depolanması 854-855
esansiyel 853ş, 855
esansiyel olmayan 855-856, 856ş, 862
gastrointestinal emilimi 854
glikoz oluşumu, 857
hidrojen bağları 854
hücredışı 4, 46ş, 854-855
hücreiçi 22, 22ş, 46ş, 294t. Ayrıca bakınız Adenosin trifosfat (ATP).
idrarda 413
insülin salgısı 969
interstisyel 294t
kan konsantrasyonu 854
glukagon salgısı ve, 971
kolaylaştırılmış difüzyonu 50, 966, 969
kortizol etkileri (üzerinde) 952
oksidasyonu 856-857
peptit bağları 34-35, 808, 810, 810ş, 852, 881
plazma yoğunluğu 854-855
insülin eksikliği ve 967
kortizol etkileri 952
proksimal tübüler taşınması 330, 330ş
RNA kodonları 31-32, 32t
transaminasyonu 856, 856ş, 862, 877
Aminoasitüri 413
Aminopolipeptidaz 810, 810ş
Aminotransferaz, 856
Amitriptilin 745
Amnezi
anterograd, 737
retrograd, 725, 726
Amniyotik sıvı 1035
Amonyum 862. Ayrıca bakınız Üre.
Amonyum iyonu 393-394, 394ş
Amonyum klorür, alkalozda 398
Amonyum sitrat 467
Amonyum tampon sistemleri 393-394, 394ş
Amorfosentez 592
Ampulla 693ş, 694
Ana temel protein, 436
Anaerobik enerji 836-837, 882-883
Anafaz 37ş, 39
Anafilaksi 285-286, 287, 449-450
yavaş tepkiyen madde 450, 480, 529
Anafilaksinin yavaş etkili maddesiv 450, 480, 529
Anal sfinkter 789
Analjezi sistemi, merkezi sinir sisteminin 602-603, 602ş
Anatomik ölü boşluk 478
Androjenler. Ayrıca bakınız Testosteron.
adrenal 944, 957, 1003, 1018
tümörle ilişkili fazlalığı 959, 960ş
egzersiz ve 1065-1066

Androjenler (*Devamı*)
kimyası 1003, 1004ş
over 1003
Androstenedion 946ş
Anemi 422, 426-427
aplastik 426
böbrek hastalığında 412, 423
egzersiz ve 427
eritroblastosis fetaliste 454
hematokrit 293
hemolitik 427
hipokrom 421ş, 425, 426
kalp üzerindeki etkileri 236-237, 236ş, 427
kan kaybı 426
kemik iliği yanıtı 422
megaloblastik 421ş, 427
mikrositik hipokrom 421ş, 426
orak hücreli 421ş, 424, 427
Pernisiyöz 423, 427, 797, 820, 877
Anensefali, 697
Anestezi
kalp debisi ve, 242, 242ş
kalp durması ve, 156
lokal, 70
nörojenik şok ve, 285
sinaps iletimi ve, 570
solunum etkileri, 522
Angular girus, 716, 716ş, 718
Anjina pektoris, 145, 255-256. Ayrıca bakınız Miyokard infarktüsü.
Anjiyogenez
büyüme faktörleri, 41, 200-201
yüksek rakım etkileri, 539-540
Anjiyogenik faktörler, 41, 200-201
Anjiyogenin, 200
Anjiyoplasti, koroner, 256
Anjiyotensin dönüştüren enzim (ADE) inhibitörleri
basınç natriürezi etkisi, 378, 378ş
glomerül filtrasyon hızı ve, 325
Anjiyotensin I, 223ş, 224
Anjiyotensin II antagonistleri, glomerül filtrasyon hızı ve, 325
Anjiyotensin II. Ayrıca bakınız Renin-anjiyotensin sistemi.
arter basıncının düzenlenmesinde, 201-202, 224-226, 225ş, 226ş, 378
arteriyol üzerine etkisi, 201-202
basınç natriürezinde, 378, 378ş
böbrek iskemisinde, 413
böbrek kan akımında, 322, 322t
glomerüler filtrasyon hızı ve, 322, 322t, 325
hemorajik şokta, 281
hücredışı hacmin korunmasında, 377-378
hücredışı sıvı ozmolaritesi ve, 262-263
idrar debisi ve, 342
oluşumu, 223ş, 224
kalp yetmezliğinde, 263
sodyum atımında 377-378
sodyum geriemiliminde, 342-343, 342t
su geriemiliminde, 342-343, 342t
susama ve, 361, 361t
tübüler geriemilimde, 342, 342t
Anjiyotensinaz, 223ş, 224
Anjiyotensinojen223ş, 224
Anlık ortalama vektör, 131. 132ş
Anoreksi, 874
Anoreksia nervoza, 874
Anoreksijenik maddeler, 868, 869t
Anovulasyon, 1021, 1024-1025
Anteriyor komissür, 722
Anterograd amnezi, 737
Anterolateral duyu yolları, 587, 595-597, 596ş
Antibiyotikler
peptik ülserde, 821
renal toksisite, 406
Antidepresanlar, 745
Antidiüretik hormon (ADH), 907t, 918, 919ş
hemorajik şokta, 281
hücredışı sıvı sodyum düzenlemesi, 358-359, 358ş, 362-363, 362ş
idrar seyrelmesinde, 337, 348-350, 349ş
idrar yoğunlaşmasında, 337, 350-351, 353, 356, 379
işlevi, 928-929
kan akımı ve, 202
salgısı, 220
arter basıncı ve, 360, 360t
bulantı ve, 360-361
düzenlenmesi, 358-361, 358ş-360ş, 360t, 928-929
hipotalamus ve, 734
ilaç etkileri, 360t, 361
kalp yetmezliğinde, 264
kan hacmi ve, 360, 360ş, 360t
kardiyopulmoner refleksler ve, 360
plazma ozmolalitesi ve, 358-360, 358ş, 360t
susama sistemi ile etkileşimi, 362-363, 362ş
uygunsuz, 357, 379
su geriemilimi ve, 337, 338, 342t, 343, 348-349, 379, 734
vazokonstriktör etkileri, 929
yapımı, 359-360, 359ş
yapısı, 928
Antihemofilik faktör (Faktör VIII), 459t, 465
Antijen sunan hücreler, 446, 446ş
Antijen(ler), 440, 441ş. Ayrıca bakınız Antikorlar.
antikorlarla etkileşim, 442, 444-446, 445ş
eritrositler, 451-454, 452ş, 452t, 453t
HLA, 455-456
kendi, 448
Antikoagülanlar
endojen, 459, 463-464
klinik, 466-468
Antikodonlar, 32-33, 32ş
Antikolinesteraz ilaçlar, 759
Antikorlar, 432, 441, 441ş. Ayrıca bakınız İmmünoglobulin.
afinite kat sayısı, 444
aglütinasyon, 452, 452t, 453, 453t
aglütinin, 452, 452t, 453, 453t
bivalan, 444, 444ş
çökelmesi, 444
doğrudan etkisi, 444
duyarlılık, 449
etki mekanizması, 444-446, 445ş
insan sütünde, 1041
kompleman etkileşimi, 445-446, 445ş
lizis, 444, 445, 445ş
nötralizasyonu, 444, 445
oluşumu, 442-446, 443ş, 445ş
özgüllük, 444, 444ş
pasif bağışıklık için, 449
sınıfları, 444
tükürük, 794
yapısı, 443-444, 444ş
Antimuskarinik ilaçlar, 759
Antionkojenler, 41
Antiperistaltizm, 824
Antipirin, toplam vücut su ölçümü için, 296
Antitiroid ilaçlar, 739-740
Antitrombin III, 463-464
Anulospiral uç, 675-676
Anüri
böbrek yetmezliğinde, 405, 406
kalp yetmezliğinde, 259, 263-264
Anyon açığı, 400, 400t
Anyonlar
aksiyon potansiyeli ve, 64
kan akımı ve, 203
Aort
baroreseptörler, 209-212, 209ş
basıncı, 109, 173, 173ş
kemoreseptörler, 211-212, 518-519, 518ş
koarktasyonu, 227, 274
Aort basınç eğrisi, 109
Aort cismi, 211-212, 518, 518ş
etki mekanizmaları, 518-519
Aort kapağı, 109, 109ş
Aort koarktasyonu, 227, 274
Aort koroner baypas cerrahisi, 256
Aort yetmezliği
dolaşım dinamikleri, 272-273
kalp sesleri, 271ş, 272
nabız basıncı, 173, 173ş, 174
Apendiks, inflamasyonu, 605, 605ş
Aplysia, 724, 724ş
Apne, uyku, 522-523
Apoferritin, 425
Apokrin bezleri. Bakınız Terleme.
Apolipoprotein E, 746
Apoptoz, 40
Apotransferrin, 425, 426
Apraksi, motor, 687
Araknoid villusleri, 765
Ard boşalım, 581-587, 581ş
Ard yük, 110ş, 111
Argyll Robertson pupili, 650
Arhenoblastoma, 1003
Aritenoid kıkırdak, 481, 481ş
Aritmiler, 174-156.
atriyal fibrilasyon, 155-156, 155ş
atriyal flatter, 156, 156ş
atriyoventriküler blok, 148-150, 149ş
durma, 156
erken vuru, 150-151, 150ş, 151ş
intraventriküler blok, 150, 150ş
paroksismal taşikardi, 151, 152, 153ş
sinoatriyal blok, 148, 148ş
sinüs, 148, 148ş
ventrikül fibrilasyonu, 152-155, 153ş-155ş
Arjinin, 853ş
Arkuat arterler, 309, 309ş
Arkuat venler, 309ş, 310
Arter (arterler). Ayrıca bakınız Arteriyol(ler); Kapiller (kapiller damarlar).
ateroskleroz; Miyokard infarktüsü.
baroreseptörleri. Bakınız Baroreseptör(ler).
basınç. Bakınız Arter kan basıncı.
çapı, 167-168, 168ş
esneme özelliği, 171, 173-176, 173ş-176ş
görevi, 161
hacim basınç eğrileri, 172, 172ş
İçindeki kan kan akımı. Bakınız Kan akımı.
kesit alanı, 162
kollateral, 201
kompliyansı, 171-172, 173, 173ş
nabız basıncı, 174-175, 174ş
nitrik oksit yapımı, 199-200
ortalama basınç, 175-176, 176ş
otonom sinir sistemi kontrolü, 754-755,754t
paralel devreler, 168-169, 169ş
sempatik sinir girdisi, 172, 173ş, 204, 205ş

Arter (arterler) (*Devamı*)
sertleşmesi, 848-851, 849ş. Ayrıca bakınız Arteriyoskleroz;
Arter basıncı, 166-167, 166ş
abdominal bası refleksi ve, 213
aldosteron etkileri, 225, 948-949, 948ş
anjiyotensin etkileri, 201-202, 224-226, 225ş, 226ş, 378
antidiüretik hormon etkileri, 360, 379
baroreseptör yanıtı, 6-7, 209-212, 209ş-211ş, 230, 230ş
basınç diürezi ve, 375-376, 375ş, 376ş
basınç natriürezi ve, 375-376, 375t
birim, 166-167
damar büzücü tonus ve, 206, 207ş
damar direnci ve, 170, 170ş 219, 219ş, 220, 220ş
denge noktası, 217-218
diürez ve, 216, 217-220, 217ş-220ş
diyastolik, 162, 163ş, 173, 175-176, 175ş
dolaşım şokunda, 279, 279ş
düşük basınç reseptörü yanıtı, 212
egzersiz sırasında, 208, 213-214, 235-236, 248-249.248ş
hipothalamus, 207, 733, 733ş
nöral. Bakınız Arter kan basıncı, sinir sistemi kontrolü.
renal. Bakınız Arter kan basıncı, böbrek kontrolü.
hücredışı sıvı dengesinde, 374-376, 375ş, 376ş
idrar debisi ve, 216, 323, 341-342, 374-376, 375ş, 376ş
aldosteron kaçışı ve, 948-949, 948ş
ölçümü, 217-220, 217ş-220ş
kalp debisi ve, 114, 114ş, 219-220, 220ş
kan akımı, 164, 164ş. Ayrıca bakınız Kan akımı.
kan hacmi ve, 172, 172ş, 219-220, 220ş
kanamada, 224, 224t
kanamanın etkisi, 224, 224ş
kanamaya bağlı şokta, 279-280, 279ş, 280ş
kapiller sıvı geçişi (kayması) ve, 230ş, 231
kapiller sıvı kayması mekanizması, 230ş, 231
kardiyojenik şokta, 262
kemoreseptör yanıtı, 211-212, 230, 230ş
kontrolü, 163, 230-231, 230ş
Mayer dalgaları, 214, 214ş
merkezkaç hızlandırıcı güç etkileri, 542, 542ş
normal, 175, 176ş
ortalama, 175-176, 176ş, 220
oskültasyon, 175, 175ş
ölçümü, 166-167, 166ş, 167ş, 175-176,175ş, 178
periferik damar direnci ve, 170, 170ş, 219, 219ş, 220, 220ş
polisitemide, 428
renal kontrolü, 216-231, 230ş, 308, 323, 341-342, 374-376, 375ş, 376ş. Ayrıca bakınız Böbrekler; Böbrek tübülleri.
aldosteron kaçışı ve, 948-949, 948ş
anjiyotensin ile, 223-226, 224ş-226ş
atriyal refleksler ve, 212
baroreseptör refleksleri ve, 211
çizimsel analizi, 217-218, 218ş
deneysel gösterimi,217, 217ş
ölçümü, 217-220, 217ş-220ş
periferik direnç ve, 219-220, 219ş, 22Oş
renal direnç ve, 219
renin-anjiyotensin sisteminde, 223-226, 224ş-226ş
su alımı/atımı ve, 218-219, 218ş, 224-226, 226ş
tuz alımı/atımı ve, 218-219, 218ş, 224-226, 226ş
renal, 320-321, 321t
renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki etkileri, 224-226, 2241-226ş
santral sinir sistemi kontrolü 208-213, 230, 230ş 235-236, 235ş,755
abdominal bası refleksinde, 213
adrenal medullada, 207-208
atriyal reflekste, 212
Bainbridge refleksinde, 212
baroreseptörlerde, 209-212, 209ş-211ş, 214, 214ş
Cushing reaksiyonunda, 213, 213ş
egzersiz sırasında, 208, 213-214
hacim refleksinde, 212
hızı, 208-213, 209ş-211ş
iskemik yanıtta, 212-213, 213ş, 214,214ş
norepinefrin, 207
parasempatik sistemde, 205-206
refleks mekanizmalarında, 209-212, 209ş-211ş, 214, 214ş
sempatik sistemde, 204-205, 205ş, 206-208.206ş
solunum dalgaları ve, 214, 214ş
stres ve, 208
vazodilatasyon ve, 208
vazokonstriksiyon ve, 204-205, 205ş, 206-208,206ş
vazomotor merkezde, 206--207. 206ş, 212-213, 213ş, 214, 214ş
serebral iskemide, 212-213
serebral kan akımı ve, 762-763, 763ş

sıklık dağılımı. 210, 211ş
sistemik (daha yüksek, periferik, 162, 163ş
sistolik, 162, 163ş, 173, 175-176, 175ş, 220
sodyum atımı ve, 374-375, 375ş
sodyum dengesinde, 374-376, 375t
solunum dalgalarında, 214
stres gevşemesi ve, 230-231, 230ş
stres-gevşeme mekanizması, 230-231, 230ş
susama ve, 361, 361t
tiroid hormonu etkileri, 937
tuz duyarlılığı, 229, 229ş
vazomotor dalgaları, 214, 214ş
vazopressin etkisi, 202
vücut sıvı hacmi ve, 219-220, 220ş, 374-376, 375ş
yenidoğanda, 1047
yüksek-doğrulukta ölçümü, 166-167, 1671
yüksek. Bakınız Hipertansiyon.
Arteriyol(ler), 181, 182ş
anjiyotensin etkileri, 201-202
antidiüretik hormon etkileri, 929
aralıklı kasılması (damar hareketi), 182-183,187
bradikinin etkisi, 202
çapı, 168, 181
direnci, 168
egzersiz sırasında, 247-248
görevi, 161
hepatik, 859
hidrojen iyonu etkisi, 202-203
kan dağılımı. 162ş
kesit alanı, 162
nabız basıncı, 174-175, 174ş
nitrik oksit yapımı, 199-200
otonom sinir sistemi kontrolü, 204, 205ş, 754t
renal, 309, 309ş, 311ş
Arteriyoskleroz, 982. Ayrıca bakınız Ateroskleroz.
diyabetes mellitus ve, 976
nabız basıncı, 173, 173ş
Arteriyovenöz fistül, kalp debisi, 236, 236ş, 242-243, 243ş, 267, 267ş
Arteryel basınç, 219, 219ş, 220, 220ş
kalp debisi, 234, 234ş, 236-237, 236ş
Artikülasyon, 721-722, 721ş. Ayrıca bakınız Dil; Konuşma.
Asetat, kan akımı ve, 203
Asetazolamid, 403t, 404
Asetil koenzim A, 22ş, 23
oksidasyonu, 843,861
purivik asit dönüşümü, 23, 833, 833ş
yağ asidi yıkımı, 842-843, 843ş
yağ asidine dönüşümü, 844-845, 845ş
yıkımı, 833-835, 834ş
Asetil-KoA karboksilaz, 846
Asetil-KoA. Bkz., Asetil koenzim A.
Asetilkolin kanalı, 48, 85-88, 86ş-88ş
Asetilkolin yolağı, 710, 710ş
Asetilkolin, 562-563, 562t, 703ş, 731
botulinum toksin etkisi, 88, 88ş
bronşiyal etkileri, 479
gastrointestinal işlevlerde, 775
ilaçların etkileri, 88-89
kalp işlevlerinde, 121, 148
koroner kan akımı ve, 251
kürar etkileri, 88, 88ş
moleküler biyolojide, 88
pankreas salgısında, 800-801
pepsinojen salgısında, 798
REM uykusu ve, 741
reseptörleri, 86-87, 86ş, 87ş, 752
safra kesesinin boşalmasında, 803
salgısı, 750-751
bronş işlevinde, 479
iskelet kası işlevinde, 85-88, 86ş-88ş
yapımı, 751
yapısı, 751
yıkımı, 87
Asetilkolinesteraz, 87
ilaç inaktivasyonu, 89
Asetoasetik asit, 844, 861, 966, 966ş
Aseton nefesi, 844, 976
Aseton, 844, 966
Asidofiller, 919, 919ş, 920t
Asidoz, 384, 390
amonyum iyon atımı, 394
hemorajik şokta, 283-284
hidrojen iyon salgısı, 395
metabolik, 386, 399ş, 400ş
anyon açığı, 400, 400t
Diyabetes mellitus tip I'de 973-974, 973ş
hiperkloremik, 400, 400t
kalsiyum geriemilimi, 372
kronik böbrek yetmezliğinde, 411ş, 412
potasyum konsantrasyonu, 366
renal düzeltme, 396, 396t
tanı, 398-400, 399ş, 400ş, 400t
oksijen-hemoglobin disosiyasyon (ayrışma) eğrisi, 508, 508ş
plazma kalsiyum, 371
potasyum salgısı, 371
renal tübüler, 397, 413
sinaptik geçiş ve, 570
solunum, 386,389, 399ş, 400ş

Asidoz (*Devamı*)
böbrekte düzeltilmesi, 396, 396t
dalgıçta, 547
hidrojen iyonu salgısı, 395
tanı, 398-400, 399ş, 400ş
tedavisi, 398
Asinüs, pankreas, 799
tükürük, 793, 961-962
Asit-baz dengesi, 383-400
hastalıkları, 396-397, 396t. Ayrıca bakınız Asidoz; Alkaloz
anyon açığı 400, 400t
asit-baz nomogramı, 399-400, 400ş
gastrointestinal kanal tıkanıklığı ve, 824-825, 824ş
karışık, 399
potasyum yoğunluğu, 366
tanı, 398-400, 399ş, 400ş, 400t
izohidrik ilkesi, 388
neonatal, 1048
nomogram, 399-400, 400ş
normal değerler, 399-400, 400ş
renal düzenleme, 308, 390-400
alkalozda, 396-397, 397t
amonyum tampon sistemi, 393, 394, 394ş
asidozda, 396, 396t
bikarbonat geriemilimi, 390-392, 390ş-392ş, 395, 395t
fosfat tampon sisteminde, 392-393, 393ş
hidrojen iyonu salgısı, 390-392, 391ş, 392ş, 395, 395t
ölçümü, 394-395, 395t
solunumla düzenlenmesi, 388-389, 388ş,389ş
tampon sistemlerinde, 385-388, 387ş. Ayrıca bakınız Tampon sistemleri.
Asit-baz nomogramı, 399-400, 400ş
Asit(ler) Ayrıca bakınız Asit-baz dengesi; Asidoz; Hidrojen iyonları.
içilmesi, 398
iyonizasyonu, 385-386
kuvvetli, 384
tanımı, 383
titre edilebilir, 394-395
uçucu olmayan, 390
zayıf, 384
Askorbik asit. Bakınız C Vitamini (askorbik asit).
Asparajin, 853ş
Aspartik asid, 853ş
Aspirin, peptik ülserler ve, 821
Assit, 177, 306, 381,860
tiyamin eksikliğinde, 876
Asteni, 974
Astereognoz, 591
Astım, 436, 450, 480, 529
Astigmatizm, 620, 620ş
Astronotlar. Bakınız Uzay yolculuğu.
Aşırı beslenme, 873. Ayrıca Obesite'ye de bakınız.
ısı ve, 1025, 1025ş
ovülasyon, 1014, 1015ş, 1021
Aşırı duyarlık, 449-450. Ayrıca Alerji'ye de bakınız.
Aşırı hidrasyon
hiperozmotik, 301t, 302
hipo-ozmotik, 301-302, 301t
Ataksi, 706
Atelektazi, 528-529, 529ş
Ateroskleroz, 842, 848-851, 849ş. Ayrıca bakınız Arteriyoskleroz.
alzheimer hastalığında, 746
arter basıncı, 175
hipotiroidizmde, 942
kan basıncı, 175
kolesterol, 850
koroner, 252, 256. Ayrıca bakınız Miyokard infarktüsü; Miyokard iskemisi.
korunma, 850-851
lipoproteinler, 850
renal, 408
risk faktörleri, 850
Ateş basması, 899, 899ş
Ateş, 898-900, 898ş
beyin lezyonları ve, 899
interlökin-1, 898-899
metabolizma hızı ve, 887
romatizmal, 271
Atetoz, 709
Atım hacmi, 108
egzersiz sırasında, 1063-1064, 1064ş, 1064t
nabız basıncı ve, 173
Atım işi eğrisi, 112, 112ş
Atlet, 1055. Ayrıca bakınız Egzersiz.
bradikardi, 147
Atmosfer basıncı, su altında, 545, 546ş
Atoni
kalın barsakta, 822
mesane, 313-314
ATP. Bakınız Adenozin trifosfat (ATP).
Atriyal fibrilasyon, 155-156, 155ş, 156ş, 273
Atriyal flatter, 156, 156ş
Atriyal natriüretik peptit, 907t
hücredışı sıvı hacmi ve, 379-380
kalp yetmezliğinde. 264
tübüler geriemilim ve, 342t, 343
Atriyal paroksimal taşikardi, 152, 152ş
Atriyoventriküler blok, 121
Atriyoventriküler demet, 104
aksiyon potansiyelinin aktarımı, 117ş, 118-119, 118ş
pacemaker (önderodak) görevi, 120-121
sol ve sağ dallar, 117ş, 118ş, 119
Atriyoventriküler düğüm
aksiyon potansiyelinin aktarımı, 117ş, 118-119, 118ş, 119ş
asetilkolin etkileri, 121
atriyal fibrilasyon, 155-156
blok, 148-150, 149ş
erken vurular, 150-151. 151ş
güvenlik faktörü, 121
hiperpolarizasyonu, 121
intrensek ritmik hızı, 120
norepinefrin etkileri, 122
pacemaker (önderodak) görevi, 120-121
Atriyoventriküler kapaklar, 107ş, 108, 109, 109ş. Ayrıca bakınız Mitral kapak; Triküspit kapak.
sesler, 269, 270
Atriyum (atriyumlar), 104
aksiyon potansiyelinin iletimi, 117ş, 118, 118ş 119ş, 120ş
basınç, 107ş, 108, 484, 487
ödem ve, 489, 489ş
mitral kapak lezyonları, 273
basınç dalgaları, 107ş, 108
birincil pompa görevi. 107-108, 107ş
basınç, 176
basınç, 176
kalp debisi ve, 240-243, 240ş -243ş. Ayrıca bakınız Kalp debisi.
basınç, 176
ölçümü, 176, 179
basınç, 176
periferik venöz basınç ve, 177
gerimi, 112
düşük basınç reseptörleri, 212
hacim refleksi, 212
Atriyum basıncı
kalp debisi ve, 240-243, 240ş-243ş. Ayrıca bakınız Kalp debisi.
kalp yetmezliği ve, 212
ölçümü, 176, 179
periferik venöz basınç ve, 177
sağ, 176
sol, 1071, 108, 484, 487
ödem ve, 489, 489ş
Atrofi
gastrik, 820
kas, 83
Atropin, 759
Auerbach (miyenterik) ağı, 774-775, 774ş, 777
Ayakta durma, baroreseptör yanıtı, 210
Azot
basınçları, derin su altı dalışları sırasındaki, 545-546, 548-549, 548ş
çözünürlük katsayısı, 492
difüzyon katsayısı, 493
kısmi basıncı, 492, 493t
lipitte çözünürlüğü, 47
serbestlenmesi, 866
Azotemi, 411ş, 412. Ayrıca bakınız Böbrekler, yetmezliği.

B

B-hücre büyüme faktörleri, 447
B-hücre uyarıcı faktörleri, 447
B_1 vitamini, 875, 875t
eksikliği, 875-876
gastrointestinal etkileri ve, 876
kalp debisi ve, 236, 236ş, 267, 267ş, 876
kan akımı ve, 198, 267, 267ş, 876
oksijen kullanımı, 530
sinir sistemi etkileri, 876
B_{12} vitamini, 875t, 876-877
emilimi, 820
fetal, 1044
karaciğerde depolanması, 862
kırmızı kan hücresi yapımında, 423
B_2 vitamini, 875t, 876
eksikliği, 198, 876
B_6 vitamini, 875t, 877
Bacak, basınçlar, 177, 177ş, 178-179, 178ş
Bainbridge refleksi, 212, 233
Bakteri. 18, 18ş. Ayrıca bakınız İnfeksiyon.
kolonda, 817
Bakterisidal ajanlar,
beyaz kan hücreleri, 432
lizozomlar, 20
tükürük, 794
Baroreseptör(ler), 6-7, 209-212, 757
aktivasyonu, 209-210, 209ş, 210ş
anatomisi, 209, 209ş
antidiüretik hormon salgısında, 360
denervasyonu, 210, 211ş, 228
hemorajik şokta, 281
hücredışı hacim kontrolü, 377
kalp yetmezliğinde, 258-259
salınımları, 214, 214ş
tampon işlevi, 210, 211ş, 230, 230ş
Barsak gazı, 817, 825
Barsaklar. Kolona bakınız: Gastrointestinal sistem; İnce barsak. İntra-abdominal basınç, venöz basınç ve, 177
Basınç diürezi, 216, 323, 341-342, 374-376, 375ş 376ş

Basınç diürezi (*Devamı*)
aldosteron kaçışı ve, 948-949, 948ş
Basınç farkı, 164, 164ş
difüzyon, 493
Basınç natriürezi, 216, 323, 341-342, 375ş, 374-376
aldosteron kaçışı ve, 948-949, 948ş
anjiyotensin II, 378, 378ş
hipertansiyon, 228-229
Basınç, alveoler, 472-473, 472ş
aortik, 109, 173, 173ş
bacak, 177, 177ş, 17-179, 178ş
buhar, 492
diyastolik sonu, 110, 111
diyastolik, 110-111, 110ş
dolaşım, 162-163, 163ş
dural sinüs, 178
duyusu, 585-587
fark, 164, 164ş
göziçi, 624-625, 624ş
intra-abdominal 177
intramiyokardial, 250, 250ş
kapiller, 185-187, 185ş,
kardiyak, 110-111,
ozmotik, 51-52, 52ş
plevral, 237-238, 238ş, 472, 472ş, 489-490
portal ven, 860
pulmoner arter, 109, 162-163, 163ş, 484, 484ş
reseptör, 472ş, 473
sağ atriyum 176, 177, 179, 240-243, 240ş-243ş
serebrospinal, 213, 213ş, 765-766
sistolik, 110-111
transpulmoner, 472ş, 473
trikuspid kapak, 179, 179ş
ventriküler, 107ş, 108, 110-111, 110ş, 483-484, 484ş
Basiller, 626-628, 627ş, 628ş, 629-631
A vitamini ve, 629
dış segmenti, 627, 628ş
diskleri, 627, 628ş
ışık/karanlık uyumunda, 631-632,632ş
iç segmenti, 627, 628ş
potansiyeli, 629- 631, 630ş
rodopsini, 629, 629ş
sinaptik gövde, 627- 628, 628ş
uyarılması, 629-631, 630ş
Baş ağrısı,606-607, 606ş
Baş aşağı pozisyon, şokta, 287
Baş, Aynı zamanda bakınız Beyin.
görsel yönlenim, 647
karşıt darbe yaralanması, 764
rotasyonu, 687, 687ş, 694, 694ş, 695-696, 695ş
yer çekimine bağlı yönlenim, 693, 693ş
Batorodopsin, 629, 629ş
Bayılma, 208
Bâz, 383-384
güçlü, 384
zayıf, 384
Bazal gangliyonlar, 558, 707-712, 708ş
hareket kontrolünde 709-710. 710ş, 712-713
kaudat devresi, 709, 709ş, 710
lezyonları, 709, 710, 710ş, 711-712
nörotransmiterler, 710-711, 710ş
putamen devresi. 708-709, 708ş
Bazal membran, glomerüler kapillerin, 316, 316ş
Bazal metabolik hız. Bakınız Metabolik hız, bazal.
Baziler zar, 652, 652ş, 653. 653ş
titreşimi, 654-655, 654ş
Bazofil eritroblast, 421ş, 422
Bazofil(ler), 421ş, 429-430, 430ş, 436
aktivasyonu, 445--446
heparin üretimi, 464
konsantrasyonu, 430
Beden kütle indeksi, 872
Bellek hücreleri, 443, 443ş, 446
Bellek izleri, 723, 736
Bellek sensitizasyonu, 723
Bellek, 557, 723-727
alışkanlıklar ve, 723, 724
Aplysia'da, 724, 724ş
beceri, 724
çalışması, 720, 723
hippokampüs, 726-727
kısa- süreli, 723, 724
kodlanması, 725
negatif, 723
orta uzun- süreli, 723, 724-725, 724ş
pozitif, 723
sınıflandırılması, 723-724
sinaptik baskılama ve, 723, 724
sinaptik güçlendirme ve, 723, 724-725, 724ş
sinaptik ileti, 723, 724
uzun- süreli, 723, 725, 726
Wernicke alanı, 718, 718ş
yetmezliği, 726
yineleme ve, 726, 737
yoğunlaştırılması (konsolidasyonu), 725-727
Bellini kanalı, 311ş
Bellini, kanalı, 311ş
Bends (dekompresyon hastalığı), 548-549, 548ş
Beriberi, 875
kalp debisi, 236, 236ş, 267, 267ş
kan akımı, 198
oksijen alımı, 530
Besin eksikliği teorisi, 197-198, 197ş
Besinler. Ayrıca Karbonhidratlar'a: Yağ(lar)'a; Gıda'ya; Protein(ler)'e de bakınız.
absorbsiyonu, 5
difüzyonu, 183-183, 183ş
Beslenme. Aynı zamanda bakınız Gıda.
aminostatik teorisi, 871
anormal, 872-873. Ayrıca bkz. Obesite.
aşırı, 872-874
beyin sapının işlevi, 870
gastrointestinal faktörler, 870
ghrelin ve, 870
glikostatik teorisi, 871
hipotalamik düzenlemesi, 733ş, 734, 807-870, 868ş, 869ş, 809ş, 871-872
inhibisyonu, 868-870, 869ş,870
insülin ve, 870
kısa dönem düzenlenmesi, 870-871
kolesistokinin ve, 870
lipostatik teori, 871
mekaniği, 781-784, 782ş, 870
niceliği, 870--872
nöral düzenlenmesi, 733ş, 734, 867-870, 868ş, 809ş, 869t
nörotransmiterler, 868-870, 869ş, 869t
oral reseptörler, 871
ortam sıcaklığı ve, 871
peptit YY ve, 870
termojenik etkisi, 887
uyarılması, 868-870, 869ş
uzun dönem düzenlenmesi, 871-872
yağ dokusu geribildirim, 871
Beslenme. Ayrıca Sindirim'e; Gıda'ya da bakınız.
gebelik sırasındaki, 1034-1035
yenidoğanda, 1047, 1049
Beta-Hidroksibütirik asit, 844
Beta-Lipotropin, 956-957, 957ş
Beta beyin dalgaları, 742, 742ş, 743, 743ş
Beta blokerler, 256
Beta reseptörleri, 251, 752, 753t
Beta-amiloid peptit, 746
Beta-aminoisobutirikasidüri, 413
Beta-oksidasyon, 842-843, 843ş, 861
Betz hücreleri, 687-688
Beyaz kan hücreleri (lökositler), 429-431
ameboid hareketleri, 24, 431
anormal fazlalığı, 437
bakterisidal maddeleri, 432
derişimi, 430
diyapedezi, 430ş, 431
eksikliği, 436-437
ile fagositoz, 431-432
kemotaksisi, 430ş, 431
lenfositik seri, 430, 430ş
miyelositik seri, 430, 430ş
ömürleri, 431
tipleri, 429-430, 430ş
üretimi, 430-431, 430ş
Beyaz pulpa, 180, 180ş
Beyin dalgaları, 740, 741-743, 742ş
Beyin iskemisi, 212-213, 220-221, 691, 763. Ayrıca bkz: Beyin kan akımı
dolaşım durmasında, 287-288
Beyin kan akımı, 199, 761-763
arteryel kan basıncının etkileri, 762-763, 763ş
blokajı, 763
dolaşım durması ve, 287-288
düzenlenmesi, 761-763, 762ş, 763ş
hemorajik şokta, 280
hidrojen iyon etkileri, 761
karbon dioksitin etkileri, 761, 762ş
Normal, 761
nöron aktivitesinin etkisi, 762, 762ş
oksijenin etkileri, 761- 762
otoregülasyonu, 762-763,763ş
vazomotor merkez yanıtı, 212-213
Beyin kan basıncı, negatif merkezkaç hızlandırıcı kuvvetlerin etkileri, 542
Beyin korteksi, 558 Ayrıca bkz: Motor korteks, Somatoduysal korteks
ağrı duyusunda, 601
anatomisi, 714-715, 715ş
asosiyasyon alanları, 716-718, 716ş
baskın olmayan yarıküresi, 719
baskın yarıküresi, 718, 719
bilgi depolamasında, 557
Broca alanları, 687, 717, 717ş, 719, 721
Brodmann'ın alanları, 589, 589ş, 642
horizontal lifleri, 714,715ş
işlevsel alanları, 715-720, 715ş-716ş
kortikofugal sinyalleri, 597
limbik asosiyasyon alanları, 716ş, 717, 717ş
Nöronları, 714, 715ş, 725
pariyeto-oksipitotemporal asosiyasyon alanları, 716, 716ş
prefrontal asosiyasyon alanları, 716- 717, 716ş, 719-720
talamusla ilişkisi, 714-715, 715ş, 729, 729ş
vazomotor kontrolde, 207
vazomotor merkez kontrolü, 206ş, 207
vertikal lifleri, 714, 715ş
Wernicke alanı, 716, 718-719, 718ş, 721, 721ş
yüz tanıma alanı, 717-718, 717ş, 717ş, 718ş

Beyin ödemi, 766-767
  solunuma etkileri, 521
  yüksek irtifada, 541
Beyin sapı, 728, 729ş
  ağrı algılamada, 600-601, 600ş
  beslenme davranışında, 870
  bulboretiküler kolaylaştırıcı bölge, 678, 728-729, 729ş
  işitmede, 657-658
  kesisi, 673
    arter basıncı ve, 758
    pozitif destek reaksiyonu ve, 682
    spastik rijidite ve, 692
  motor işlevde, 678, 688, 691-692, 691ş, 697
  neospinotalamik yol, 600-601, 600ş
  otonom kontrol alanları, 758-759, 758ş
  paleospinotalamik yol, 600ş, 601
  retiküler baskılayıcı alan, 729, 729ş
  retiküler çekirdek, 691-092, 691ş
  retiküler uyarıcı alan, 601, 728-729, 729ş
  serebral korteks geribildirimi, 729
  tat almada, 665-666, 666ş
  vestibüler çekirdekleri, 691-692, 691ş
Beyin tümörü, 765, 899
Beyin-omurilik sıvısı, 292, 763-767
  alınması, başağrısı ve, 607
  araknoidden emilimi, 765
  basıncı, 765-766
    Cushing raksiyonu ve, 213, 213ş
  bileşimi, 765
  dolaşımı, 764, 764ş
  ozmolaritesi, 361
  perivasküler aralıkları ve, 765, 765ş
  salgılanması, 764-765, 764ş
  tamponlama işlevi, 763-764
  tıkanması, 766
Beyin. Ayrıca bakınız Beyin sapı; Serebellum; Serebral korteks; Motor korteks; Somatik duysal korteks.
  aktive edici-yönlendirici sistemleri, 728-731, 729ş, 730ş
    beyin sapı, 728-729, 729ş
    duyu girdisi, 729
    nörohormonal, 730-731, 730ş
    serebral korteks, 729, 729ş
  arteriyolleri, 763
  bilişsel aktivitesi. Bakınız Öğrenme; Bellek; Düşünme.
  dolaşım durmasında, 287-288
  epilepside, 743-745, 744ş
  glikoz, 767, 965
  hipotalamus. Bakınız Hipotalamus.
  inhibisyon devreleri, 583
  interstisyel sıvı basıncı, 187
  kan akımı. Bakınız Serebral kan akımı,
  kapiller damarları, 182,763
  limbik sistem, 731-738, 732ş. Ayrıca bakınız Limbik sistem.
  lenfatik sistemi, 765, 765ş
  metabolizması, 767
  negatif basınç, 178
  nörohormonal sistemleri, 730-731, 730ş
  oksijen gereksinimi, 767
  ödemi, 521,766-767
  tiroid hormon etkileri, 936, 937
  travması, 764
    Cheyne-Stokes solunumu, 522
    sarsıntısı, 767
    şok ve, 285
  tümörü, 765, 899
  uyku sırasında, 739-741. Ayrıca bakınız uyku.
  vazomotor merkezi, 205ş, 206-207, 206ş, 212-213
Bikarbonat tampon sistemi, 385-387, 386ş
  ayrışma katsayısı, 385-386
  Henderson-Hasselbach denkleminde, 386
  titrasyon eğrisi, 386-387, 386ş
Bikarbonat. Ayrıca bakınız Asit-baz dengesi.
  barsaktan emilmesi,815
  barsaktan salgılanması, 815, 817
  böbrekte oluşumu, 392-394, 393ş, 394ş
    amonyum tampon sistemi, 393-394, 394ş
    fosfat tampon sistemi, 393, 393ş
  böbrekte titrasyonu, 392
  geriemilmesi, 328t, 338ş, 390-392, 390ş-392ş, 395, 395t
  Henle kıvrımında taşınması, 334-336, 335ş
  hücredışı, 4, 7t, 46ş, 294ş, 294t
  hücreiçi 294ş, 294t
  idrarda, 394
  ileum salgısı, 815
  interstisiyel. 294t
  kan, 394
  karbonik asit ayrışmasından, 511
  pankreastan salgılanması, 800, 800ş, 801
  tükürük, 794
Bilgisayar, 558, 558ş
Bilinçaltı, 558
Bilinçlilik, 723
Bilinçsizlik, 767
Bilirübin glükuronat, 863
Bilirübin sülfat, 863
Bilirübin, 426, 862-864, 863ş
  hücredışı, 294ş
  plazma, 294ş
  salgısı, 307,803, 803t
  serbest ve konjüge, 863, 864
Bipolar hastalık, 745
Bipolar hücreler, 633, 635, 635ş, 636, 638ş
Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1), 526, 526ş
Birlikte taşıma, 54-55, 55ş
  böbrek geriemiliminde, 329-330, 330ş, 333-334
  sodyum-amino asit, 55, 816
  sodyum-glikoz, 55, 55ş, 816, 831
2,3-Bisfosfogliserat,
  oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisi etkileri, 508, 508ş
Bitemporal hemianopsi, 645
Blastokist, 1029, 1029ş
Bohr etkisi, 508, 508f
Botulinum toksini, 88, 88ş
Botulizm, yutma, 819
Bowman kapsülü
  anatomisi, 309ş, 310, 310ş
  hidrostatik basıncı, 318, 318ş
Boyle yasası, 545, 546ş
Boyun propriyoseptörleri, 696
  venlerin, 179
Böbrek (renal) tübülleri, 309ş, 310, 310ş, ayrıca bkz:glomerüller, böbrekler, Henle kıvrımı
  amonyak tampon sistemi, 393-394, 394ş
  atılma, 314-315, 314ş
    asit-baz, 390-400
    fosfat, 372-373, 980, 985, 987
    hızı, 357
    kalsiyum, 371-372, 372ş, 373t, 980, 985, 987
    klirens yöntemiyle ölçümü, 343-347, 344t, 345ş, 346ş
    magnezyum, 373
    potasyum, 328t, 365-367, 366ş, 366t, 367, 367ş
    sodyum, 307-308
    toksin, 307
    üre, 307, 353-354
bağlantı, 310, 310ş
bikarbonat titrasyonu, 392
distal, 309ş, 310, 310ş, 327
  akım hızı, potasyum salgısı ve, 370-371
  çözünmüş madde geriemilimi, 336-337, 336ş, 337ş
  hidrojen iyon salgısı, 54, 391, 391ş, 392, 392ş
  hücreleri, 54, 336-337, 336ş
  idrar derişiminde, 352-353, 353ş, 356, 356ş
  idrar sulandırılmasında, 349ş, 350
  kalsiyum geriemiliminde, 372
  ozmolaritesi, 350, 356, 356ş
diüretik etkileri, 402-403, 403t
fosfat tampon sistemi, 393, 393ş
geriemilim, 327-346, 328t
  aktif taşıma, 328-332, 328ş-331ş
  aldosteronun etkisi, 342,342t
  amino asit, 330, 330ş, 413,854
  anjiyotensin II etkisi, 342-343,342t
  antidiüretik hormon etkisi, 342t, 343
  arteryel basıncı, 341-342
  artış, 339
  atriyal natriüretik peptit etkisi, 342t, 343
  bikarbonat, 337, 390-392, 390ş-392ş, 404
  birlikte taşıma, 329-330, 330ş, 333-334
  difüzyon, 332-333, 332ş
  distal, 336-337, 336ş, 338-339, 338ş
  düzenlenmesi, 339-343, 340ş, 341ş, 341t, 342t
  filtrasyon sabiti, 340
  fiziksel güçler, 339-341, 340ş
  fosfat, 372-373
  glikoz, 330, 330ş, 331, 331ş, 413
  glomerüler filtrasyon hızı ve, 327-328, 328t
  glomerülotübüler denge, 339
  hastalıkları, 413-414
  Henle kıvrımında, 334-336, 335ş, 338-339, 338ş
  hızı, 339-340
  hormonal kontrolü, 342-343, 342t
  hücrelerarası yol, 329, 332, 335
  interstisyel basınç, 340-341
  kalsiyum, 343, 372, 372ş, 373t
  karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkisi, 404
  klorür 332-333, 332ş, 336, 336ş
  kortikal toplayıcı, 336-337, 337ş, 338-339, 338ş
  medüller toplayıcı kanallarda, 337-338, 338ş
  net, 346-347
  ozmoz, 332
  ölçümü, 343-347, 344t, 345ş, 346ş
  özeti, 338, 338ş
  paratiroid hormon etkileri, 342t, 343
  pasif mekanizmaları, 332-222, 332ş
  peritübüler kapiller hidrostatik basınç, 340, 341ş, 341t
  pinositoz, 330
  potasyum, 337, 337ş, 367, 367ş
  proksimal tübüllerde, 333, 334, 333ş, 334ş, 338-339,338ş
  protein, 330
  seçiciliği, 327-328, 328t
  sempatik sinir sisteminin etkileri, 343

Böbrek (renal) tübülleri (*Devamı*)
sodyum, 333-334, 333ş, 334ş
solvent sürüklemesi, 332
su, 224-225, 332, 334
taşıma maksimumu, 330-331, 331ş, 332
transport maksimumu, 331-332
transselüler yolu, 329
tübüler yükü, 330-331, 331ş, 339
üre, 333, 338, 351t, 353-354, 354ş
zıt taşıma, 330, 330ş, 333
hastalıkları, 413-414
idrar derişiminde, 348-349, 350-351, 355-357, 928
ile net asit atılması, 394-395
inülin derişimi, 339
kortikal toplayıcı, 310, 310ş, 327
antidiüretiklerin etkileri, 928
bikarbonat oluşumu, 393-394, 394ş
hidrojen iyon salgılaması, 392, 392ş
idrar sulandırılmasında, 349ş, 350
klorür geriemilimi, 336-337, 336ş, 337ş
ozmolaritesi 349ş, 350, 356,356ş
sodyum geriemilimi, 336-337, 336ş, 337
medüller toplayıcı kanallar, 309ş, 310, 310ş,
bikarbonat oluşumu, 393-394, 394ş
geriemilim, 337-338, 338ş
hidrojen iyon salgılaması, 392, 392ş
hücreleri, 337-338, 338ş
idrar konsantrasyonunda, 353, 353ş, 356-357, 356ş
ozmolaritesi, 349ş, 350, 356, 356ş
nekrozu, 406
ozmoreseptörlerle etkileşimi, 358-361, 358ş, 360ş
potasyum işlenmesi, 367-371, 367ş-371ş
proksimal, 309ş, 310, 310ş, 327
amino asit taşınmasında, 330, 330ş
bikarbonat emilimi, 390-392, 390ş-392ş
bikarbonat oluşumu, 393, 394ş
çözünmüş madde derişimi, 334, 334ş
glikoz transportu, 330,330ş
hidrojen iyon salgılanması, 390-392, 391ş, 392ş
hücreleri, 333, 333ş
kalsiyum geriemilimi, 372
katekolamin salgılanması, 334
klorür geriemilimi, 333-334, 334ş
oksalat salgılanması, 334
organik asit salgılanması, 334
ozmolarite, 349, 349ş, 355, 356ş
PAH salgılanması, 334
protein geriemilimi, 330
safra tuzu salgılanması, 334
sodyum geriemilimi, 333-334, 333ş, 334ş
su geriemilimi, 332,334
toksin salgılanması, 334
ürat salgılanması, 334
salgılama, 314-315, 314ş, 315ş, 327
aktif taşımayla, 330
hidrojen iyonu, 390-392, 390ş, 392ş
potasyum, 367-371, 368ş, 369ş
toksin etkileri, 334, 406
yetmezliği, 357-358, 414
Böbrek arterleri, 310
basıncı, 320-321, 321t
daralması, renin salgısı ve, 226-227, 226ş
fibromüsküler hiperplazisi, 408
hastalığı, 408, 413
Böbrek işlev eğrisi, 217, 217ş,
kayma, 218-219, 218ş
sodyum yüklemesi, 229, 229ş
Böbrek papillaları, 309, 309ş, 310
Böbrek pelvisi, 309, 309ş
Böbrek plazma akımı, 345-346, 346ş
Böbrek venleri, 310
Böbrekler. Ayrıca Renal bölümüne de bakınız.
anatomisi, 308-312, 309ş-311ş
arteryel basınç kontrolünde, 216-231, 308, 323, 341-342, 374-376, 375ş, 376ş
aldosteron kaçışı ve, 948-949, 948ş
atriyal refleksler ve, 212
baroreseptör refleksler ve, 211
çizimsel analizleri, 217-218, 218ş
deneysel gösterimi, 217, 217ş
ölçümü, 217-220, 217ş-220ş
periferik direnç ve, 219, 219ş
renal direnç ve, 219
su alınması/atılması ve, 218-219. 218ş, 224-226, 226ş arteriyolleri,
tuz alınması/atılması ve, 218-219, 218s, 220, 224-226, 226ş
kaliksleri, 309, 309ş
kalsitriyol üretimi, 308
kan akımı, 5, 199, 309-310, 309ş, 320-323, 321ş, 321t, 323ş, 405
anjiyotensin II ve, 322, 322t
arteryel basınç ve, 355
belirteçleri, 320-321, 321t
endotelin ve, 322, 322t
epinefrin ve, 322, 322t
hesaplamaları, 346
hormonal kontrolü,322-323, 322t
kan glikozu ve, 325
kardiyak yetmezlikte, 259-260
medüller, 354-355, 355ş
miyojenik otoregülasyonu, 325
nitrik oksit ve, 322, 322t
norepinefrin ve, 322, 322t
oksijen tüketimi ve, 320, 321ş
otakoid kontrolü, 322-323. 322t
otoregülasyonu, 323-325, 323ş, 324ş
prostaglandinler ve, 322-323, 322t
protein alınması ve, 325
vaza rekta, 354-355, 355ş
vazodilatör etkiler, 355
kapillerleri, 184, 309-310, 309ş
kapsülü, 308, 309ş
korteksi, 309, 309ş, 310ş
miyokard infaktüsünden sonra, 254
otonom sinir sistemi kontrolü, 754t
otoregülasyonu, 321
refleks dilatasyonu, 212
yapay (diyaliz), 223, 414-415, 414ş
Bradikardi, 147-148, 148ş
Bradikinin
ağrıda, 599
astımda, 529
böbrek kan akımında, 322
gastrointestinal salgıda, 779
Kan akımı ve, 202
mast hücre salgısında, 436
tükürük bezi salgısında, 795
Braxton Hicks kasılmaları, 1037
Broca alanı, 687, 687ş, 717, 717ş, 719
kaybı, 721
Brodmann alanı, 589, 589ş, 642
Bronşiyal arterler, 483
Bronşiyoller, 479
asetilkolin etkisi, 479
daralması, 479-480, 529
epinefrin etkisi, 479
genişlemesi, 479
kanlanması, 483
norepinefrin etkisi, 479
terminal, 479
Brown-Sequard sendromu, 606
Brunner bezleri, 805
Buharlaşma, 891ş, 892
Bukkal bezler, 793-795
Bulantı, 824
antidiüretik hormon salgısı ve, 360-361
Bulboretiküler kolaylaştırıcı bölge, 678, 728-729, 729ş
Bulboüretral bez, 996, 997ş
Bumetanid, 403, 403t
Bunama, 746
Burun
filtrasyon işlevi, 479ş, 480-481
ses çıkarmada, 481
Büyüme faktörleri, 39
Büyüme hormonu baskılayıcı hormon, 907t, 921, 921t
glukagon baskılanması ve, 971
insülin baskılanması ve, 971
salgısı, 961
Büyüme hormonu serbestletici hormone, 907t, 921, 921t, 925-926
Büyüme hormonu, 907t, 918, 919ş, 920t, 921-927
amino asit taşınması ve, 922
anormallikleri, 926-927, 927ş
büyüme etkileri, 922, 922ş, 923-924
büyüme hormonu salgılatıcı hormon etkileri, 925-926
cücelikte, 926
diyabetojenik etkileri, 923
doku protein birikimi ve, 922
düzenlenmesi, 924-926, 924ş, 925ş, 925t
günlük değişim, 924, 924ş
insülin etkileşimi, 923, 967, 967ş, 969
karbonhidrat kullanımı ve, 923
kemik büyümesi ve, 923
ketojenik etkisi, 923
kıkırdak büyümesi ve, 923
metabolik etkileri, 922-923
metabolizma hızı ve, 887
protein koruyucu etkileri, 922
protein sentezi ve, 857, 922
RNA oluşumu ve, 922
somatostatin etkileri, 925-926
spermatojenezde, 999
yağ kullanımı ve, 846, 922-923
yaşlanmaya bağlı değişiklikler, 927
Büyüme, 1051-1052, 1051ş
büyüme hormonu etkileri, 922, 922ş, 923-924
fetal, 1042, 1043ş
insülin ve, 967, 967ş
testosteron etkileri, 1005-1006
tiroid hormonu etkileri, 936
yenidoğanda, 1051ş, 1052
Büyümeyi uyarıcı,
kök hücrelerde gelişim, 420

C

C dalgası, 107ş, 108
C vitamini, 875t, 877-878
eksikliği, 878
yenidoğanın, 1049
fetal, 1049
Caisson hastalığı, 548-549, 548ş
Cajal, interstisyel hücreleri, 773

Ceza merkezi, 725, 735-736
Cheyne-Stokes solunumu, 522, 522ş
Cinsel işlev
amigdala, 737
erkekte, 1001-1003
anormallikleri, 1008-1009, 1009ş
aşamaları, 1002-1003, 1002ş
ejakülasyon, 1002-1003
folikül uyarıcı hormon ve, 1007
gonatropin serbestletici hormon ve, 1006
hormonlar, 1003-1008, 1003ş, 1004ş, 1008ş
için nöronal uyarı, 1001-1002
inhibin ve, 1007
kayganlaştırma, 1002
luteinizan hormon ve, 1007
penil ereksiyon, 1002,1002ş
pineal bez, 1009-1010
testosteron ve, 1003-1006, 1007
kadında, 1023-1025
ereksiyon, 1023
kayganlaştırma, 1023
klitoris ve, 1023
orgazm, 1023-1024
uyarılması, 1023
tiroid hormon etkileri, 937-938
ve hipotalamus, 734
Cinsiyet hormonu bağlayan globin, 1003
cis-Platinum, renal toksisitesi, 406
Conn sendromu, 342, 379, 959
hidrojen iyon salgısı, 395
hipokalemi, 366
sodyum birikimi, 379
Corti basili, 655, 655ş
Corti organı, 652, 6521, 6531, 655-656, 655ş
çubuklar. 655, 655ş
spiral gangliyonu. 655, 655ş
Corti organı, 652, 652ş, 653ş, 655-656, 655ş
Corti spiral gangliyonu, 652ş, 655
Cushing hastalığı, 846
Cushing reaksiyonu, 213, 213ş
Cushing sendromu, 958-959, 959ş, 974
osteoporoz, 992
Cücelik, 924, 926
Çapraz ekstensör refleks, 680ş, 681, 681ş
Çapraz köprü
düz kasların, 94
iskelet kasında, 72, 75, 75ş, 76-77, 77ş
Çekirdek zarı (nükleer kılıf), 12ş, 13ş, 17-18, 18ş
Çene altı bezleri, 792ş, 793-795
Çift sarmal, 28ş, 29
Çiğneme, 781-782
Çiğneme, 781-782
Çinko 879, 879ş
Çoğalma, 6
erkekte, 996-1010
anatomisi, 996, 997ş
anormallikleri, 1001, 1001ş
hormonlar, 1003-1008, 1003ş, 1004ş, 1008ş
pineal bez, 1009-1010
prostat bezi, 999
semen, 999-1001
seminal veziküller, 999
spermatojenez, 996-1001, 997ş, 998ş
homeostaz ve, 6
hücrenin, 37-40, 37ş
kadında, 1011-1025,
adet döngüsünde, 1012-1015, 1013ş
anatomisi, 1011, 1012ş
anormallikleri, 1023
düzenlenmesi, 1019- 1021, 1020ş, 1022ş
folikül uyarıcı hormon, 1012-1013, 1013ş, 1020
gonadotropin serbestletici hormon, 1020
hipotalamus- hipofiz-ovaryum geribildirim sistemi, 1019-1021, 1020ş
hormonlar, 1011-1012
inhibin, 1020
luteinizan hormon, 1012-1013, 1020-121, 1020ş
östradiol, 1016-1018, 1026ş
progesteron, 1016, 1016ş, 1019
Çölyak hastalık, 822
Çözelti
derişimleri, 51-52
glikoz, 301
hiperozmotik, 299
hipertonik, 298, 298ş, 299, 300ş
hipo-ozmotik, 299
hipotonik, 298, 298ş, 299, 300ş
ozmolalitesi, 52, 297
ozmolaritesi, 297-298
ozmotik basıncı, 297-298
Çözücü (solvent) sürüklemesi, 332
Çözünürlük katsayısı, gazların, 492
Çukurcuk, düzkasın, 99, 99ş

D

D vitamini, 875t, 878, 983-985
barsaktan fosfat emiliminde, 985
barsaktan kalsiyum emiliminde, 985
eksikliği, 991
kronik böbrek yetmezliğinde, 412
fetal, 1044
hipoparatiroidizmde, 990
işlevleri, 985
karaciğerde depolanması, 862
yapımı, 983-985, 984ş
yenidoğanda, 1049
D vitaminine dirençli raşitizm, 991
D-Ribuloz, 837
D-tübokürarin,
nöromüsküler ileti etkileri. 89
D-Tübokürarin, 89
Dağ hastalığı, akut, 540-541
kronik, 541
Dakikada solunum hacmi, 477
Dal demet bloku, 139-140, 139ş, 140ş, 141, 145
Dalak
depo işlevi, 179-180, 180ş
kanı temizleme işlevi, 180
lenfositler, 440
makrofajlar, 434, 434ş
retiküloendotelyal hücreleri, 180
yapısı, 180ş, 434, 434ş
Dalak dolaşımı, 777-780, 778ş
Dalma. Bakınız Derin deniz dalışı.
Damar daralması
adrenal medulla, 207
anjiyotensin II, 201-202, 223ş, 224,224ş
beyin iskemisi ve, 212-213
beyin korteksinde, 207
damar daraltan tonus, 206, 207ş
damar travmasında, 457
egzersizde, 247
endotelin, 202
gastrointestinal, 779-780
hipotalamus, 207
kalsiyum ve, 202
norepinefrin ve, 207, 247
sempatik sinir sistemi ve, 170, 170ş, 204-205, 205ş, 206-208, 206ş, 208ş, 754-755, 754t
sıcakta, 895
vazopresin ve, 202
Damar direnci
arteriyoler, 168
birimi, 167
böbrek içi, 219, 219ş
damar çapı ve, 167-168, 168t, 168ş
dördüncü kuvvet yasası ve, 168
hematokrit ve, 169-170, 169ş, 170ş
için SGS birimi, 167
iletkenlik ve, 167-168, 168ş, 169
kan akımı ve, 170, 170ş, 219, 219ş, 220, 220ş
nabız basıncı düşmesi ve, 175
paralel devrelerde, 168-169, 169ş
periferik, 167, 170, 170ş 219, 219ş, 220, 220ş
Poisseuille yasası ve, 168
pulmoner, 167
seri devrelerde, 168-169, 169ş
toplam, 167
venöz, 176-177, 177ş, 240-241, 240ş
Damar esnekliği, 171-172
nabız basıncı ve, 173, 174
stres-gevşeme, 94-95, 172, 173ş
hemorajik şokta, 281
ters, hemorajik şokta, 281
Damar gevşemesi
anyonlar ve, 203
baroreseptörler, 210, 210ş
bradikinin ve, 202, 779
duygularla ilişkili, 208
egzersiz sırasında, 247
hipotalamus ve, 206ş, 207-208
histamin ve, 202
kalp debisi ve, 237
karbon dioksit ve, 203
magnezyum ve, 202
potasyum ve, 202
sempatik sinir sistemi ve, 170, 170ş, 204-205, 205ş, 206-208, 206ş, 208ş, 754-755, 754t
soğukla uyarılan, 895, 900
tiyamin eksikliğinde, 876
Damar gevşeticiler
anjina pektoriste, 256
hipertansiyonda, 229-230
idrar derişimi ve, 355
Deaminasyon, 856, 862
Defibrilasyon, 154-155, 155ş
Deglutasyon merkezi, 783
Deglutasyon, 782-784, 782ş
Dehidratasyon
deniz suyu tüketimi ve, 350
diyabetes mellitus tip I'de, 973
düşük sodyum alımı ve, 356
hiperozmotik, 301t, 302
hipoozmotik, 301, 301t
içme eşiği, 362
şok ve, 285
Dehidroepiandrosteron,946ş
Dehidrojenaz, sitrik asit siklusunda, 834
Dekarboksilazlar, sitrik asit döngüsünde, 1, 834-835
Dekompresyon hastalığı, 548-549, 548ş
Dekompresyon tankı, 549
Dekompresyon, dalış, 547-549, 548ş
Deksametazon, 947, 947t
Dekstran
glomerüler filtrasyonu. 317, 317ş
şokta, 286-287
Delta beyin dalgaları, 742-743, 742ş, 743ş
Demir akciğeri, 532, 532ş
Demir, 878t, 879. 879t. Ayrıca Hemoglobin'e de bakınız.

Demir (*Devamı*)
ateroskleroz ve, 850
barsaktan emilimi, 426, 815
depolanması, 425, 862
düzenlenmesi, 426
fetal 1043-1044, 1043§
günlük kaybı, 426
hepatik depolanması, 425, 862
koordinasyon bağları, 425
metabolizması, 425-426, 425§
oksijen ile birleşimi, 424-425, 424§
taşınması. 425-426, 425§
yenidoğanda, 1049
Dendrit, 555, 556§, 559, 559§
dekremental ileti, 569
elektrotonik ileti, 568-569, 568§
sumasyon (birikme). 569
uzamsal,568
Dendritik hücre. 446, 446§
Denervasyon aşırı duyarlığı, 757
Dengesizlik. 695-696. Aynı zamanda bakınız Denge.
Deniz suyu, 350
derinlik-basınç ilişkisi, 545, 546§
Denizaltı, 550
Dentat çekirdek, 701, 701t, 706
Dentin, 992, 992§
Deoksiadenilik asit, 27, 29§
Deoksiguanilik asit, 27, 29§
Deoksikortikosteron. 947t
Deoksiribonükleik asit (DNA) ligaz, 38
Deoksiribonükleik asit (DNA) polimeraz, 38
Deoksiribonükleik asit (DNA), 27-30
aktivatör operatör 35§, 36
bazları. 27, 28§, 29-30, 29§, 30§
deoksiribozu, 27, 28§, 29§
fosforik asiti, 27, 28§
hataların düzeltilmesi, 38
mitokondriyal, 17
nükleotid, 27, 29, 29§
operon, 35, 35§, 36
promoteri, 35. 35§
replikasyonu (eşlenmesi), 37-38
represör operatör, 35-36, 35§
Deoksiriboz, 27, 28§
Deoksisitidilik asit, 27, 29§
Deoksitimidilik asit, 27, 29§
Depresyon, 745
Deri
dermatomları, 596§, 597
dokunma reseptörleri, 585-586, 586§
ısı iletisi, 890-891, 890§, 891§
ısı kaybı, 891-892, 891§
kan akımı, 890-891, 890§
kolekalsiferol oluşumu, 983, 984§
kolesterol, 848
makrofajları, 433
östrojenin etkileri, 1018
sarı, 863-864
serbest sinir uçları, 586, 587
siyanozu, 276, 428, 510, 531
testosteronun etkileri, 1005
ürtikeri 450
yalıtkan özelliği, 890
Derialtı doku
içinde interstisyel sıvı basıncı, 187-188
yalıtkanlık özelliği, 890
Derin deniz dalışı, 545-549
helyum-oksijen karışımı, 549
ile dekompresyon hastalığı. 548-549, 548§
sırasında atmosfer basıncı, 545, 546§
sırasında azot basıncı, 545-546
sırasında gaz kompresyonu 545, 546§
sırasında karbon dioksit basıncı, 547
sırasında oksijen basıncı, 546-547, 546§
sonra dekompresyon, 547-549, 548§
Derin nükleer hücreler, serebellum, 701-702, 702§
Derinlik algılaması, 621-622, 622§, 647-648
Dermatomlar. 596§, 597
Deserebre hayvan, 673, 682, 692, 758
Desibel 657, 657§
Desidua, 1029
Desmopresin, merkezi diabetes insipidus, 357
Desoksikortikosteron, 945
Destek doku, 21
Destek hücreleri, 664-665, 665§, 667, 667§
Detrusor kası, 311, 311§
Dev hücreli nöronlar, 730§, 731
Devlik, 926
Dışkılama, 757, 789-790, 790§, 822
omurilik hasarında, 823
Diabetes insipidus, 302
nefrojenik, 357-358, 414
santral, 357
Diabetes mellitus (diyabet), 972-976
arteryoskleroz ve, 976
asidoz, 398
ateroskleroz ve, 850
böbrek yetmezliği, 407, 408, 408t
devlik, 926
hamilelik ve, 1050
hiperkalemi, 366
insülin aşırı tedavisi, 767
ketoz, 844
komplikasyonları, 976
obesite ve, 974
plazma şekeri, 331
potasyum dağılımı, 366, 366t
protein kaybı, 967
solunum bölümü, 867
tanısı. 975-976, 975§, 975t
tip I, 972-974, 973§
tanısı. 975-976, 975§, 975t
tedavisi, 976
tip II, 972, 974--975, 974t
tanısı, 975-976, 9751', 975t
tedavisi, 976
Diabetes, adrenal, 951-952
Diaçilgliserol, 914, 914§
Diffüzyon kapasitesi
karbon dioksitin, 498-499, 499§
karbon monoksitin, 499, 499§
oksijen, 498, 499§, 539, 1062
Difüzyon kat sayısı, gazların. 493, 498
Difüzyon potansiyeli, 57-58, 58§. Aynı zamanda bakınız Zar potansiyeli.
hesaplanması, 58
potasyumun. 60, 60§
Difüzyon, 19, 46-52, 46§
basınç farkı ve, 50-51, 50§
basit, 46-47, 46§
böbrek geriemiliminde, 332-333, 332§
eletriksel potansiyel ve, 50, 50§
gazların, 491-493, 492§. Aynı zamanda bakınız Karbon dioksit, taşınması; Gaz alışverişi; Oksijen, taşınması.
hızlandırılmış (taşıyıcı aracılı), 46§, 47, 49-50, 49§, 831
interstisyel, 185
kapiller, 4-5, 5§, 183-184, 183§, 184t
net hızı, 50-51, 50§
protein kanalı, 47-49, 47§, 48§
sodyumun, 60-61, 60§
suyun, 47. 51-52, 51§
yağda çözünen maddelerin, 47
yağda çözünmeyen maddelerin, 47
zar potansiyeli ve, 57-58, 58§
25-Dihidroksikolekalsiferol, 308, 907t, 984-985, 984§
1,25-Dihidroksikolekalsiferol yapımı, 308, 984-985, 984§
ağırlığı, 308
akut yetmezliği, 404-406
diyaliz için, 414-415, 414§, 415
transfüzyon reaksiyonunda, 455
asit-baz dengesinde, 308, 390-400. Ayrıca Asit-baz dengesi'ne de bakınız, renal regülasyonu.
basınç diürezi, 216, 217-220, 217§-220§
boyutları, 308
damar direnci, 219, 291§
eritropoietin, 308, 422-423, 422§
erken doğan bebekte, 1050
fetal, 1043
filtrasyon fraksiyonu, 316, 319, 319§, 340, 346
fonksiyon eğrisi, 217, 217§
fonksiyonu, 5, 307. Ayrıca Renal tübüllerdekine de bakınız.
ölçümü, 343-347, 344t, 345§, 346§
fosfat tamponlama sistemi, 387
glikoz sentezi, 308
glomerül yumağı, 182
hacim düzenlenmesinde, 212
hastalığı, 404-415. Ayrıca Böbrekler'e de bakınız, yetmezliği.
ödem, 303
raşitizmde, 991
son-dönem, 407-408, 407§, 408t
hemorajik şokta, 281
hilusu, 308
hiperozmotik sıvısı, 350-355, 351t, 352§-355§
homeostazda, 5
idrar yapımı. İdrar'a bakınız,
iklime alışmada, 539
infeksiyonu, 409
interkale hücreleri, 54, 336-337, 336§, 368, 392, 392§
interstisyel sıvı basıncı, 187
iskemisi, 405-406, 405t, 413
kan akımı, 354-355, 355§
kardiyak yetmezlikte, 259-260, 263-264
karşılıklı akım değişimi, 354-355, 355§
kronik, 406-413
anemi ve, 412
asidoz, 398
diyaliz için, 414-415, 414§, 415t
glomerüler hastalık ve, 408-409
hipertansiyon ve, 412-413
interstisyel hastalık ve, 409
nedenleri, 406-407, 407t
nefron işlevi, 409-412, 410§-411§, 411t
osteomalazi ve, 412
ödem, 411§, 412
protein atımı, 409
üremi, 411-412,411§
vasküler lezyonlar ve, 408, 408
medullası, 309, 309§, 310§
nefronları, 310, 310§. Ayrıca Renal tübüller'e de bakınız.
neonatal, 1048
oksijen tüketimi, 320, 321§
piramitleri, 309, 309§
plazma akımı, 345-346, 346§
son-dönem hastalığı, 407-408, 407§, 408t
taşları, 990
toksik hasarı, 406

1,25-Dihidroksikolekalsiferol yapımı (*Devamı*)
transfüzyon reaksiyonlarında, 455
yılan balığının, 216
Dihidroepiandrosteron, 947t
Dihidrotestosteron,1003ş,
Diisopropil florofosfat, 89
Dijital kalp yetmezliğinde, 261-262, 266-267, 267ş
toksisite, 146, 146ş
Dil
siyah, 876
tat tomurcukları, 664-665, 665ş ayrıca bkz tat duyusu
Dil, 720-722, 721ş. Ayrıca Serebral korteks'e de bakınız.
angüler giyrus, 718
artikülasyonu, 721-722, 721ş
Broca alanı, 687, 687ş, 717, 717ş, 719, 721
görsel, 716
kapsamı, 716, 716ş, 719, 721
Wernicke alanı, 716, 718-719, 718ş, 721, 721ş
Dilaltı bezleri, 793-795
Dinein, 25
Dinitrofenol, kalp debi etkileri, 235, 235ş
Dinorfin, 603
Dioptri, 616--617, 616ş
Dipalmitoilfosfatidilkolin, 474
Dipeptidazlar. 810-811
Disbarizm, 548-549, 548ş
Disdiyadakokinezi, 707
Disleksi, 718, 721
Dismetri, 706
Disosiyasyon (ayrışma) sabiti (K'), 385-386
Dispne, 527, 531, 532
Disse aralığı, 859
Disse boşlukları, 859
Dissemine intravasküler koagülasyon, 286, 466
Diş çürüğü, 994
Diş yapısı. Bakınız Diş.
Dişler, 992-994
aşınması, 993
çürükleri, 994
dentini, 992, 992ş
işlevsel bölümleri, 992-993, 992ş
maloklüzyonu, 994
mineral değişimi, 993-994
minesi, 992, 992ş
oluşumu, 993, 993ş
pulpa boşluğu, 992ş,993
sementi, 992-993, 992ş
Diüretikler, 402-404, 403ş, 403t
alkaloz ve, 398
Henle kıvrımı, 403, 403t
ozmotik, 402-403, 403t
potasyum koruyucu, 337, 403t, 404
tiazid, 403t, 404
Diürez, basınç, 216, 323, 341-342, 374-376, 375ş, 376ş
aldosterondan kaçma ve, 948-949, 948ş
nicelendirilmesi. 217-220, 217ş, 220ş
Diverjans (ıraksama), ışığın. 614, 614ş, 615, 615ş
sinir liflerinin, 580, 580ş
Diyaliz sıvısı, 415, 415t
Diyaliz, 414-415, 414ş, 415t
Diyapedez
nötrofil, 430ş, 431
retikülosit, 422
Diyastol sonu basınç, 110, 111
Diyastol sonu hacim, 108
Diyastol, 106-107, 107ş, 108, 110-111, 110ş
sırasında kan akımı, 250, 250ş
Diyet, 873
Diyet. Aynı zamanda bakınız Gıda.
aterosklerozun önlenmesinde, 851
enerji, 865-866, 866t
karbonhidrat, 866, 866t, 867. Aynı zamanda bakınız Karbonhidrat.
mineraller. 878-879, 878t, 879t
protein, 866, 866t. Aynı zamanda bakınız Protein(ler).
vitaminler, 875-878, 875t. Aynı zamanda bakınız Özgül vitaminler.
yağ, 866, 866t, 867. Aynı zamanda bakınız Yağ(lar).
yüksek yağlı, 844, 848
Diz refleksi, 678-679, 678ş
Dizartri, 707
DNA. Bakınız Deoksiribonükleik asit (DNA).
Doğrulma refleksi, 682
Doğrusal ivme kuvvetleri, uzay yolculuğunda, 542-543, 543t
Doğrusal ivme, 695
Doğum kontrolü, 1024
Doğum, 8-9, 929, 1036-1038, 1037ş
Doğum, 8-9, 929,1036-1038, 1037ş
Doğum, 929, 1036-1038, 1037ş
Doku faktörü, 459t, 461, 461ş
Doku jeli, 185
Doku plazminojen aktivatörü, 464
kardiyojenik şokta, 263
trombozda, 466
Dokunma duyusu, 585- 587
Brown-Sequard sendromunda, 606
Iggo kubbe reseptörleri, 586, 586ş
iki-nokta ayrımı, 592-593, 593
kıl son-organı, 586
Meissner cisimcikleri, 573ş, 586, 699
Merkel diskleri, 586, 586ş
Pacinian cisimcikleri 573ş-575ş, 574-575, 576, 587, 693-694
reseptörleri, 572, 573ş, 585-586, 586ş
Ruffini sonlanmaları, 573ş, 586, 595
serbest sinir uçları, 573ş, 586
sinyal iletisi
anterolateral yolda, 595-596, 596ş
dorsal kolon medyal-lemniskal sistemi, 588-589, 588ş, 592-594, 592ş, 593ş
periferik sinir lifleri, 586-587
Dolaşım durması, 287-288
Dolaşım sistemi, 4-5, 4ş
Dolaşım şoku, 236ş, 237, 278-288
anafilaktik, 285-286,287
arteryel basınç, 279, 279ş
aşamaları, 279
azalan kalp debisi ve, 278
azalan venöz dönüş ve, 278
dokuların bozulması, 279
geri dönüşsüz aşaması, 279
hemorajik, 279-284
ilerlemeyen aşaması, 279
ilerleyici aşaması, 279
kalp debisi azalmadan, 278
kardiyojenik, 254, 262, 263
nörojenik, 285, 287
plazma kaybı ve, 284-285
septik, 286
tedavisi, 286-287
travmatik 285
Dolaşım, 4-5
anemide, 427
basınçlar, 162-163, 163ş
beden dışı, 276
dalak, 777-780,778ş
damar genişlemesi, 171-172
egzersiz sırasında düzeltmeler, 247-249,248ş
Fallot tetralojisinde, 275-276, 275ş
fetal, 1042, 1045, 1046ş
fiziksel özellikleri, 161-163, 162ş, 162t
hipertansiyonda, 221-223, 222ş
işlevi, 163
kalıcı açık duktus arteriyozusta, 274-275, 274ş
kalp yetmezliğinde, 258-259, 259ş
kan hacimleri, 161-162, 162ş, 172, 172ş
koltlaeralleri, 201
lenfatik, 192-193, 192ş, 193ş
merkezkaç hızlandırıcı kuvvetlerin etkileri, 541-542, 542ş
polisitemide, 428
pulmoner, 161,162ş, 483-490
sistemik, 161, 162ş
teorisi, 163
yenidoğanda, 1045-1048, 1046ş
Donma, 900
Donnan etkisi, 188,293
Dopamin yolu 710-711, 710ş
Dopamin, 563, 730-731, 730ş, 907t
parkinson hastalığında, 711
şizofrenide, 745-746
Doppler akım ölçer, 164-165, 165ş
Dorsal kolon-medyal lemniskal sistem, 587, 588-589,592-594
anatomisi, 588, 588ş
iki nokta ayrımı, 592-593, 593ş
lif yerleşimi, 589
nöron devresi, 592, 592ş
pozisyon duyusu. 595, 595ş
vibrasyon duyusu. 593
yana baskılama, 593
Dorsal lateral genikülat çekirdek, 640-641, 641ş
Dorsal spinoserebellar yol. 700, 700ş
Doyma merkezi, 734, 867-868, 868ş, 871
Doyma, 867
Döngüsel hareketler, 153, 153ş, 273
Dördüncü kuvvet yasası, 168
Dördüncü ventrikül, 763, 764, 764ş
Dörtnala koşma refleksi, 683
Duktus arteriyozus, 1045, 1046ş
kapanması, 274, 1046-1047
patent (açık), 274-275. 274ş
Duktus venosus, 1045, 1046ş
kapanması, 1047
Duodenokolik refleks 789, 822
Duodenum. Aynı zamanda bakınız Gastrointestinal kanal.
bikarbonat iyon emilimi, 815
Brunner bezi, 805
gastrik baskılanması, 785-786
hormon salgılaması, 776, 786. Aynı zamanda bakınız Kolesistokinin; Sekretin.
kalsiyum emilimi, 815
klorür emilimi, 815
mukus salgısı, 805
tübüler bezleri, 791, 795ş
Duysal reseptörler, 5-6, 555, 556ş, 572-584
adaptasyonu, 575-576, 575ş
ağrı, 598-599
akomodasyonu, 576
değişen duyarlığı, 572-573
dokunma, 585-586, 586ş
down-regülasyonu, 583-584
fazik, 576
görme, 626-628, 627ş, 628ş
hızı, 576
hızlı adapte olan, 575ş, 576

Duysal reseptörler (*Devamı*)
koku, 667-668, 667ş
planlama işlevi, 576
potansiyelleri, 573-576, 574ş, 575ş
propriyoseptif, 594-595, 696
sinir lifleri, 576-578, 577ş, 578ş
sinyal iletisi, 573-576, 574ş, 575ş
tat, 664-665, 665ş
termal, 607-609, 608ş
tipleri, 572, 573ş, 573t
tonik, 576
upregülasyonu 583-584
yavaş adapte olan, 575, 576ş
Duysal uyarılar
gücünün yorumlanması, 594, 594ş
modalitesi, 572-573
reseptör potansiyeli ve, 574-575, 574ş, 575ş
yoğunluğu, 593-594, 594ş
Düşük kalp debisi yetmezlik. Kardiyak şok'a bakınız.
Düşünme, 717, 723-727
bütüncül kuramı, 723
korpus kallozum, 722
prefrontal asosiyasyon alanları, 717, 719-720
tanımı, 723
Wernicke alanı ve, 716, 718-719, 718ş, 721, 721ş
Düzenleyici (regülatör) genler, 36

E

E vitamini, 875t, 878
eksikliği, 878
fetal, 1044
Eddy akımları, 165ş, 166
Edinger-Westphal çekirdeği, 648, 648ş, 649
Edinsel bağışıklık yetersizliği sendromu (AİDS), T-hücre yıkımı, 447
Efedrin, 759
Efüzyon, 306
perikardiyal,140
plevra, 140-141, 490
Egzersiz sırasındaki ortalama sistemik dolma basıncı, 248, 249
kalp yetmezliğinde, 259
ortalama dolaşım dolma basıncı ve, 240
spinal anestezi ve, 242, 242ş
venöz geriye dönüş eğrisi ve, 238, 239, 239ş, 240, 240ş
Egzersiz testi, kalp hastalığında, 264-265
Egzersiz, 1055-1066
amfetaminler ve, 1066
androjenler ve, 1065-1066
anemi ve, 427
büyüme hormonu salgısı ve, 924, 924ş
glukagon salgısı ve, 971
hayatı uzatan etkileri, 1066
hiperkalemi ve, 366
kafein ve, 1065
kalp hastalığı ve, 1064-1065
kapak hastalığında, 273-274
kardiyovasküler sistem ve, 1062-1065. 1063ş
kaslar, 1055-1061. Aynı zamanda bakınız Kas (iskelet).
adenozin trifosfat sistemi, 1056-1057
aerobik sistem, 1057-1058
anaerobik sistem, 883
besin, 1059-1060, 1059ş
dayanıklılık, 1056
direnç antrenmanı, 1060, 1060ş
fosfokreatin-kreatin sistemi, 1057-1059, 1058t
glikojen-laktik asit sistemi, 1057
glikojenin yenilenmesi, 1059, 1059ş
gücü, 1056
gücü, 1056, 1060, 1060ş
hızlı kasılan. 1060-1061
hipertrofi, 1060-1061, 1060ş
ısı üretimi ve, 885
kan akımı, 246, 247ş, 1062-1063, 1063ş
metabolik sistem, 883, 1056-1059, 1057ş, 1058t
toparlanması, 1058, 1059, 1059ş
yavaş kasılan, 1060-1061
kokain ve, 1066
obesitede, 873-874
oksijen borcu, 883, 1058-1059, 1059ş
oksijen difüzyon kapasitesi, 498, 499ş, 1062
oksijen-hemoglobin disosiasyon (ayrışma) eğrisi, 508, 508ş
potasyum replasmanı, 1065
sempatik sinir sistemi, 247, 248-249, 248ş
sıcak çarpması ve, 1065
sırasında arter basıncı, 208, 213-214, 235-236, 248-249, 248ş
sırasında enerji tüketimi, 887, 887t
sırasında epinefrin salgısı, 247, 846
sırasında kalp debisi, 213-214, 232-233. 233ş, 235-236, 248-250, 248ş, 1063-1064, 1064ş, 1064t
sırasında kalp hızı, 1063-1064, 1064ş, 1064t
sırasında kan akımı, 246-249, 247ş, 248ş
sırasında kan gazları, 1062
sırasında kramplar, 683
sırasında norepinefrin salgısı, 247, 846
sırasında oksijen taşınması, 507-508, 509
sırasında oksijen tüketimi, 233, 233ş, 247,506-507, 506ş, 520, 520ş, 1061-1062, 1061ş, 1062ş
sırasında ortalama sistemik dolma basıncı, 248, 249
sırasında pulmoner kan akımı, 485ş, 486-487, 487ş
sırasında pulmoner oksijen alımı, 503, 503ş
sırasında solunum, 516, 520-521, 520ş, 1061-1062, 1061ş, 1062ş
sırasında toplam vücut dolaşımı, 247-249, 248ş
sırasında ventilasyon hızı, 1061-1062, 1062ş, 1064
sırasında ventilasyon-perfüzyon oranı, 501
sırasında vücut ısısı, 1065
sırasında yağ kullanımı, 846
sigara ve, 1062
sodyum klorürün yerine konması, 1065
venöz dönüş eğrisi, 248ş, 249
yaşla ilişkili değişiklikler ve, 1064-1065
Einthoven kanunu, 128
Einthoven üçgeni, 127ş, 128
Ejakülasyon kanalı, 996, 997ş
Ejakülasyon, 757
Ejeksiyon fraksiyonu, 108
Eklampsi, 1035-1036
Eklemler, pozisyon reseptörleri. 594-595
Eksen. Bakınız Ortalama elektrik ekseni.
Eksik nabız, 150
Eksositoz, 20, 21, 21ş, 906
Ekspirasyon akımı, maksimum, solunum yetmezliğinde, 525-526, 525t, 526ş
Ekspirasyon kompliyans eğrisi, 473, 473ş
Ekspirasyon yedek hacmi, 475, 476ş
Ekspirasyon, 471-472, 472ş, 476ş. Aynı zamanda bakınız Solunum; İnspirasyon.
düzenlenmesi, 515
maksimum akımı, 525-526, 525t, 526ş
Ekstrakorporal dolaşım, 276
Ekstrapiramidal motor sistem, 689
Ektoplazma, 17
Ekzoftalmi, 940, 940ş
El becerileri, motor korteks ve, 687, 687ş, 691
Elastaz, 810, 810ş
Elastin, 473
sindirimi, 810
Elektriksel dalgalanma, 150, 150ş
Elektriksel potansiyel, 50, 50ş, 564ş, 565. Aynı zamanda bakınız Zar potansiyeli.
endokohlear,656
Elektroensefalografi nöbetler sırasında, 744, 744ş
uyanıklık sırasında, 743, 743ş
uyku sırasında, 741-743, 742ş, 743ş
Elektrojenik pompa, 59, 60ş
Elektrokardiyogram, 107, 107ş, 123-130, 124ş
akım ve, 126-127, 126ş, 127ş
atriyal fibrilasyonda. 155-156, 155ş
atriyal flatterda, 156, 156ş
atriyoventriküler blokta, 148-150, 149ş
bipolar ekstremite derivasyonu, 127-129, 127ş
eksenleri, 132, 132ş
vektör analizi, 133-134, 133ş
bradikardide, 147-148, 148ş
dal bloğu, 139-140, 139ş, 140ş
depolarizasyon dalgası, 123-125. 124ş, 125ş
derivasyonlar, 127-130, 127ş, 129ş
eksenler, 132, 132ş
dijital toksisitesinde, 146, 146ş
Einthoven kanunu ve, 128
Einthoven üçgeni, 127ş, 128
ekstremite derivasyonları, 127-129, 127ş
eksenler, 132, 132ş
vektör analizi, 133-134, 133ş
elektriksel dalgalanmada, 150, 150ş
elektriksel eksen, 137-138. 137ş
erken atriyal vuru, 150, 150ş
erken atriyoventriküler vuru, 150-151, 151ş
erken vuru, 150-151, 150ş,
göğüs derivasyonları, 130, 130ş
göğüs derivasyonu, 130, 130ş
güçlendirilmiş unipolar ekstremite derivasyonu, 129ş, 130-131
hafif iskemide, 145-146, 146ş
intraventriküler blokta, 150, 150ş
kalemli kayıt cihazı, 126
kalp hızı, 126
kalp miyopatisinde, 140, 140ş
miyokard infarktüsünde, 143-145, 143ş, 441
miyokard infarktüsünden sonra, 140, 140ş, 145, 145ş
monofazik ventriküler aksiyon potansiyeli, 124-125, 125ş
normal, 107, 107ş, 128-129, 128ş, 129ş 134-137, 135ş-137ş
ortalama elektriksel eksen, 137-140, 137ş-140ş
P dalgası, 107, 107ş, 123, 124ş, 136, 136ş
paroksismal taşikardide, 151-152

Elektrokardiyogram (Devamı)
perikard efüzyonunda, 140
plevra efüzyonunda, 140-141
pulmoner amfizem, 141
Q dalgası, 107, 107ş, 123, 124ş
QRS kompleksi, 107, 107ş, 124-125, 125ş. Aynı zamanda bakınız QRS kompleksi.
R dalgası, 107, 107ş, 123, 124ş, 134, 135ş
repolarizasyon dalgası, 123-125, 124ş, 125ş
S dalgası. 107, 107ş, 123, 124ş, 134, 135ş
sinoatriyal düğüm bloğu, 148, 148ş
T dalga anormalliği, 145-146, 146ş
T dalgası, 107, 107ş, 123, 124-125, 124ş, 125ş
anormallikleri, 145-146, 146ş
vektör analizi, 134-136, 136ş
taşikardide, 147, 148ş
vektör analizi, 131-146
anormal elektrokardiyogram, 140-146, 140ş, 142ş-146ş
atriyal depolarizasyon sırasında, 136, 136ş
bipolar ekstremite derivasyonları, 133-134, 133ş
dal bloğu, 139-140, 139ş, 140ş
depolarizasyon sırasında, 134, 135ş
derivasyon eksenleri, 132, 132ş
ilkeleri, 131-134, 132ş, 133ş
kardiyak miyopatide, 140, 140ş
miyokard infarktüsünde, 143-145, 143ş, 144ş
normal elektrokardiyogram, 134-137, 135ş-137ş
ortalama elektriksel eksen ve, 137-140, 137ş-140ş
repolarizasyon sırasında, 134-136, 136ş
T dalga anormalliklerinde, 145-146, 146ş
vektör kardiyogram, 136-137, 137ş
vektör yönü, 131-132, 132ş
ventrikül hipertrofisinde, 138-139, 138ş, 139ş
ventrikül kaynaklı erken vuru, 151,151ş
zedelenme hasarında, 141-145, 142ş-146ş
ventrikül kaynaklı erken vuru, 151, 151ş
ventriküler fibrilasyonda, 154, 154ş
ventriküler hipertrofide, 138-139, 138ş, 139ş
voltajlar, 125
zaman kalibrasyonu, 125-126
zedelenme akımı, 141-145, 142ş,146ş
zedelenme akımının etkisi, 141-145, 142ş-145ş
Elektrolitler. Bakınız Klorür; Magnezyum: Potasyum; Sodyum.
Elektromanyetik akımölçer, 164, 165ş
Elektromanyetik reseptörler, 572, 573t
Elektron taşıma zinciri, 835, 835ş
Elektroşok tedavisi, 745
Elektrotonik Ileti, 568-569, 568ş, 635
Eletriksel uyarım, ağrı tedavisinde, 603
Emboli hava. 178, 550
koroner, 252
pulmoner, 466
Embriyo. Aynı zamanda bakınız Fetüs.
erken dönemde beslenme, 1029-1031, 1029ş-1031ş
hücre farklılaşması, 40
Embriyonik hücreler, ameboid hareketi. 24
Emetropi, 619, 619ş
Emme, 733ş, 734
Emosyonel bayılma ve, 208
limbik sistem, 731-732, 732ş
tirotropin salgılatıcı hormon salgısı ve, 939
Emosyonel dispne, 532
Emzirme (Laktasyon), 1038-1041, 1039ş
oksitosin, 929, 1040-1041
prolaktin, 1039-1040
süt bileşimi, 1041,1041 t
Endokohlear potansiyel, 656
Endokrin sistem, 6, 905-916, 906ş, 907ş. Aynı zamanda bakınız özgül bezler ve hormonlar.
Endolenf, 656
Endometriyozis, 1025
Endometriyum
blastosist implantasyonu, 1029, 1029ş
döngüsel değişiklikler, 1018-1019, 1018ş
Endoplazmik matriks, 15,20
Endoplazmik retikulum vezikülleri, 15, 15ş
Endoplazmik retikulum, 15, 15ş
agranüler, 13ş, 15, 15ş
işlevleri, 20-21, 21ş
granüler. 13ş, 15, 15ş
işlevleri, 20, 21ş
lipit oluşumu, 21, 21ş
protein oluşumu, 20, 21ş
ribozom bağlanması, 33, 34ş
Endorfin, 602-603, 956-957, 957ş
Endositoz, 19-20, 19ş
Endotel kaynaklı gevşetici faktör, 199-200
Endotelin, kan akımı, 202, 322, 322t
Endotelyal glikokaliks, 463
Endotoksin, hemorajik şokta, 282
Enerji. Aynı zamanda bakınız Adenozin trifosfat (ATP),
aerobik, 882
aksiyon potansiyeli, 66, 66ş
aktif taşıma, 54
anaerobik, 836-837. 882-883
aşırı alım, 872-874. Aynı zamanda bakınız Obesite.
besin işleme, 887
fiziksel aktivite, 872, 887, 887t
günlük gereksinim, 885-886
kinetik, 46, 46f, 51-52
minimum harcama, 886-887, 887t
serbest, 829
solunum, 475
termojenez, 887-888
yağ, 966, 966ş
yiyecekten, 865-866, 866t
Enkefalin, 602-603, 602ş
Ensefalit, yutma, 819
Enterik sinir sistemi, 753-754, 773-776, 791-792
miyenterik (Auerbach) ağı, 774-775, 774ş
refleksler, 775-776
submukoza (Meissner) ağı, 774-775, 774ş
Enterit, 806, 822-823
Enterogastrik refleksler, 776, 785-786, 799
Enterokinaz, 800
Enterokromafin benzeri hücreler, 797
Enterosit, 805-806, 805ş
enzimleri, 809, 810-811
Enzim(ler), 13. Aynı zamanda bakınız özgül enzimler.
aktivasyonu, 36-37
fagositozda, 432
hidrolitik, 16
hücreiçi, 36-37
inhibisyonu, 36
intestinal, 806, 809. 809ş
katalitik etkileri, 884, 884ş
kompleman sistemi. 445-446, 445ş
pankreatik, 799-800, 801, 809, 809ş
peptidaz, 810-811, 810ş
proteolitik. 432, 1000
sindirim, 782
sperm, 1000
Enzime bağlı immünosorbent ölçüm, hormon ölçümü için, 916, 916ş
Eozinofil kemotaktik faktör, 436, 529
Eozinofil(ler), 421ş. 429-430, 430ş
konsantrasyonu, 430
kortizol etkileri, 954
parazit enfeksiyonlarında, 436
Epididim, 996, 997ş, 999
Epilepsi, 743-745
cerrahisi, 745
fokal, 744-745
grand mal, 743-744, 743ş, 744ş
petit mal, 743ş, 744, 744ş
psikomotor, 744ş, 745
Epinefrin, 907t
bazal salgısı, 756
böbrek kan akımında, 322, 322t
bronşiyal etkileri, 479
bronşiyol işlevi. 479
egzersizde, 247, 846
gastrointestinal işlevde, 775
glikojenolizde, 832
hücreiçi potasyum ve 366
kan akımı ve, 201,251. 322, 322t
kan şekeri ve, 970
koroner kan akımı ve, 251
plazma yağ asidi ve, 970
potasyum etkileri, 366
reseptör, 752
salgısı, 207-208, 750, 751-752, 755, 756
tübüler salgısı, 334
yapısı, 751
Epitel aktif taşıma, 55-56, 56ş
glomerüler kapiller, 316. 316ş
vitamin A eksikliğinde, 875
Eplerenon, 403, 404
Ereksiyon. 757
Ergenlik
erkekte, 1007,1008, 1008ş
kadında, 1021-1022, 1022ş
Eritremi, 428
Eritroblast, 421ş, 422
Eritroblastosis fetalis, 421ş, 427, 454, 1048
Eritropoietin, 907t
kırmızı kan hücre üretiminde, 422-423, 422ş
kronik böbrek yetmezliğinde. 412
salgılaması, 308
Eritrosit. Bakınız Kırmızı kan hücre(leri).
Erken atriyal vuru, 150, 150ş
Erken atriyoventrikular vuru, 150-151,151ş
Erken vuru, 150-151, 150ş, 151ş
atriyal, 150, 150ş
atriyoventriküler, 150-151, 151ş
ventriküler, 151, 151ş
Esas hücre, 336-337, 336ş
potasyum sekresyonu, 367-368, 368ş
Esas hücreler, 795-796, 797
Eser elementler, 878t, 879, 879t
Esneme basıncı, 472ş, 473
Eşitlik noktası, arter basıncının, 217-218
Eşitlik. 692-697
boyun propriyoseptörleri, 696
eksteroseptif bilgide, 696
flokkülonodüler loblar, 696, 697
görsel bilgi, 696
merkez sinir sisteminde. 696-697, 696ş

Eşitlik (*Devamı*)
statik, 694-695
vestibüler aygıtta, 692-696. 693§-695§
vestibüloserebellumda, 703-704
Etakrinik asit, 403, 403t
Etilen glikol, böbrek toksisitesi, 406
Evans blue boyası, plazma hacminde, 296, 296§

F

Fabricius Bursası, 440. Ayrıca bakınız Lemfosit(ler), B.
Fabricius, bursası, 440. Aynı zamanda bakınız Lenfosit(ler), B.
Fagositoz, 19-20, 430, 431-432
makrofaj, 432, 435
nötrofil, 432
Fagozom, 432
Faktör I (fibrinojen), 188, 459§, 459t, 460
Faktör II (protrombin), 459-460, 459§, 459t
Faktör III (doku faktörü), 459t, 461, 461§
Faktör IV. Bakınız Kalsiyum.
Faktör IX (plazma tromboplastin bileşeni), 459t, 462§, 463
Faktör V (proakselerin), 459t
Faktör VII (serum protrombin dönüşüm hızlandırıcı), 459t
Faktör VIII (antihemofilik faktör), 459t. 465
Faktör X (Stuart faktör), 459t, 461§, 462, 462§, 463
Faktör XI (plazma tromboplastin öncülü), 459, 462§, 463
Faktör XII (Hageman faktörü), 459t
Faktör XIII (fibrin stabilize edici faktör), 459t, 460
Fallop tüpleri, 1011, 1012§
inflamasyon, 1025
ovum, 1027, 1028-1029, 1028§
östrojen etkileri, 1017
progesteron etkileri, 1018
Fallot tetralojisi, 139, 275- 276, 275§
Fallot, tetraloji, 139, 275-276, 275§
Fanconi sendromu, 414
Faringo-özofageal sfinkter, 782,
Farinks, 782-783, 782§
Farklılaşma uyarıcı, kök hücre gelişiminde, 420
Fasilitasyon
nöronal. 568, 579, 579§
sinaptik, 557
bellek ve, 724-725, 724§
Fastigial çekirdek, 701, 701§
Feçes
atımı, 757, 789-790, 790§, 822, 823
içeriği, 817
kolon hareketleri, 788-789, 788§
oluşumu, 817
[illegible]u, 292, 292t
Femoral ven, trombozu,466
Fenestra, glomeruler kapiller zarın, 316, 316§
Fenilalanin, 853§
Fenilefrin, 759
Fenilkarbamid, 664
Fenoksybenzamin, 759
Fentolamin, 759
Ferritin, 425, 425§, 862
Fertilite, 1024-1025
Fertilizasyon, 1000, 1027-1029, 1028§
Fetal hücreler, Parkinson hastalığında. 711
Fetüs, 1042-1044. Aynı zamanda bakınız; Yenidoğan.
böbrekleri, 1043
cinsiyeti, 1028
demir metabolizması, 1043-1044, 1043§
dolaşımı, 1042, 1045, 1046§
eritroblastosisi, 421§, 427, 454,1048
fosfat metabolizması, 1043, 1043§
gelişimi, 1042, 1043§
kalsiyum metabolizması, 1043, 1043§
kırmızı kan hücreleri, 1042
metabolizması, 1043
sindirim sistemi, 1043
sinir sistemi, 1043
solunum sistemi, 1042-1043
vitaminler. 1044
Fıçı göğüs, 529
Fibrin stabilize edici faktör (faktör XIII), 458, 459, 460
Fibrin, 459, 460
antitrombin etkisi, 463-464
oluşumu. 460
trombosit tıkaç oluşumu. 458
Fibrinojen (faktör I), 459§, 459t, 460, 855-857, 855§. Aynı zamanda bakınız Plazma proteinleri.
ozmotik basınç ve, 188
Fibrinolizin, 1019
Fibroblast büyüme faktörü, 200
Filament
aktin kalp kasında, 103
düz kasta, 93-94, 93§
hücresel, 17, 17§
iskelet kasında 72-73, 73§, 75-78, 75§
iskelet kasında, 72-73, 76-78, 76§
miyozin kalp kasında, 103
proteoglikan, 184-185, 184§, 305
Filtrasyon fraksiyonu, 316, 319, 319§, 340, 346
Filtrasyon katsayısı, 185-186, 190, 340, 341t
Fizik aktivite, 887, 887t
obesite, 872, 873-874
Fizostigmin, 89
Fizyoloji, 3
Fizyolojik ölü boşluk, 478, 500-501
Fizyolojik şant, 500, 501, 503, 503§
Flagellum, sperm. 17, 17§, 25
Fleksör refleks, 680-681, 680§, 681§
Floroz, 879
Florür, 879, 994
Fokal epilepsi, 744-745
Folik asit, 875t, 877
eksikliği, 423
kırmızı kan hücre olgunlaşması, 423
Follikül uyarıcı hormon, 907t, 918, 919§, 920t
erkek üremesinde, 999,1007
kadın üremesinde, 1011, 1012-1013, 10131
testosteronun baskılanmasında, 1007
Fonasyon, 481, 481§
Fonksiyonel rezidüel kapasite, 475, 476-477, 476§, 494, 529
astımda, 529
Fonokardiyogram, 271, 271§, 272
Foramen ovale, 1045, 1046§
kapanması, 1046
Fosfat
atımı. 372-373, 980, 985
fetal, 1043, 1043§
hücredışı, 46§, 978, 979
hücreiçi, 4, 46§
intestinal emilim, 815, 980, 985, 987
kemik, 981
paratiroid hormon, 987
plazma, 410, 410§
reabsorbsiyon, 372-373§
serum, 412
üriner, 372-373
yetersizlik, 413
Fosfat tampon sistemi, 387, 393, 393§
Fosfatidilinozitol bifosfat, 914, 914§
Fosfodiesteraz, 631
Fosfofruktokinaz, 836
Fosfoglukonat, 837-838, 838§
Fosfokreatin, 882
hücreiçi, 294t
iskelet kası, 79
Fosfolipaz C, 914, 914§, 914t
Fosfolipaz, 799
Fosfolipit, 12§, 846-847, 847§, 812
hidrolizi, 841
hücredışı, 46§, 294§
hücreiçi, 46§
insülin yetersizliği, 966
işlevleri, 847
plazma, 294§
taşınması, 841-842
yapımı, 847
Fosfor, 878t, 879, 879t
kan, 979
Fosforik asit, 27, 28§
Fosforilaz, 832, 964
Fotopsin, 631
Fovea sentralis, 626, 636
Fovea, 626, 627, 635, 635§, 636
Frank-Starling mekanizması, 111-113, 112§, 113§, 233
Freon gazı, deniz altı, 550
Fröhlich sendromu, 1009, 1009§
Fruktoz, barsaktan emilimi, 816
Furosemid, 403, 403t

G

G (GTP bağlayıcı) proteinleri, ikinci haberci sistemde, 561-562, 561§, 911, 911§, 913-914, 913§
G hücreleri, 797-798. Aynı zamanda bakınız Gastrin.
GABA (gama aminobütirik asit) yolu, 710-711, 710§
GABA (gama aminobütirik asit), 563
Galaktoz, barsaktan emilimi, 816
Gama aminobütirik asit (GABA) yolu, 710-711, 710§
Gangliyon bloke edici ilaçlar, 760
Gangliyon hücreleri, 634, 635, 635§, 636-638
açık-kapalı cevabı, 637-638, 637§
aksiyon potansiyeli, 637-638, 637§
lateral inhibisyon ve, 638, 638§
renk sinyalleri, 638
tipleri, 637
uyarılma, 637-638, 637§, 638§
W, 637
X, 637
Y, 637
Gangliyonlar, bazal. Bakınız Bazal gangliyonlar.
Gangren, hiperbarik oksijen tedavisi, 550
Gastrik baskılayıcı peptit, 776, 786, 969
Gastrin, 907t
bileşimi, 799
insülin salgısı ve, 969
mide boşalması ve, 785
salgısı, 776, 797-798
Gastrit, 819-820
Gastroenterik refleks. 787
Gastroileal refleks, 787
Gastrointestinal kanal 771, 772§. Aynı zamanda bakınız Kolon; İnce barsak; Mide.
aferent duyu lifleri, 775
ağrı, 603-605, 603§, 605§
amino asit emilimi, 854

Gastrointestinal kanal (*Devamı*)
antiperistaltizm, 824
atonisi, 756
besin emilimi, 5
bezleri, 791-793, 792§
midede, 795-799, 796§, 798§
salgıları, 792-793, 792§. Aynı zamanda bakınız Gastrointestinal kanal, salgıları.
uyarılması, 791-792
demir emilimi, 426
distansiyonu
peristaltizm ve, 776
susuzluk ve, 361, 361t
dolması, 870
duysal sinirleri, 775
düz kası, 771-773, 772§
aralıklı kasılma, 777
dikensi potansiyeller, 772§, 773
kasılması, 772-773, 772§
tonik kasılmaları, 773
yavaş dalgaları, 772-773, 772§
zar dinlenme potansiyeli potansiyeli, 773
elektrolitler, 793
emilim
anatomik temeli, 812-813, 812§, 813§
besin, 815-816
demir, 426
elektrolit, 817
fosfat, 980, 985, 987
ince barsak, 813-816, 814§
iyon, 814-815, 814§
kalın barsak, 817
kalsiyum, 980, 980§, 985, 987
karbonhidrat, 815-816
lenfatik sistem, 192
protein, 816
sıvı, 812
sodyum emilimi, 949
su, 814, 817
vitamin 812,423
yağ, 816
enterik sinir sistemi, 773-776, 774§, 792
fetal, 1043
gıda alımının düzenlenmesi, 870
hastalıkları, 819-825
ince barsak, 821-822
kalın barsakta, 822-823
kusma, 823-824, 823§
midede, 819-821, 820§
özofagusta, 819
tıkayıcı, 824-825, 824§
tiamin eksikliğinde, 876
hormonlar, 776
nörotransmiterler, 775-776
hormonları, 776. 779, 792. Aynı zamanda bakınız Kolesistokinin; Gastrin; Sekretin.
kalsiyum emilimi, 878
kan akımı, 777-780, 777§-780§
kan akımı, 779, 779§
kapillerleri, 182
karıştırma hareketi, 777
katmanları, 771-772, 772§
kompleks bezleri, 791, 792§
lenfositler, 440
Lieberkühn kriptaları, 791, 792§
lipit emilimi, 840
miyenterik ağ, 777
motilitesi, 771-773, 772§
hormon etkileri, 776, 937
mukusu, 791, 793, 797
müköz bezleri, 791, 795
otonom refleksleri, 757
parasempatik sinir sistem etkileri, 775, 779
peristaltizm, 776-777, 777§
pilor bezleri, 797
prematüre bebekte, 1050
refleksler, 775-776
salgıları, 792-793, 792§
baskılanması, 798-799
ekszositoz, 793
elektrolitler, 793
evreleri, 798, 798§
gastrik, 794t, 795-799, 796§, 798§
hepatik, 794t, 802-805, 803§, 803t, 805§
hormonal uyarılması, 792
hücresel mekanizması, 792-793
ince barsak, 794t, 805-806, 805§
intestinal evresi, 798, 798§
kalın barsak, 794t, 806
mide evresi, 798, 798§
pankreatik, 794t, 799-802, 800§, 802§
parasempatik uyarılması,792
pilor, 797
sefalik evre, 798, 798§
sempatik uyarılması, 792
su, 793
tükürük, 793-795, 794t
vezikülleri, 793
sempatik sinir sistem etkileri, 775,779-780
sindirim. 808-817. Aynı zamanda bakınız Sindirim.
sinir sistemi, 753-754, 791-792
sinsityumu, 771-772
splenik dolaşım, 777-780, 778§
tıkanması, 285, 824-825, 824§
tübüler bezler, 791, 795§
tükürük bezleri, 793-795, 794t, 795§
villüsler. 812-813, 812§, 813§
vitamin B12 emilimi, 423
Gastrokolik refleks, 776, 789, 822
Gastroözofageal sfinkter, 783
Gaz alışverişi
basıncı, 491-492
çözünebilirlik katsayısı, 492
çözünebilirlik. 493, 498
dokuda, 493
gastrointestinal, 817, 825
parsiyel basıncı. 492. Aynı zamanda bakınız Karbon dioksit, parsiyel basıncı: Oksijen, parsiyel basıncı.
sıvılarda, 492. 493
Gaz alışverişi, 491-501
alveoler vs. atmosferik hava içeriği, 493-496, 493t, 494§-496§
difüzyonu, 491-492, 496-499. 496§, 497§. 499§
fiziği, 491-493, 492§
fizyolojik şant, 500
karbon dioksit taşınması, 5, 510-512, 510§-512§. Aynı zamanda bakınız Karbon dioksit, taşınması.
net difüzyonda, 491, 492, 493
oksijen taşınması, 502-510, 503§-506§, 508§, 509§.
pnömonide, 528, 528§
solunum ünitesi, 496, 496§
solunum zarında, 496-499, 496§, 497§.
solunumsal değişim oranı, 512
ventilasyon-perfüzyon oranı ve, 499-501, 500§
Gaz kabarcıkları, dekompresyon hastalığında, 548-549
Gaz(lar). Aynı zamanda bakınız Karbon dioksit; Nitrojen; Oksijen,
Boyle kanunu. 545, 546§
difüzyon kapasitesi, 498-499, 499§
difüzyon katsayısı, 493, 498
difüzyonu, 491-493, 492§. Aynı zamanda bakınız Gaz alışverişi,
konsantrasyon farkı, 491, 492§
net, 491,492-493
solunum zarı aracılığıyla, 496-499, 496§, 497§, 499§
kompresyonu, su altında, 545. 546§
Gazlı gangren, hiperbarik oksijen tedavisi, 550
Gebelik 1034
beslenme, 1034-1035
eklampsi, 1035-1036
idrar, 1035
insan koryonik gonadotropin, 1007, 1032, 1032§
insan koryonik somatomammotropin, 1033
kalp debisi, 1035
kan hacmi, 1035, 1035§
kilo, 1034
metabolizma, 1034
oksitosin, 929
ön hipofiz, 1034
paratiroid hormon, 1034
plasenta östrojeni, 1032-1033
preeklampsi, 227-228, 1035-1036
sırasında aldesteron salgısı, 1034
tiroid hormonu, 1034
toksemi, 227-228, 1035-1036
Gebelik zehirlenmesi, 227- 228§, 1035-1036
Gece körlüğü, 629, 875
Gen segmentleri, lenfosit işleme, 442
Gen(ler), 27-30. Ayrıca bakınız Deoksiribonükleik asit (DNA).
agglutinojen, 451-452, 452t
düzenlenmesi, 35-37, 35§
düzenleyici, 36
mutasyon, 38, 41
obesitede, 873
yapısal, 35, 35§
Genetik kod, 29-30, 29§, 30§
Geribildirim kazancı, arter basıncının düzenlenmesinde, 217-218
Geribildirim,
negatif, 7, 8§
pozitif, 8-9, 8§
Geriçekme refleksleri, 680-681, 680§, 681§
Gerilebilirlik
akciğerin, 473-475, 473§
damar, 171-172
gecikmiş, 94-95, 172, 173§
nabız basıncı ve, 173, 174
pulmoner, 483
göğüs kafesinin, 474-475
Gerilme
düz kasın, 97
sağ atriyumun, 112
sinüs düğümünün, 212, 233
visköz, 604
Gerim refleksi, 676-677, 677§
dinamik, 677
klinik uygulaması, 678- 679, 678§
nöron devresi, 677, 677§
söndürme mekanizması, 677, 677§
statik, 677
Ghrelin, 870
Gıda, Aynı zamanda bakınız Karbonhidrat; Yağ(lar): Protein(ler), diyet,

Gıda (*Devamı*)
iştah, 781
açlık, 733ş, 734, 781,785, 867
alımı, 781-784, 782ş, 867-872.
çiğneme, 781-782
enerjisi, 865-866,866t
gaz oluşturan, 825
hacmi, mide boşalması ve, 785
kolonda depolanma, 788-789, 788ş
kolonda karışma, 788-789
mide peristaltik hareketler, 785-786
midede karışma, 784
midede, 784, 784ş
peristaltik hareketler, 787-788
serbest oksidasyon enerjisi, 829
sindirimi, 808-817, Aynı zamanda bakınız Sindirim: Gastrointestinal kanal
tadı. Bakınız Tat duyusu.
termojenik etkisi, 887
yutma, 782-784, 782ş
Gıdasızlığa bağlı olarak oluşan zayıflık, 867, 874
Gıdıklanmak, 587
Glikojen sentezi, 964
Glikojen, 12, 13ş
depolanması, 831-832, 836, 838, 861
oluşumu, 832, 832ş
yıkımı, 832, 970
Glikojenez, 832, 832ş
Glikojenoliz, 832, 970
Glikokaliks, 463
Glikokinaz, 831, 967, 968ş
Glikolipitler, 14
Glikoliz, 22-23, 832-837, 833ş-835ş, 882
anaerobik, 836-837
asetil koenzim A oluşumu, 833, 833ş
hızı, 836
kasta, 79, 883
oksidatif fosforilasyonda, 835-836, 835ş
pirüvik asit oluşumu ve, 833, 833ş
sitrik asit döngüsünde, 833-835, 834ş
Glikoneojenez, 838, 857
glukagon, 970
hepatik, 832, 832ş, 861
insülin etkileri, 965
kortizol etkileri, 838, 951
renal 308
Glikoproteinler, 13, 14
Glikoz fosfataz, 830-831, 831ş, 964
Glikoz solüsyonu, vücut sıvısının etkileri, 301
Glikoz taşıyıcıları, 967, 968ş
Glikoz tolerans testi, 975, 975ş
Glikoz-1-fosfat, 832, 832ş
Glikoz, 830-831, 831ş
barsaktan emilimi, 816
beyin metabolizmasında, 767, 965
birlikte taşınma, 55, 55ş, 816, 831
enerji serbestlenmesi, 832-838, 833ş-835ş, 838ş. Aynı zamanda bakınız Adenozin trifosfat (ATP), oluşumu.
epinefrin etkileri, 970
fosforilasyonu, 831
geriemilimi, 328t, 330, 330ş, 331, 331ş, 338ş
glukagon etkisi, 970
hücredışı, 4, 7t, 46ş, 294ş
hücreiçi, 22, 22ş, 46t 294ş. Aynı zamanda bakınız Adenozin trifosfat (ATP).
idrar, 413, 975
diyabetes mellitus tip I, 973
insülin etkileri, 831
interstisyel, 294t
kan akımı ve, 198
kanda, 839, 975, 9751
beslenme ve, 871
böbrek kan akımı ve, 325
diyabetes mellitus tip I'de, 973
düzenlenmesi, 971-972
glukagon salgısı ve, 971, 971ş
insülin salgısı ve, 968-969, 968ş, 969ş
kortizol etkileri, 951-952
kapiller geçirgenlik, 183-184, 184t
karaciğerde tutulması, 964-965
kasa alımı, 963
kasta depolanması, 963-964
kasta taşınması, 964, 964ş
kolaylaştırılmış difüzyon, 50, 55, 55ş, 831
kortizol etkileri, 951
oluşumu, Bakınız Glikoneojenez.
plasentada,1031
plazma, 294ş
yağ asidi dönüşümü, 964-965
Glikozüri, 413
Gliserol-3-fosfat, 842
Glisin, 563, 853ş
Glisinüri, 413
Global afazi, 721
Globus pallidus, lezyonları, 709
Globülin, 855-857. Aynı zamanda bakınız İmmünoglobulinlerde; Plazma proteinleri.
ozmotik basınç ve, 188
Glokom, 624-625
Glomerül
olfaktör bulbus, 669
renal, 309ş, 310
hidrostatik basınç, 319-320, 319ş
kapiller, 309, 309ş, 316-317, 316ş, 317ş, 317t
kolloid ozmotik basınç, 318-319, 319ş
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), 315, 316, 317-320, 318ş
akut böbrek yetmezliğinde, 405
anjiyotensin II etkisi, 322, 322t, 325
artış, 318
düşüş, 318-320, 319ş, 320t, 321-322
endotelin etkisi, 322, 322t
epinefrin etkisi, 322. 322t
filtrasyon katsayısı, 318, 320t
formül, 317-318
Glomerüler yumak, 182
hiperkalemide, 367
hormonal kontrol, 322-323, 322t
inulin klirensi. 344, 344t, 345ş, 347
kalp yetmezliğinde, 263
kreatinin klirensi, 344-345, 344t
kronik böbrek yetmezliğinde, 409-411, 410ş
makula densa geribildirimi ve, 374
nitrik oksit etkisi, 322, 322t
norepinefrin etkisi, 322, 322t
normal, 323
otakoid etki, 322-323, 322t
otoregülasyon, 323-325, 323ş, 324ş
ölçümü, 343-347, 344t, 345ş, 346ş
plazma kreatinini, 344-345, 346ş
prostaglandin etkisi, 322-323, 322t
sempatik sinir sistemi etkisi, 321-322
sodyum atımı ve, 374
tahmini, 343-347, 344t, 345ş, 346ş
tubuloglomerular geribildirim ve. 323-325, 324ş
tübül geriemilimi ve, 327-328, 328t, 339
Glomerüler filtrasyon katsayısı, 318, 320t
Glomerüler filtrasyon, 316-320
çözünmüş madde boyutu, 317, 317t
çözünmüş madde elektriksel yükü, 317, 317ş
kapiller zarda, 316-317, 316ş, 317ş, 317t
Glomerülonefrit, 405-406, 405t, 407, 408-409, 408t
kronik, 409
otoimmün, 448
ödem, 303
Glomerüloskleroz, 408, 408ş
Glomerülotübüler denge, 323, 339, 374
Glomus hücreleri, 519
Glossofaringeal nevralji, 605-606
Glukagon benzeri peptit, 870
Glukagon, 907t, 970-971
düzenlenmesi, 971
glikojenolizde, 832
insülin salgısı ve, 969
salgısı, 832, 961, 970-971
somatostatin inhibisyonu, 971
Glukokortikoid, 944. Aynı zamanda bakınız Kortizol.
glikoneojenezde, 838
işlevleri, 950-957, 953ş, 956ş
organ naklinde, 456
protein metabolizmasında, 857
sentezi, 946ş, 947, 947t
sirkadiyen ritmi, 956, 956ş
şokta, 287
yağ metabolizmasında, 838, 846
Glutamat, 564
ağrı duyusunda, 601
Glutamik asit, 853ş
Glutamin, 853ş, 856, 856ş
böbrek metabolizması. 393, 394, 394ş
Gluten enteropati, 822
Goblet hücreleri, 805, 805ş
Goldblatt hipertansiyonu, 226-227, 226ş
Goldman eşitliği (Goldman-Hodgkin-Katz eşitliği), 58
Golgi aygıtı, 13ş, 15, 15ş
işlevleri, 21-22, 21ş
vezikül oluşumu, 21, 21ş
Golgi tendon organı, 675, 679-680, 679ş
Golgi tendon refleksi, 679-680
Gonadotropin salgılatıcı hormon, 907t, 921, 921t
erkekte üremede, 1006
kadında üremede, 1011, 1020
Gonadotroplar, 919, 920t
Gögüs kafesi
akımlar, 126-127, 127ş
fıçı, 529
Göğüs kafesi, esnekliği, 474-475
Görme, 613-625
alanları, 644-645, 644ş
albinizmde, 628
astigmatik, 620, 620ş
basiller, 629-631, 629ş-631ş
biçimleri, 641ş, 643
çizgiler ve kenarlar, 643-644
denge ve, 696
derinlik algısı ve, 621-622, 622ş, 647-648
detaylar ve, 641ş, 643
emetrop, 619, 619ş
fotokimyası, 628-632
düzenlenmesi, 631-632, 632ş
renk pigmentleri, 631, 631ş, 632-633, 633ş
rodopsin ve ,629-631, 629ş-631ş
hareket ve, 641ş, 643
hipermetrop, 619, 619ş
iki gözle, 622, 622ş

Görme (*Devamı*)
keskinliği, 621§, 621§
koniler ve, 631, 631§, 632-633, 633§
kontrast, 638, 638§, 643, 644
lateral inhibisyon ve, 638, 638§
miyopluk ve, 619-620
nörofizyolojisi, 640-650
dorsal lateral genikulat çekirdek, 640-641, 641§
görme alanı ve, 644-645, 644§
görsel korteks ve, 640, 641-643, 641§, 642§
görsel resim analizi ve, 643-645, 643§, 644§
hızlı pozisyon ve hareket yolunda, 642§, 643
renk tanınmasında, 644
renk yolları, 642§, 643
oküler hareketler ve, 645-648, 645§-648§
oryantasyon, 643-644
otonom sinir sistemi ve, 648-650, 648§
renkli, 632-633, 633§, 638, 641§, 643, 644
resimlerin birleştirilmesi, 647-648
stereopsis, 622, 622§, 643, 647-648
üçüncü boyutlu duruş ve, 641§, 643
Görsel alan II, 641§, 642
Görsel korteks, 640, 641-643, 641§
basit hücreleri, 643-644
dikey kolonları, 642, 642§
gelen ayrı sinyaller, 640-641, 642§, 643
IV. tabakası, 642-643, 642§
karmaşık hücreleri, 644
primer, 641-642, 642§
çıkarılması, 644
renk damlaları, 642-643, 642§
resimlerin birleştirilmesinde, 647-648
sekonde, 641§, 642
tabakaları, 642-643, 642§
Görsel reseptif afazi, 721
Gövde, 559, 559§
Göz(ler). Aynı zamanda bakınız Mercek; Retina; Görme.
akomodasyonu, 617-618, 617§, 649
astigmatizma, 620, 620§
azalması, 617
basıncı, 624-625, 624§
baskılanmış, 648
derinlik algısı, 647-648
dönme hareketleri, 647
ekstraoküler kaslar, 645-648, 645§-647§
emetropi, 619, 619§
derinlik algısı, 621-622, 622§
görme alanı, 644-645, 644§
görme keskinliği, 621, 621§
muayenesi renkli görme, 633, 634§
oftalmoskop, 622-623, 622§
fiksasyon hareketleri, 627§, 645-648, 646§
flicking zıplama hareketi, 646, 647§
glokom, 624-625
görme keskinliği, 621, 621§
görüntü oluşumu, 617
hiperopi (hipermetropi), 619,619§
Horner sendromu, 650
ışık adaptasyonu, 631-632, 632§
dönme, 647
izleme, 647
miyop, 619-620, 619§
oksipital korteks, 645-646, 646§
premotor alan, 687, 687§, 696
semisirküler kanalın etkisi, 696, 697
inervasyonu, 648-649, 648§
intraoküler (göziçi) sıvı, 623-625, 623§, 624§
izleme hareketleri, 647
karanlık adaptasyonu, 631-632, 632§
katarakt, 621
kırma gücü, 617, 617§
kırma kusurları, 619-621, 619§, 620§
mercek, 617-618, 617§. Aynı zamanda bakınız Mercek.
mor ötesi ışık, 607
nistagmus, 707
oblik kasları, 645, 645§
okumaya bağlı zıplama hareketleri, 646-647
optik, 617-622, 617§, 618§
otonom inervasyonu, 648-649, 648§
parasempatik inervasyon, 648, 648§
pupil, 618-619, 618§, 649-650
rektus kası, 645, 645§
sempatik inervasyon, 648-649, 648§
serebellar nistagmus, 707
sıvı sistemi, 623-625, 623§, 624§
stereopsi, 622, 622§, 643, 647-648
tremor, 646
yaşlanma, 618
yavaş kayma, 646
Grand mal epilepsi. 743-744, 743§, 744§
Granulosit(ler), 429-430, 430§. Aynı zamanda bakınız Bazofil(ler); Eozinofil(ler); Nötrofil(ler),
inflamasyonda, 435
yaşam süresi, 431
Granül hücreleri
olfaktör, 668, 670
serebellar. 702, 702§
Granüller, salgılayan, 13§, 16, 16§, 21, 21§
Granülosit koloni uyarıcı faktör, 435, 436§
Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör, 435, 436§
Granüloza hücreli tümör, 1023
Graves hastalığı, 940
Guanetidin, 759
Guanin, 27, 28t, 29, 29§
Guanozin monofosfat,
ikincil haberci etkinliği, 912
siklik (cGMP) basildeki işlevi, 631
Guatr, 939, 940, 941
Güç kuralı, 594, 594§, 657
Güneş yanığı, 605

H

H bandı, 73§
Hacim refleksi, 212
Hacim-basınç ilişkisi
arterlerin, 172, 172§
kalp döngüsünün, 110-111, 110§
venlerin, 172, 172§
ventriküllerin, 107§, 108
Hadım etme (kastrasyon), 1008-1009
Hageman faktör (faktör XII), 459t
Haldane etkisi, 511-512, 512§
Hareket hastalığı, 824
hava yolculuklarında, 544
Hareket(ler)
ameboid, 24, 24§, 431
amigdala, 737
ardışık, 706
ballistik, 705
bazal gangliyon lezyonlarının hastalıkları ve, 709, 710, 710§, 711-712
beyin sapı bölümü, 692
istemsiz, 737
kontrolü. Ayrıca Kas'a (iskelet kası) bakınız.
bazal gangliyonlar
beyin kökü, 678, 691-692, 691§, 692§, 697
motor korteks lezyonları, 691
oküler, 645-648, 646§, 647§
premotor merkezi, 687, 687§, 696
omurilik kesisi ve, 684
omurilik. Omuriliğe bkz. motorsistemi, spinal refleksler.
özeti 712-713
parmak, 678
sellüler, 24-25, 24§, 25§
serebellar lezyonlar ve, 706-707
serebellum. Serebellum'a bakınız.
bilişsel, 709, 709§
motor korteks. Motor korteks'e bakınız.
posteriyor paryetal korteks, 710, 710§
prefrontal birleşme merkezi, 716-717
siliyer, 24-25, 25§
spinoserebellum, 704-705, 704§
vestibuloserebellum, 703-704
vestibüler aygıt, 692-696, 693§-695§
zamanlaması, 706, 709-710
Haustrasyon, 788-789, 788§
Hava açlığı (dispne) 527, 531, 532
Hava embolisi
beyin cerrahisi ve, 178
denizaltıdan kaçma ve, 550
Hava yolculuğu. Bakınız Havacılık.
Hava. Ayrıca bakınız Azot; Oksijen.
alveoler, 493-496
birleşimi, 493-494, 495t
karbon dioksit konsantrasyonu, 495-496, 495§, 496§
nemlendirilmesi, 494
oksijen konsantrasyonu, 494-495, 495§, 496§
yenilenme hızı, 494, 494§
atmosferdeki birleşimi, 493-494, 493t
dışarı solunan, 495-496, 496§
ölü boşluk, 495-496, 496§
Havacılık. Ayrıca bakınız Uzay yolculuğu.
basınçsız uçakta, 538, 53S§
ivme güçleri, 541-543, 542§, 543§
mental yetenekler, 539
Havayolu direnci, amfizemde, 527
Havayolu tıkanıklığı, 526, 526§
amfizemde, 526-527, 527§, 528§
astımda, 529
atelektazide, 528-529, 529§
Hedefi aşma, 706-707
Heksametonyum, 242, 759, 760
Heksoz monofosfat, 294t
Hekzokinaz, 831
Helicobacter pylori, peptik ülser ve, 821
Helyum difüzyon katsayısı, 493
çözünebilirlik katsayısı, 492
Helyum-oksijen karışımı, dalışta, 549
Hem, 424, 424§, 425§
Hematokrit, 169, 169§, 293
polisitemi vera, 428
vasküler direnç ve, 169-170, 170§
yüksek rakım etkileri, 539
Hematopoietik kök hücreleri, 420-422, 421§
pluripotansiyel, 420, 421§
Hemianopsi, bitemporal, 645
homonim, 645
Hemiballismus, 709
Hemodinamik. Bakınız Kan akımı; Dolaşım (kan).
Hemodiyaliz, 414-415, 414§, 415t
Hemofili, 465
Hemoglobin S, 424, 427
Hemoglobin, 419-420, 879
alt birimleri, 424, 424§
aşırı deoksijenasyonu, 531
demir, 424-425, 424§. Aynı zamanda

Hemoglobin (*Devamı*)
bakınız Demir.
eksikliği, 426-427. Aynı zamanda bakınız Anemi.
fetal, 1030-1031, 1031ş
karbon dioksit taşınması, 511
karbon monoksitle birleşmesi, 509-510, 510ş
konsantrasyonu, 420
oksijenle birleşmesi, 420, 424-425, 505-510. Aynı zamanda bakınız Oksihemoglobin
disosiyasyon eğrisi.
egzersiz sırasında, 507-508
geri dönüşlülüğü, 505-507, 507ş
rakım etkileri, 538, 538ş
satürasyonu, 507, 507ş
oluşumu, 424-425, 424ş
tampon etkisi, 6, 419, 506ş, 507
tübüler, 455
yapısı, 424, 424ş
yıkımı, 426
yüksek rakım etkileri, 538ş, 539
Hemoliz transfüzyon reaksiyonları, 453, 454, 455
sarılık, 454, 455, 864
Hemolizinler, 453
Hemorajik şok, 279-284, 279ş
arter basıncı, 279-280, 279ş, 280ş
asidoz, 283-284
doku nekrozu, 283, 283ş
endotoksin, 282
geri dönüşsüz, 284, 284ş
ilerleyici olmayan, 280-281, 280ş
ilerleyici, 280ş, 281-284, 282ş, 283ş
kalp debisi, 279-280, 279ş, 281, 283ş
kapiller geçirgenlik, 282
karaciğer hasarı, 283, 283ş
kompanse, 280-281, 280ş
negatif geribildirim mekanizması, 281
pozitif geribildirim mekanizmaları, 281-284, 282ş
sempatik sinir sistemi, 279-280, 279ş
tedavisi, 286-287
vazomotor yetmezlik, 281
Hemosiderin, 425, 425ş
Hemostaz, 457-459
pıhtı oluşumu, 458-459, 458ş, 459ş. Aynı zamanda bakınız Pıhtılaşma.
trombosit tıkaç oluşumu, 457-458
vasküler daralma, 457
Henderson-Hasselbalch eşitliği, 386
Henle kıvrımı diuretikleri, 403, 403t
Henle kıvrımı, 310, 310ş, 311ş, 327
çıkan kolu, 310, 310ş, 351-352, 351t, 352ş
çözünmüş madde taşınması, 334-336, 335ş, 351, 351t
idrar konsantrasyonunda, 351-352, 352ş, 355, 356ş
idrar konsantrasyonunda, 352, 352ş, 355, 356ş
idrarın dilüe edilmesinde, 349-350, 349ş
inen kolu, 310, 310ş, 351-352, 351t, 352ş
kalsiyum geriemilimi, 372
karşılıklı akım mekanizması, 351-352, 352ş, 357-358
ozmolaritesi, 349-352, 349ş, 352ş
ozmolaritesi, 355, 356ş
su taşınması, 334-336, 335ş, 351, 351t
Henle kıvrımında taşınma, 334-336, 335ş
Hep ya da hiç kuralı, 66
Heparin
antikoagülan etkisi, 464, 466, 467
mast hücreden serbestlenmesi, 436, 464
Hepatik arter, 860, 860ş
Hepatik koma, 862
Hepatik ven, 859, 860, 860ş
Hepatit, kanama, 464
Hepatosit büyüme faktörü, 861
Hering siniri, 209, 209ş
Hering-Breuer (genişleme) refleksi, 515-516
Hermafroditizm, 1049
Herpes zoster enfeksiyonu, 605
Hızlandıran güçler
doğrusal, 542, 543, 543ş
sentrifugal, 541, 542, 542ş
Hızlanma
açısal, 695-696, 695ş
doğrusal, 695
Hidrojen atomları. Aynı zamanda bakınız Hidrojen iyonları.
oksidasyonu, 835-836, 835ş, 843
pentoz fosfat yolunda, 837, 838ş
sitrik asit döngüsünde, 23, 834, 834ş
Hidrojen bağları, 29, 29ş, 854
Hidrojen iyonu, aktif taşınması, 54
alveoler ventilasyon ve, 389, 389ş, 519-520, 519ş
arteriyol üzerine etkileri, 202-203
böbrekten atımı, 394-395
düzenlenmesi, 383-400. Aynı zamanda bakınız Asit-baz dengesi.
eksikliği. Bakınız Alkaloz.
fazlalığı. Bakınız Asidoz.
hidroklorik asit oluşumu, 796-797, 796ş
kan akımı ve, 202-203
kemoreseptör yanıtı, 518
merkezi uyarılma ve, 516
mitokondriyumda, 835-836, 835ş
normal düzeyi, 383, 384, 384t
oluşumu, 511, 835, 835ş
pankreas sıvısı salgısı, 800, 800ş
salgısı, 390-392, 390ş-392ş
aldosteron fazlası ve, 949
bozuklukları, 413
düzenlenmesi,395, 395t
medulla toplayıcı kanalları, 338, 338ş
sodyum zıt taşınması ve, 330, 330ş, 333
serebral kan akımı ve, 761, 762ş
solunumun düzenlenmesinde, 516-517, 516ş, 517ş
zıt transport, 55
Hidrojen peroksit, 432
Hidrojen-potasyum ATPaz taşıyıcısı, 368
Hidroklorik asit, 810
nötralizasyonu, 820-821
oluşumu, 796-797, 796ş
pH, 384, 384t
salgısı, 54, 796-797, 796ş
yokluğu, 820
Hidrokortizon. Bakınız Kortizol.
Hidroksiapatit, 981
Hidroksil iyonları, 432
25-Hidroksikolekalsiferol, 983-984, 984ş
Hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü (statin), 851
Hidrolaz, 16, 20
hemorajik şokta, 283
Hidroliz
karbonhidrat, 808, 809, 809ş
protein, 808-809. 810-811, 810ş
yağ, 808, 811-812, 811ş
Hidrosefali, 765, 766
Hidrostatik basınç interstisyel sıvıda, 185, 185ş, 304-305, 304ş
akciğer dolaşımında, 485-487, 485ş, 4861,488,488ş
böbrek interstisyumu, 340-341, 341ş
kapillerlerde, 185-187, 185ş, 186
peritübüler kapillerler, 309, 309ş, 310t, 340, 340ş
venöz basınç ve, 177-178, 177ş
Hiperadrenalizm, 958-959, 959ş
Hiperaljezi, 599. 603ş, 605
Hiperbarik oksijen tedavisi, 550-551
Hiperbarizm, 545
Hiperbilirübinemi, 1048. 1048ş
Hiperemi, 198
Hiperestrinizm, 1017
Hiperfaji, 867
Hiperglisemi, devlikte, 926
Hiperinsülinizm, 976
Hiperkalemi, 365
Addison hastalığında, 366, 370
akut böbrek yetmezliğinde, 406
aldosteron eksikliği ve, 947-948, 949
diyabetes mellitusta, 366, 366t
egzersiz ile uyarılan, 366
hipertansiyonda, 366
hücre lizisi ve, 366
hücre lizisinde, 366
Hiperkalsemi, 371, 978, 980, 990
Hiperkapni, 531-532
pnömonide, 528, 528ş
Hiperkölesterolemi, 850
Hipernatremi, 301t, 302
Hiperopi, 619, 619ş
Hiperparatiroidizm, 990-991
kronik böbrek yetmezliğinde, 412
Hiperpireksi, 899-900
Hipertansiyon, 220-223
aldosteronizm ve, 223
Alzheimer hastalığında, 746
anjiyotensin II blokajı, 378, 378ş
anjiyotensin II ve, 378, 378ş
aort koarktasyonunda, 227
aşağı hayvan gruplarında, 228
ateroskleroz ve, 850
baroreseptör sinir kesisinde, 228
basınç natriürezi, 228-229
diüretikler, 229-230, 402-404. 403ş, 403t
dolaşım işlevleri, 221-223, 222ş
gebelikte, 227-228,1034
glomerüler filtrasyon hızı ve, 325
Goldblatt, 226-227, 226ş
hacim-yüklenmesi, 221-223, 221t, 222ş
hiperkalemi, 366
ilaç tedavisi, 229-230
kardiyak atım, 228, 236ş
nörojenik, 228
obesite 228-229
tek böbrek 226-227, 226ş
portal, 860
primer (esansiyel), 228-230, 229ş
pulmoner, 527
renal iskemide, 227
renal yetmezlik ve, 407, 408, 408t, 412-413
renin-anjiyotensin sistemi, 223-227, 223ş-227ş
sempatik sinir sistemi, 228
sodyum alımı ve, 378, 378ş
sol ventrikül hipertrofisi ve, 138, 138ş
tuza duyarlı olmayan, 229, 229ş
tuza-duyarlı, 229, 229ş
vazodilatör ilaçlar, 229-230
yaşam beklentisi ve, 220-221
Hipertroidizm, 940-941, 940ş
kalp debisi, 236, 236ş
kas tremoru, 937
Hipoadrenalizm, 957-958

Hipofiz bezi, 906ş
ACTH, 955-957, 956ş
anteriyor, 918-919, 919ş
antidiuretik hormon, 359-360, 359ş
dolaşım, 734
geribildirim, 939, 939ş
gonadotrop, 919, 920t
gonadotropinler, 921-927
hipotalamik, 919-921, 9201, 921t, 927-928, 928ş
hipotalamus tarafından düzenlenmesi, 919-921, 920ş, 921t
hormon salgısı, 907t
hormonlar, 9071, 918, 919ş
hücre, 919, 919ş, 920t
inhibin, 1007, 1015, 1020
kortikotrop, 919,
kortizol, 955
laktotrop, 919, 920t
nöral kontrol, 733ş, 734
oksitosin, 927, 929
posteriyor, 919, 919ş, 927-929, 928ş
somatotrop, 919, 920t
tiroid-uyarıcı hormon 938-939
tirotrop, 919, 920t
Hipofiz sapı, 927
Hipofosfatemi, 413, 991
Hipogastrik sinirler, 311ş, 312
Hipogonadizm kadın, 1023
erkek, 1008-1009
Hipokalemi, 365
aldosteron fazlalılığı ve, 949
aldosteronizmde, 370
Conn sendromunda, 366
egzersize-bağlı olan, 1065
Hipokalsemi, 371, 978, 979-980, 979ş
Hipokampal formasyon, 736
Hipokampus işlevleri, 736-737
aşırı uyarılabilirlik, 736-737
bellekte, 725-726
çıkarılması, 737
lezyonları, 725
öğrenmede, 737
şizofrenide, 746
Hipoklorhidri, 820
Hipoklorit, 432
Hipoksemi, pnömonideki, 528, 528ş
Hipoksi
anaerobik enerji tüketimi sırasında, 882-883
anemide, 531
atmosfer, 530
doğum anında, 1044
doku oksijen eksikliği ve, 530-531, 531ş
eritropoietin salgısı ve, 308
hipoventilasyon, 530, 531
iş kapasitesi ve, 540
kalp durması ve, 156
kırmızı kan hücresi üretimi ve, 422-423, 422t, 427-428
oksijen tedavisi, 530-531, 531ş
pulmoner ödemde, 530-531, 531ş
sinaptik ileti ve, 570
yüksek rakımlı bölgelerde, 427-428, 537-539, 538ş, 538t
Hiponatremi. 301-302, 301t
Hipoparatroidizm, 990
Hipotalamus-hipofiz portal damarları, 920-921, 920ş
Hipotalamus, 558, 731, 732-736, 732ş, 906ş, 907t. Ayrıca Limbik sistem'e bakınız.
açlık merkezi, 867,868ş
anorekside, 874
anteriyor, 733-734, 733ş
antidiüretik hormon sentezi, 359-360, 359ş
ateşte, 899
davranışta, 733, 733ş, 734-736, 758ş, 759
doyma merkezi, 867-868, 805ş. Ayrıca Beslenme'ye de bakınız.
emzirmede, 734
endokrin fonksiyonda, 734. Ayrıca Hipofiz bezine de bakınız.
gastrointestinal işlevde, 734. Ayrıca Beslenme'ye de bakınız.
hipofiz bezi tarafından düzenleme, 919-921, 920ş, 921t
kardiyovaskülar fonksiyonda, 733. Ayrıca Arteriyel kan basıncı'na da bakınız, sinir sistemi kontrolü için.
kontrol merkezleri, 733, 733ş, 758-759, 758ş
kortizol etkileri, 955
lateral alanlar, 733, 733ş, 734
lezyonlar, 735
magnoselüler nöronlar, 919
obesitede, 873
paraventriküler çekirdek, 919
posteriyor, 733-734, 733ş
preoptik alan, 894
sıcaklığın düzenlenmesinde, 733-734, 894-898, 894ş, 895, 897
su düzenlenmesinde, 734
supraoptik çekirdek, 919
tirotropin-serbestletici hormon, 938-939
tümörü, 873
uterus kasılmasında, 734
vazodilatasyonda, 206ş, 207-208
vazomotor merkez kontrolü, 206ş, 207
Hipotermi, 114, 895, 900
yapay, 900
Hipotiroidizm, 938, 941-942, 942ş, 1023
Hipotoni. 691, 707
Hipovolemi, şok ve, 279-285. Ayrıca Hemorajik şok'a da bakınız.
Hirschsprung hastalığı, 822
Histamin
anafilakside, 450
astımda, 529
bronşiyal etkileri, 480
enterokromafin benzeri hücre salgısı, 797, 798
kan akımı ve, 202
saman nezlesinde, 450
ürtikerde, 450
Histamin şoku, 285-286
Histidin, 853ş
Histiyositler, 433
Histonlar, 36, 38
Hiyalen membran hastalığı, 474, 529, 1045
Hiyalüronidaz, sperm, 1000
Hiyalüronik asit, 21,184-185
HLA antijenleri, 455-456
Homatropin, 759
Homeostaz. 4-6
böbrekler, 5
dolaşım sistemi, 4-5, 4ş, 5ş
endokrin sistem, 6
gastrointestinal kanal, 5
karaciğer, 5
kas-iskelet sistemi, 5
kontrol sistemleri, 6-9, 8ş
sinir sistemi, 5-6
solunum sistemi, 4ş, 5
tanımı, 4
üreme sistemi, 6
Homonim hemianopsi, 645
Horizöntal hücreler, 633, 635ş, 638ş
Horlama, 523
Hormon yanıt elemanı, 912, 913ş
Hormon(lar), 6, 905-916, 906ş, 907t. Aynı zamanda bakınız özgül bez ve hormonlar.
amin, 906, 907t, 908
böbrek kan akımında, 322-323, 322t
depolaması, 906, 908ş
döngüsel değişimler, 909
düz kas kasılmasında, 98
enzime bağlı immünosorbent ölçüm, 916, 916ş
etki mekanizması, 910-914
gastrointestinal, 776, 779
geribildirim düzenlemesi, 909
ikincil haberciler, 912-915, 913ş, 913t, 914ş, 914t
kan konsantrasyonu, 908-909
kanda taşınması, 909
metabolik klirens hızı, 909-910
negatif geribildirim düzenleme, 909
ölçümü, 915-916, 916ş
peptit, 906, 907t
pozitif geribildirim düzenleme, 909
protein sentezi ve, 915
radyoimmün ölçüm, 915-916, 916ş
reseptör, 14,910-912
artan düzenlemesi (upregülasyon), 910
baskılanması, 910
duyarlılığı, 910
enzime bağlı, 911-912, 912ş
G proteinine bağlı, 911, 911ş
gen aktivasyonu ve, 912, 913ş, 915
iyon kanalına bağlı, 910-911
reseptörler, 910-912, 911ş-913ş
salgısı, 906, 908-909, 908ş
sentezi, 906, 908
sınıfları, 906, 907t
steroid, 906, 907t, 908
Hormona duyarlı lipaz, 841, 846, 966
Horner sendromu, 650
Huntington hastalığı, 711-712
Hücre iskeleti, 11, 17
Hücre tabakası-içinden aktif taşıma
Hücre zarı, 12-14,12ş, 13ş
aktif taşıma, 46,52-56
basınç farkları, 50-51
birlikte taşıma, 55, 55ş
difüzyon, 46-52
elektriksel potansiyeli, 50, 50ş
geçirgenliği, 51,58
karbonhidratları, 14
lipit çift tabakası, 12-13, 14ş, 45, 46ş, 848
proteinleri, 13-14, 14ş, 45
integral, 13,14
kanal, 13,46ş, 47-49, 47ş, 48ş
periferik, 13,14,14ş
taşıyıcı, 13, 46ş, 47-49, 47ş, 48ş
yenilenmesi, 22
Hücre(ler), 3, 11, 28
amipsi hareketi, 24, 24ş
apoptozu, 40
boyutu, 40
büyüme faktörlerinin etkileri, 39
büyümesi, 39-40
çapı, 18
çekirdeği, 17, 18, 18ş, 27-30, 28ş-30ş
çekirdek zarı, 17-18, 18ş
çekirdekçiği, 12ş, 13ş, 18, 18ş
çoğalması, 37-40, 37ş
endositoz, 19-20, 19ş
enzim düzenlemesi, 36-37

Hücre(ler) (*Devamı*)
farklılaşması, 40
filamentleri, 17, 17§
genetik düzenlemesi, 35-36, 35§
hacmi, 53-54,53§
iyonları, 11, 46§, 294§, 294t
karbonhidratları, 12
kökeni, 18
organelleri, 13§, 14-17, 15§, 16§
proteinleri, 11-12
ribozomları, 18
silyaları, 24-25, 25§
sitoplazması, 13§, 14-17, 15§, 16§
suyu, 11
yağları, 12
yapısı, 12-18, 12§, 13§
yaşam döngüsü, 37-40,
yüksek rakımın etkisi, 540
zarı, 12-14, 12§, 14§
Hücredışı sıvı, 3-4, 292§, 293
artışı, 380-381
bileşimi, 293-295, 294§, 294t
düzeltilmiş ozmolar aktivitesi, 294t, 298
hacim anormalliği, 301-302, 301t
anjiyotensin II etkileri, 377-378
antidiüretik hormonlar ve, 379
arter basıncı ve, 219-220, 220§
atriyal natriüretik peptit ve, 379-380
düzenlenmesi, 373-381, 375§-378§
ölçümü, 295-296, 295§, 296t
sempatik sinir sistem etkileri, 377
hamilelikte, 381
hipertonik tuz etkisi, 298§, 299-301
hipertonik, 298§, 299-301, 301§
hipotonik, 298, 298§, 299, 300§
iyonları, 7, 7t, 46§
kalp yetmezliğinde, 380
kalsiyum, 7t, 46§, 294§, 294t, 371-373, 372§, 373t, 978
karbon dioksit, 6, 7t
magnezyum, 373
nefrotik sendromda, 381
oksijen. 6, 7t
ozmolaritesi ve, 366-367
potasyum dağılımının düzenlenmesi, 358-363
ozmotik basınç, 294§, 298
ölçümü, 296, 296t
pH, 46§
anormallikleri, 396-397, 396§. Aynı zamanda bakınız Asit-baz dengesi: Asidoz; Alkaloz.
potasyum, 365-371, 366§, 366§. 369§ 370§
aldosteron blokajı ve, 370, 370§
aldosteron salgısı ve, 369-370, 369§, 370§
antidiüretik hormon etkisi, 379
böbrek potasyum salgısı ve, 368, 369§
düzenlenmesi, 358-363, 358§, 373-374
eksikliği, 363
normal, 370, 370§
ozmolarite, 358
sodyum, 362-363, 363§
üzerindeki aldosteron etkilerinde anjiyotensin II etkisi, 362-363
taşınması, 4-5, 5§
tuz iştahı mekanizması ve, 363
Hücreiçi sıvı, 4, 46§, 292§, 293
bileşimi, 294§, 294t, 295
düzeltilmiş ozmolar aktivitesi, 294t, 298
fosfat tampon sistemi, 387
hesaplaması, 296, 296t
hipertonik tuzlu su etkisi, 298§, 299-301
ozmotik basıncı, 294t, 298
pH'sı, 384, 384t, 387-388
protein tamponları, 387-388
Hücrelerarası aralık, 182, 182§

I-İ

I bandı, 72, 731, 901
I hücreleri, 801
Iggo kubbe reseptörleri, 586. 586§
Ilıklık duyusu, soğuk-sıcak reseptörleri, 607-609, 608t, 894-895
Ishihara kartları, 633, 634§
Isı, 46. Aynı zamanda bakınız Sıcaklık.
kaybı, 890-894, 890§, 891§
üretimi, 884-885, 889-890
Işık
adaptasyonu, 631-632, 632§
basil yanıtı, 629-631, 630§
beyaz, 633
kırılması, 613-615, 614§, 615§
koni yanıtı, 632-633, 633§
Işıma(ısı) (radyasyon), 891, 891§
Işımaya maruz kalma
denizaltıda, 550
mutasyonlar ve, 41
Işın tedavisi, lösemi ve, 437
İç ortam, 4
İdiyopatik toksik olmayan kolloid guatr, 941
İdiyopatik trombositopeni, 465
İdrar
aminoasitler, 413
bikarbonat, 394
derişimi, 350-357, 351t, 352§, 353§-356§
anjiyotensin ve, 377-378
antidiüretik hormon, 348-349,350-351, 356
arteryel basınç ve, 374-375, 375§
distal tübüllerde, 352-353, 353§, 356, 356§,
diüretiklerin etkileri, 403
hacim düzenlenmesi ve, 373-374
hastalıkları, 357-358
Henle kıvrımında, 351-352, 352§, 355, 355§
kortikal toplayıcı kanallarda, 353, 353§, 356,356§
kronik böbrek yetmezliğinde, 411, 411§
medüller kan akımı ve, 354-355, 355§
medüller toplayıcı kanallarda, 353, 353§, 356-357, 357§
ozmolaritesi, 350-352, 352§
ölçülmesi, 357
özeti, 355-357, 356§
üre ve, 351t, 353-354, 354§
vazodilatör etkiler ve, 355
zıt akım mekanizması ve, 351-352, 352§, 357-358
zorunlu idrar hacmi ve, 350
diüretiklerin etkileri, 402- 404, 403§, 403§
fosfat, 372-373
glikoz, 413, 975
hacmi, 292, 292t, 327, 328t, 350
kalsiyum, 372
ketoasitler, 976
oluşumu, 292, 314-325, 314§, 315§
ozmolaritesi, 348
pH'sı, 384, 384t, 392
potasyum, 367
protein, 409
seyreltilmesi, 348-350, 349§, 356
aşırı su alımından sonra, 349-350
distal tübüllerde, 349-350, 349§
diüretiklerin etkileri, 403
Henle kıvrımında, 349-350, 349§
kronik böbrek yetmezliğinde, 411, 411§
ölçülmesi, 357
toplayıcı kanallarda, 349§, 350
taşınması 312-313, 313§
titre edilebilir asidi 394-395
zorunlu hacmi, 350, 356-357
İdrar yolu tıkanması, böbrek yetmezliği ve, 406
İki-nokta ayrımı, 592-593, 593§
İkinci haberci sistem, 560, 561-562,561§
adenil siklaz-cAMP, 913-914, 913§, 913t
fosfolipaz C, 914, 914§, 914t
hormonların işlevinde, 912-915, 913§, 913t, 914§, 914t
kalsiyum-kalmodülin, 914-915
postsinaptik nöronlarda, 560, 561-562, 561§
İlaçlar. Aynı zamanda bakınız özgül ilaçlar.
antidiüretik hormon salgısı ve, 360§, 361
bağışıklık baskılayan, 456
diabetes insipidus ve, 357
gangliyon blokajı, 760
hepatik işlenmesi. 862
lökopeni ve, 437
nikotinik, 759-760
obesite tedavisinde, 873-874
parasempatomimetik, 759
sempatomimetik, 759
sinaptik ileti ve, 570
İleoçekal kapak, 788, 788§
İleoçekal sfinkter, 774, 788, 788§
İleri beslemeli denetim, 9
İleti (kalpte), 891, 891§, 892
İletişim, 720-722, 721§
İletkenlik, kan akımında, 167-168, 168§, 169
İleum, bikarbonat salgısı, 815
İmipramin, 745
İmmüoglobulin(ler). Ayrıca Antikor'a (antikorlar) da bakınız.
etki mekanizması, 444-446, 444§, 445§
özgüllüğü, 444
sınıfları. 444
yapı, 443-444, 444§
İmmün aşırı duyarlık, 449-450. Ayrıca Alerji'ye de bakınız.
İmmün baskılama, transplantasyondaki, 456
İmmün kompleksler, glomerülonefritte, 405-406
İmmün tolerans, 448
İmmünite
antijenler, 440, 441§
bozuklukları, 448, 449-450. Ayrıca Alerji'ye de bakınız.
doğuştan, 439, Ayrıca Fagositoz'a da bakınız,
düzenlenmesi, 446-448, 447§
hücre-aracılı (T-hücresi), 440, 441§, 446-448,446§-448§
hümoral (B-hücresi), 440, 441§, 443-446, 443§-445§. Ayrıca Antikor'a (antikorlar) da bakınız.
kazanılmış (adaptif), 439-449
kortizol etkileri, 954
lenfositler, 440-442, 441§, Ayrıca Lenfosit(ler)e; B Lenfosit(ler) de bakınız. T.
pasif, 449
primer, 443, 443§
sekonder, 443, 443§
tipleri, 440

İmmünite (*Devamı*)
tolerans ve, 448
yenidoğanda, 1049
İmmünizasyon, 439-440, 448-449
İmmünoglobulin E, 449-450
İmmünoglobulin G, 444
İmmünoglobulin M, 444
İmpedans eşleştirmesi, 651
İmplante edilmiş elektronik yapay uyarı odağı, 150,156
İnce barsak
besin emilimi, 815-816
bikarbonat emilimi, 815
demir emilimi, 815
emilim, 813-816, 814ş
enzimleri, 806
fosfat emilimi, 815
hastalıkları, 821-822
itici hareketleri, 787-788
kalsiyum emilimi, 815
karbonhidrat emilimi, 815-816
karbonhidrat sindirimi, 809
karıştırıcı kasılmalar, 786-787, 787ş
klorür emilimi, 815
Lieberkühn kriptaları, 791, 792ş, 805-806, 805ş
magnezyum emilimi, 815
potasyum emilimi, 815
protein emilimi, 816
salgıları, 776, 805-806, 805ş
sodyum emilimi, 814-815, 814ş, 949
su emilimi ,814
villusları, 812-813, 812ş, 813ş
fırçamsı kenarı, 813, 813ş
kan akımı, 779, 779ş
kasılması, 788
yenilenmesi, 806
yağ emilimi, 816
İndikatör-seyreltme yöntemi, 244-245, 244ş, 295-296, 295ş
İnfeksiyon
beyin, 765
diyare ve, 806, 815, 817
İnflamasyon, 434-436, 436ş. Ayrıca İnflamasyon'a; İmmunite'ye bakınız; Fagositoz: Beyaz kan hücresi(leri).
streptokokal, 434, 448
İnflamasyon. 434-436, 436ş. Ayrıca Makrofaj(lar)'a bakınız; Nötrofil(ler).
appendiksteki, 605, 605ş
duvar oluşturma etkisi, 434
evreleri, 953
gastrik, 819-820
intestinal, 822-823
kompleman, 445-446
kortizol etkileri, 952-954
niyasin eksikliğindeki, 876
ödem ve, 302
pankreatik, 821-822
İnhibin, 1007, 1015, 1020
İnkontinens, 313-314
İnme, 212-213, 220-221, 691, 763,
İnozitol trifosfat, 914, 914ş
İnsan fizyolojisi, 3
İnsan koryonik gonadotropin, 907t, 1007, 1032, 1032ş
İnsan koryonik somatomammotropin, 1033
İnsan koryonik tirotropin, 1034
İnsan somatomammotropin, 907t
İnsektisitler, renal toksisite. 406
İnspirasyon kapasitesi, 475, 476ş
İnspirasyon kompliyans eğrisi, 473, 473ş
İnspirasyon yedek hacmi, 475, 476ş
İnspirasyon. 471-472, 472ş, 476ş. Ayrıca Ekspirasyon'a; Solunum'a bakınız.
düzenlenmesi, 514-516, 515ş
mekanizması, 475
İnsülin-benzeri büyüme faktörleri, 923-924
İnsülin-reseptör substratları (IRS), 963
istemli tremor, 705, 707
İnsülin, 907t, 961-970
amino asit etkileri, 969
beyin glikozu ve, 965
büyüme hormonu ile etkileşimi, 923, 967, 967ş, 969
direnci, 972, 974-975, 974t
düzenlenmesi, 968-969, 968ş, 969ş
eksikliği, 845, 966, 966ş, 967. Ayrıca Diabetes mellitus'a bakınız.
enerji depolaması ve, 961-962
fazlalılığı, 976
gastrik inhibitör peptit etkileri, 969
gastrin etkileri, 969
glikagon etkileri, 969
glikoneojenez baskılanması, 965
glikoz taşınması ve, 831
intraselüler potasyum ve, 366, 366t
iştah ve, 870
kan glikoz etkisi, 968-969, 968ş, 969ş
karbonhidrat metabolizması ve, 963-965, 964ş, 969-970
kolesistokinin etkileri, 969
kortizol etkileri, 969
östrojen etkileri, 969
plazma, 975
progesteron etkileri, 969
protein metabolizması ve, 857, 966-967
reseptörler için, 962-963, 963ş
sekresyonu, 961, 967-969, 968t
sekretin etkileri, 969
sentezi, 962
somatostatin inhibisyonu, 971
tiroid hormonu etkileri, 937
yağ metabolizması ve, 965-966, 969-970
yapısı, 962, 962ş
İnsülinaz, 962
İnsülinoma, 976
İnterkal hücreler, 336-337, 336ş
hidrojen iyonu sekresyonu, 54, 336, 392, 392ş
potasyum reabsorpsiyonu, 337, 368
İnterkale diskler, 103-104, 104ş
İnterkostal kaslar, 471, 472f
İnterlökin -1
ateşte, 898-899
inflamasyonda, 435, 436ş
lenfosit aktivasyonunda, 442
İnterlökin -2, 447
İnterlökin -3, 420
İnterlökin -4, 447
İnterlökin -5, 447
İnterlökin -6, 447
İnterlökin (ler), 905
T-hücresi üretiminde, 447, 447ş
İnternal kapsül, 708
İnternodal yolaklar, aksiyon potansiyeli iletimi, 117ş, 118, 119ş
İnternöronlar (aranöronlar), 674-675, 674ş
İnterpleksiform hücreler, 634
İnterpoze çekirdek, 701
İnterstisyel sıvı basıncı, 185, 185ş, 187-188, 304-305, 340ş
akciğerdeki, 487-488, 488ş
beynin, 187
böbreğin, 187
lenfatik sistemdeki ve, 188, 192, 192ş, 193-194
mikropipet hesaplaması, 187
negatif, 187,188-189, 194
pamuk fitili yöntemi ile hesaplanması, 187
subatmosfer (atmosfer-altı), 187-188
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı, 185-186, 185ş 188-189
İnterstisyel sıvı, 4-5, 5ş, 184-185, 184ş, 292ş. 293
basıncı. İnterstisyel sıvı basıncına bakınız.
bileşimi, 293-295, 294ş. 294t
birikimi, 302-305, 376-377, 377ş
düzeltilmiş ozmolar aktivitesi, 294t, 298, 351
hesaplanması, 296. 296t
jel formu, 185,304-305, 304
kolloid ozmotik basıncı, 185-186, 185ş, 193-194, 294t, 298
ozmolaritesi, 294t, 298
PO_2, 503-504, 504ş
protein, 188-189, 193-194
pulmoner, 487-489, 488ş
renal, 340-341, 341ş, 351-352, 352ş
serbest, 185
İnterstisyum 184-185, 184ş. Ayrıca İnterstisyel sıvı'ya da bakınız.
İnterventriküler septal defekt, 139
İntestinal lipaz, 806
İntrafuzal lifler, 674, 674ş, 675-676, 676ş
İntramiyokardiyal basınç, 250, 250ş
İntraoküler basınç, 624-625, 624ş
İntraoküler sıvı, 623-625, 623ş, 624ş
İntraventriküler blok, 150, 150ş
İntrensik faktör, 423, 797, 820, 877
İnülin boşluğu, 296
İnülin klirensi, 344. 344t, 345ş, 347
İnülin, su geriemiliminin değerlendirilmesinde, 339
İridokorneal açı, 623-624, 624ş
İrin (püy), 435-436
İris, 97-98, 618-619, 618t
İshal, 822-823
asidoz ve, 397
enfeksiyöz, 806. 815, 817
iyon salgısı, 815
psikojenik, 823
su kaybı, 292
İsimlendirme, 716, 716ş
İskemi serebral, 212-213, 220-221, 763. Ayrıca Serebral kan akımı'na da bakınız.
ağrı, 599, 604
dolaşım durmasında, 287-288
miyokardiyal, 252-255, 253ş. Ayrıca Miyokard infarktüsü'ne de bakınız.
renal, 227
viseral ağrı ve, 604
İş kapasitesi, yüksek rakımda, 540
İş, 8-9, 929,1036-1038, 1037ş
İş, iskelet kası kasılması ve, 78-79
İşaretlenmiş yol ilkesi, 572-573
İşeme dalgaları, 313, 313ş
İşeme refleksi, 311, 313-314
İşeme, 309, 311-314, 311ş, 313ş
anormallikleri, 313-314
İşeme, 313-314, 313ş
anormallikleri, 313-314
istemli, 313
İşitme siniri
hastalıkları, 660-661
uyarılması, 655-656
İşitme, 651-661

İşitme (*Devamı*)
anormallikleri, 660-661, 661ş
Corti organı, 655-656, 655ş
desibel eşiği, 657, 657ş
endokohlear potansiyelde, 655
frekans aralığı, 657, 657ş
impedans eşleşme, 651-652
işitme korteksinde, 657-659, 659ş, Bakınız İşitme korteksi. İşitme siniri uyarılması, 655-656
kaybı, 660-661, 661ş
ses şiddeti tespiti, 656-657, 657ş
sesin frekansı, 654-655, 654ş, 656, 657, 657ş
sesin yönü, 660
testleri, 660-661, 661ş
tüy hücreleri, 655-656, 655ş
uyarı yoğunluğu ve, 594
yer ilkesi, 656
kohleada, 654-655, 654ş
timpanik zardan kohleaya ses iletimi, 651-652, 652ş
İşitsel algılama afazisi, 721
İşitsel asosiyasyon korteksi. 658, 659, 659ş
lezyonları, 659
İşitsel korteks, 657-659
primer, 658-659, 659ş
lezyonları. 660
ses frekans yanıtı, 659
ses kalıplarını ayırdetme, 659
ses yönü ve, 660
yolları, 657-658. 658ş
sekonder, 658, 659. 659ş
lezyonları, 659
İştah, 734, 781, 867, 870. Ayrıca bakınız Beslenme; Besin alımı.
beyin alanı, 795
tuz, 363
İyodür pompası (iyodür yakalanması), 932, 932ş
İyodür, 878t, 879, 879t, 931-932
radyoaktif, 941
İyonlar, 11. Ayrıca Spesifik iyonlar'a da bakınız.
hücredışı, 4, 7,7t, 46ş, 294ş, 294t
hücreiçi, 4. 46ş, 294ş, 294t
interstisyel, 293-295. 294t
plazma, 293-295, 294t
İyot eksikliği, 941
oksidasyonu, 932, 932
tiroid supresyonu ile, 939-940
İzogravimetrik yöntem, kapiller basınç için, 186, 186ş
İzogreft 455
İzohidrik kural. 388
İzolösin, 853ş
İzomaltaz, 806
İzoproterenol, 759

J

J noktası, zedelenme akımında, 142-143, 143ş
J reseptörleri, 521
Jacksonian epilepsi. 744-745
Jejunum. Ayrıca Gastrointestinal sistem'e de bakınız.
bikarbonat iyon emilimi, 815
hormon salgısı, 776. Ayrıca Kolesistokinin'e de bakınız.
klorür emilimi, 815
Jukstaglomerüler hücreler, 223-224, 324. 324ş
tümörü, 226
Jukstaglomerüler kompleks, 324, 324ş

K

K vitamini, 875t, 878
eksikliği, 464-465
fetal, 1044
pıhtılaşmada, 460, 464-465
Kabızlık, 607, 822
Kafein
egzersiz ve, 1065
sinaptik geçiş ve, 570
Kahverengi yağ, 887-888, 896
Kaldıraç sistemi, 82, 82ş
Kalın barsak. Bakınız Kolon.
Kalın barsak. Kolon'a bakınız.
Kalıntı cisim, 20, 20ş
Kalıtsal faktörler, kanserde, 41
Kallidin, 202, 779
Kallikrein, 202
tükürükteki, 795
Kallus, 983
Kalmadulin, 95
Kalori, 885
Kalorimetri, 885
Kalp atımı, 106-109, 107ş
Kalp bloğu, 148-150
birinci derece, 149, 149ş
ikinci derece, 149, 149ş
üçüncü derece, 149, 149ş
Kalp debisi
abdominal bası refleksinin etkisi, 213
anemide, 236-237, 236ş, 427
anormallikleri, 236-243, 236ş, 238ş, 243ş
arteryel basınç ve, 114, 114ş, 219-220, 220ş
arteryovenöz fistülde, 236, 236ş, 242-243, 243ş, 267,267ş
az etkin, 234, 234ş, 235
azalma, 234, 234ş, 235
beriberide, 236, 236ş, 267,267ş
çok etkin, 234-235, 234ş
dinitrofenol etkisi, 235, 235ş
dinlenim, 232
dinlenim, 232
düşük, 236ş, 237
düzenlenmesi, 163, 375ş, 376
egzersiz sırasında, 213-214, 232-233, 233ş, 235-236, 248-250, 248ş, 1063-1064,1064ş, 1064ş
elektromanyetik akımölçerle ölçümü, 243, 243ş
gebelik sırasında, 1035
hacim yüklemeli hipertansiyon ve, 221-223, 221ş, 222ş
hipertansiyonda, 228,236ş
hipertiroidizmde, 236,236ş
ısı üretimi ve, 885
indikatör sulandırma yöntemiyle ölçümü, 244-245, 244ş
intraplevral basınç ve, 237-238, 238ş
kalp hipertrofisi ve, 235
kan hacmi ve, 237, 241 -243, 242ş,
kanama şokunda, 279-280, 279ş, 281, 283ş
kanamada, 237
miyokard infarktüsünden sonra, 253-254, 253ş, 255, 258ş, 260-262, 261ş
niceliksel analizi, 237-245
normal, 232, 233ş, 234, 234ş, 242, 242ş
oksijen Fick ilkesi için, 244, 244ş
otonom sinir sisteminin etkileri, 235-236, 235ş
ölçümü, 243-245, 243ş, 244ş
parasempatiklerin etkisi, 113, 113ş, 234-235
patolojik değişiklikler, 236-237, 236ş
sağ atriyum basıncı ve, 238,239, 241-243, 242ş, 243ş
sempatik sistemin etkileri, 112-113, 113ş, 234-235, 242,242ş
septik şokta, 286
sınırları, 234, 234ş
spinal anestezi ve, 242, 242ş
tiroid hormonunun etkileri, 937
venöz dilatasyonda, 237
venöz dönüş ve, 232-236, 234ş, 235ş
yaşla ilişkili, 232, 233ş, 237
yenidoğanda, 1047
yüksek, 236-237, 236ş
Kalp debisi eğrisi, 234, 234ş, 237-238, 238ş, 241-243, 242ş, 243ş
Kalp döngüsü, 106-109, 107ş
akım sırasında, 126-127, 126ş, 127ş
elektrokardiyogramı, 107, 107ş
hacim-basınç şeması, 110-111, 110ş
Kalp durması, 156, 287-288
Kalp hızı
anormal. 147-148, 148ş
atriyal basınç ve, 212
egzersiz sırasında, 1063-1064, 1064ş, 1064t
elektrokardiyogramda, 126
hipotalamus tarafından düzenlenmesi, 733, 733ş
sıcaklığın etkileri, 114, 147, 148ş
Kalp indeksi 232,233ş
Kalp kapakları
dolaşım dinamikleri, 274-276, 274ş, 275ş
konjenital lezyonları, 271-272
lezyonları, 271-272, 271ş
dolaşım dinamikleri, 272-274
egzersiz etkileri, 273-274
kalp yedeği ve, 273-274
romatizmal ateşe bağlı lezyonlar, 271
sesleri. 269-272, 270ş, 271ş. Aynı zamanda bakınız Kalp ses(ler)i.
üfürümleri, 271ş, 272
Kalp kası, 103-114. Ayrıca bkz: Atriyum, ventrikül,
aksiyon potansiyeli, 104-106, 104ş, 105ş
aktin iplikleri, 103
anatomisi, 103-104, 104ş
fizyolojisi, 103-106
hipertrofisi, 235, 255, 272-273
atletlerde, 1063
histolojisi, 103-104, 104ş
infarktüs sonrası iyileşmesi, 260
interkale diskleri, 103,104, 104ş
iş çıktısı, 110-111, 110ş, 249-250
kan akımı, 249,249ş
kasılması, 106-109, 107t
ardyük ve, 111
arteryel basınç ve, 114, 114ş
düzenlenmesi, 111-114, 112ş-114ş
eş hacimli, 107ş, 108, 110ş, 111
etkililiği, 111
fırlatma dönemi, 108
Frank-Starling mekanizması, 111-113, 112ş, 113ş, 233
gerilme ve, 112
gücü, 106, 114
için enerji, 111
kalsiyum, 114
önyük ve, 111
parasempatik düzenlenmesi, 113, 113ş
potasyum, 113-114
ritmik uyarılması, 116-122, 117ş, 118ş,

Kalp kası (*Devamı*)
sempatik düzenlenmesi, 112-113, 113§
sıcaklığın etkisi, 114
T tübülleri, 106
uyarılma-kasılma eşleşmesi, 106
venöz dönüş ve, 111-113,112§, 113§
ventrikül işlev eğrisi ve, 112,112§
laktik asit kullanımı, 837
metabolizması, 251-252
miyozin lifleri, 103
nedbe oluşumu, 255,255§
oksijen gereksinimi, 253
oksijen tüketimi, 253
parasempatik inervasyonu, 205-206, 205§
potasyum kanalları, 67-68, 67§, 117
sempatik inervasyonu, 205,205§
transvers tübülleri, 106
yırtılması, 254
zayıflaması, uzay yolculuğunda, 544
Kalp kasının miyozin filamentleri, 103
düz kasın, 93-94, 93§
iskelet kasının, 72-73, 73§, 75-78, 75§
Kalp kaslarında uyarılma-kasılma eşlesmesi, 106
iskelet kaslarında, 89-91, 90§, 91§
Kalp krizi. Bakınız Kalp yetmezliği; Miyokard infarktüsü.
Kalp ses(ler)i, 109-110, 269-272
birinci, 110,269-270, 270§, 271§
dördüncü, 270, 271§
fonokardiyogramı, 271, 271§, 272
ikinci, 110, 269-270, 270§, 271§
oskültasyonu, 270-271, 270§
patent duktus arteriyozus, 275
üçüncü, 270, 271§
Kalp tamponadı, 238, 238§, 254
Kalp uyarısı 116-120, 117§, 118§, 120§
Kalp venleri, 249
Kalp yedeği
kalp yetmezliğinde, 260, 264-265, 265§
kapak hastalığında, 273-274
miyokard infarktüsünden sonra, 255,
patent duktus arteriyozusta, 275
tanımı, 264
Kalp yetmezliği, 258-267
akut etkileri, 258-259 259§
anemi ve, 427
arteriyovenöz fistül ve, 267,267§
beriberi ve, 267,267§
çizimsel analizi, 261, 261§, 265-267, 265§, 267§
dekompanse, 260-262, 261§, 265-267, 265§-267§
durumunda aldosteron, 263-264
durumunda anjiyotensin, 263
durumunda atriyal natriüretik faktör, 264
durumunda Cheyne Stokes solunumu, 522
durumunda dijital, 262, 266-267
durumunda glomerüler filtrasyon hızı, 263
durumunda kalp debi eğrisi, 258, 259§, 265-267, 265§-267§
durumunda kalp yedekleri, 260,264-265, 265§
durumunda kan hacmi, 380,485
durumunda kırmızı kan hücresi yapımı, 422
durumunda ödem, 259-260, 263-264, 263§, 303
durumunda periferik venöz basınç, 177
durumunda pulmoner ödem, 264, 488-489
durumunda renin anjiyotensin sistemi, 263
durumunda sempatik sinir sistemi, 258-259, 259§, 259§, 261, 261§, 265
düşük debili, 262-263
kompanse, 259§, 260, 265-266, 265§
kronik etkileri, 259-260, 259§
niceliksel analizi, 265-267, 265§, 266§
sol kalp, 262, 487, 488-489
tedavisi, 261-262, 266-267, 267§
tek yanlı, 262
tiroid hormonunun etkileri, 937
tiyamin eksikliğinde, 876
yüksek debili 267, 267§
Kalp yetmezliği. Bakınız Kardiyak yetmezlik.
Kalp-akciğer makinası, 276
Kalp. Aynı zamanda bakınız Kardiyak.
atriyoventriküler dal, 104, 118-119, 118§, 119§
atriyoventriküler kapaklar, 107§, 108, 109, 109§
atriyumları. Bakınız Atriyum.
basınçlar, 107§, 108. Aynı zamanda bakınız Atriyum; Ventrikül, kalp.
debi, 110-111, 110§, 249-250
debi. Bakınız Kalp debisi.
depo işlevi, 179
elektrokardiyografi, 123-130. Aynı zamanda bakınız Elektrokardiyogram.
Fallot tetralojisi, 275-276, 275§
hipertrofisi, 235, 272-273, 276
atletlerde, 1063
ileti sistemi, 116-120, 117§. Aynı zamanda bakınız Aksiyon potansiyeli, kalp kası.
anormallikleri, 147-156. Aynı zamanda bakınız Aritmi.
asetilkolin etkileri, 121
atriyoventriküler düğüm, 117t, 118-119, 118§, 120§
Düğümler arası yol, 117§, 118, 118§, 120§
elektrokardiyografi, 123-130. Aynı zamanda bakınız Elektrokardiyogram.
kontrolü, 120-122
miyokard infarktüsü sonrası, 254
norepinefrin etkileri, 122
parasempatik sinir sistemi etkileri, 121
parasempatik uyarı, 121
Purkinje lifleri, 117§, 119, 120§, 121
sempatik sinir sistemi etkileri, 121-122
sempatik uyarı, 121-122
sinüs düğümü, 116-118, 117§, 120-121, 120§. Aynı zamanda bakınız Sinüs (sinoatriyal) düğümü.
ventriküler ileti, 119-120, 120§
interkale disk, 103-104, 104§
iskemik hastalığı, 252-255, 253§. Aynı zamanda bakınız Miyokard infarktüsü.
ağrı, 255-256
iyileşme. 254-255, 255§
T dalgası, 145-146, 146§
kapakları. Bakınız Kalp kapakları.
kollateral dolaşım, 252-253, 253§
otonom sinir sistemi kontrolü, 205-206, 205§, 754, 754t kan dönüşü. Bakınız Venöz dönüş.
papiller kasları, 109
parasempatik inervasyon, 205-206, 205§
patent duktus arteriyozus, 274-275, 274§
sempatik inervasyon, 205, 205§
sesleri. Bakınız Kalp ses(ler)i.
sinüs düğümü, 116-118, 117§, 120-121. Aynı zamanda bakınız Sinüs (sinoatriyal) düğümü.
sistolik gerilmesi, 253-254, 253§, 254
tiroid hormonu etkileri, 937
vazomotor merkez kontrol, 206-207
ventriküller. Bakınız Ventrikül(ler), kardiyak.
yetmezliği. Bakınız Kalp yetmezliği.
Kalsekestrin, 90
Kalsifikasyon, metastatik. 990
Kalsitonin. 907t, 988-989
Kalsitriyol (1,25-dihydroksi vitamin D3), 308
Kalsiyum bağlayan protein, 985
Kalsiyum kanalı
voltaj kapılı, 64-65
presinaptik zarın, 560
sinir-kas kavşağının, 86-86§
yavaş, kalp kasının 105, 117
Kalsiyum pompası, 54, 64, 67
düz kas kasılmasında 99
iskelet kası kasılmasında, 90
Kalsiyum-kalmadülin 2. haberci sistemi
Kalsiyum, 878t, 879, 879t
1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu, 984-985, 984§
aksiyon potansiyelinde, 64-65
aktif taşınması, 54, 64-65
alımı, 371
arterde birikmesi, 982
aşırı alımı, 371, 978, 980, 990
atımı, 371-372, 372§, 373t, 980, 985
paratiroid hormonu ve, 987
barsaktan emilim, 815, 878, 980, 980§, 985
paratiroid hormonu ve, 987
bellek oluşumunda, 724, 724§
besinlerle alımı, 371
deiyonizasyonu, 467
dışkı ile atımı 980
düz kas işlevinde, 97, 99, 99§
düzenlenmesi, 989-990
eksikliği, 371, 978, 979-980, 979§
fetal, 1043, 1043§
gastrointestinal düz kas kasılmasında 773
geriemilimi, 342t, 343, 372, 372§
Henle kıvrımında taşıma, 334-336, 335§
hücredışı, 46§, 294§, 294t, 978
düz kas kasılmasında, 99
düzenlenmesi, 371-373, 372§, 373t
normal değeri, 7t, 371
hücreiçi, 46§, 294§, 294t
idrarda
interstisyel, 294t, 978-979, 979§
iskelet kası işlevinde, 76, 90-91, 91§
kalp işlevinde, 105, 106, 114, 117-118
kan akımı ve, 202
karaciğerden atımı, 862
kemik, 371-372, 981-982, 989
paratiroid hormon etkisi, 986-988, 986§, 989-990
paratiroid hormonu salgısında, 988, 988§
pıhtılaşmada, 463, 467
plazma, 371-372, 372§, 978-979, 979§
kalsitonin salgısı ve, 989
sarkoplazmik retikulumdan serbestlenmesi, 90-91, 91§, 99, 99§

Kalsiyum (*Devamı*)
sinus düğümü ritmikliğinde, 117-118
testesteron etkisi
vazokonstriksiyonda, 202
yenidoğanda, 1049
Kalsiyumun sodyum kanalı, 64-65. 67, 773
Kan akımı. 164-170. Ayrıca bakınız Kalp debisi; Dolaşım (kan).
akut kontrolü, 196-200, 196ş-198ş
anjiyotensin etkisi, 201-202
anyon etkisi, 203
beyin, 199,761-763, 762ş, 763ş. Ayrıca bakınız Serebral kan akımı.
birimi, 164
böbrek. Bakınız Böbrekler, kan akımı.
böbreklerin. Bakınız Böbrekler, kan akımı.
bradikinin etkisi, 202
damar çapı ve, 167-168.168ş
damar direnci ve, 164, 164ş, 167-169,168ş-170ş vazokonstriktör kontrol, 201-202
damar endotel büyüme faktörü ve, 200-201
damar tıkanıklığından sonra, 198
direnç. Bakınız Damar direnci.
doku damarlanması ve, 200
dokuya özgü, 195-196, 196t, 199, 233-234, 233ş
durdurulması 287-288
eddy akımları, 165ş, 166
egzersiz sırasında, 195, 198, 201, 246–249, 247ş, 248ş
elektromanyetik akımölçer ile ölçümü, 164, 165ş, 220
endotelin etkisi, 202
epinefrin etkisi, 201
gastrointestinal, 777-780. 778ş-780ş
glikoz etkisi, 198
hızı, 162, 165-166, 166ş
hızı, 163
hidrojen iyonu etkisi, 202-203
histamin etkisi, 202
humoral kontrolü, 201-203
iletkenlik, 167-168, 168ş, 169
iskelet kası, 246-249, 247ş, 248ş
kalsiyum iyonu etkisi, 202
kan basıncı ve, 164, 164ş, 166-167, 166ş,170, 170ş
kapiller, 4-5, 4ş, 5ş, 182-183
egzersiz sırasında, 246
ortalama hızı, 183
karaciğer, 860
karbon dioksit etkisi, 203
kollateral dolaşımda, 201
kontrolü
akut, 196-200, 196ş-198ş
anjiyotensin, 201-202
böbrek, 216-231. Ayrıca bakınız Arter kan basıncı, böbrek kontrolü.
bradikinin, 202
endotelin, 202
epinefrin, 201
histamin, 202
humoral, 201-203
iyonlar, 202-203
lokal, 195-203, 196ş, 196t. Ayrıca bakınız Kan akımı, lokal kontrolü.
nitrik oksit, 199-200
norepinefrin, 201
sinir sistemi, 204--214. Ayrıca bakınız Arter kan basıncı, sinir sistemi ile kontrolü.
uzun süreli, 196, 200-201
vazopresin, 202
koroner, 249-256. Ayrıca bakınız Koroner kan akımı
laminar, 165-166, 168
magnezyum etkisi, 202
maksimum gereksinim, 201
metabolik hız ve, 196, 196ş
metabolik teori, 199
miyojenik teori, 199
norepinefrin ve, 201, 247, 251, 322, 322t
Ohm yasası ve, 164
oksijen eksikliği teorisi, 197-198, 197ş
oksijen eksikliği ve, 196-198, 197ş
oksijen etkisi, 200
oksijen kullanımı ve. 509
otonom sinir sistemiyle düzenlemesi, 204-208, 205ş-207ş
otoregulasyonu, 198-199, 198ş, 219-220, 220ş
ölçümü, 164-165, 165ş
parabolik hız profili, 165-166, 165ş
plasenta, 1035
polisitemide, 428
potasyum iyonu etkisi. 202
pulmoner, 244, 244ş
atelektazide, 529, 529ş
Reynolds sayısı, 166
sağ atriyum basıncı ve, 176
sempatik sinir sistemi düzenlemesi, 170, 170ş, 204-205, 205ş, 206-208, 206ş, 207ş
splenik, 777-780, 778ş-780ş
şant, 500, 503
tanımı, 164
tiroid hormon etkileri, 937
türbülan, 165, 165ş, 166
ultrasonik Doppler akımölçer ölçümü, 164-165. 165ş
vasodilatör teori, 196-197
vaza rekta, 321, 354-355, 355ş
vazodilatörler ve, 196-197, 202
vazopresin etkisi, 202
yerel kontrolü. 195-203
adenozin, 196–197
anjiyojenez ve, 200-201
beyinde, 199
böbreklerde, 199. Ayrıca bakınız Böbrekler, kan akımı.
damar yatağı ve, 200-201
doku metabolizması ve, 196, 196ş
egzersiz sırasında, 198, 201
glikoz, 198
hiperemi ve, 198
kollateral dolaşım ve, 201
metabolik teori, 199
miyojenik teori, 199
oksijen eksikliği teorisi, 197-198, 197ş
oksijen sunumu ve, 196–198, 196ş, 197ş, 200
otoregülasyon mekanizmaları, 198-199, 198ş, 219-220, 220ş
uzun süreli, 198ş, 200-201
vazodilatör teori, 196-197
vitamin eksikliği ve, 198
Kan basıncı. Bakınız Arter kan basıncı.
Kan damarları. Ayrıca bakınız Arteriyol(ler); Arter (arterler); Kapiller damar (kapiller damarlar); Ven(ler).
esneme özelliği, 171-180
arter kan basıncı ve, 173-176, 173ş-176ş
venöz basınç ve, 176-179, 177ş-179ş
gecikmiş gerilebilirliği, 172, 173ş
gerilebilirliği, 171-172
kan pıhtılaşmasında, 458-459, 458ş. Ayrıca bakınız Koagülasyon.
semptik sinir girdisi, 204, 205ş, 206-208, 206ş
stres-gevşeme, 172, 173ş
travma ile tetiklenen daralması 457
tromboemboli, 465–466
trombosit tıkacı onarımı, 458
Kan demir tamponu, 862
Kan grupları
belirlenmesi, 453, 453t
O-A-B, 451-453, 452ş, 452t
Rh, 453-454
Kan hacmi, 293
antidiüretik hormon salgısı ve, 360, 360ş, 360t
aort kapak lezyonlarında, 273
arter basıncı ve, 172, 172ş, 219-220, 220ş
artması, 380--381
atriyal natriüretik peptit ve, 379-380
atriyal refleks etkisi, 212
dağılımı 161-162, 162ş
düzenlenmesi, 375-377, 375ş-377ş
gebelikte, 381,1035. 1035ş
kalp debisi ve, 237, 241-242, 242ş
sempatik sinir sistemi yanıtı, 377
kalp yetmezliğinde, 259-260, 380
kapak hastalığında 273
karaciğer sirozunda, 381
mitral kapak lezyonlarında 273
nefrotik sendromda, 381
ortalama dolaşım doluş basıncı ve, 239, 239ş
ölçümü, 296
susama ve, 361, 361t
varisli venlerde, 381
yenidoğanda, 1047
Kan pıhtısı, 458-459, 458ş, 460. Ayrıca bakınız koagülasyon.
büzülmesi, 458ş. 460
damar içi, 465-466
erimesi, 464
Kan transfüzyonu
eritroblastosis fetaliste, 454
kan grubunu belirleme, 453, 453t
reaksiyonları, 452-453, 454
sitrat, 467
şokta, 286
trombositopenide, 465
Kan-beyin engeli, 766
Kan-beyin omurilik sıvısı engeli, 766
Kan. Ayrıca bakınız Plazma.
akımı. Bakınız Kan akımı: Dolaşım (kan).
akışkanlığı
anemide, 427
damar direnci ve, 169-170, 170ş
polisitemide, 428
alınması, 466-467
amino asit yoğunluğu, 854
glukagon salgısı ve, 971
asetoasetic asit taşınması, 844
bikarbonat, 394-395
depoları, 179-180, 180ş
dolaşımı, 4-5, 4ş. Ayrıca bakınız Dolaşım (kan).
ekstrakorporal dolaşım, 276
fizyolojik şantı, 500, 501,503, 503ş
fosfor, 979
glikoz konsantrasyonu, 839, 975, 975ş
beslenme ve, 871
düzenlenmesi,971-972
glukagon salgısı ve, 971, 971ş.
insülin salgısı ve, 968-969, 968ş, 991

Kan (*Devamı*)
hacmi. Bkz. Kan Hacmi
hematokrit, 169-170, 169§, 170§
hormon taşınması, 909
hormonların temizlenmesi. 909-910
için silikon kaplar, 466-467
karaciğerde depolanması, 860
karaciğerde temizlenmesi, 861
karbon dioksit, 385-386
koyulaşmış,281-282
O-A-B, 451-453, 452t, 452t
otonom sinir sistemi kontrolü, 754t
ozmolar klirensi, 357
PCO_2'si, 386, 399, 399§, 400§
pH'ı, 384, 384t
alveoler ventilasyon ve, 389, 389§
ölçümü, 398-400, 399§, 400§
pıhtılaşması, 458-459, 458§, 460, 464. Ayrıca bakınız Koagülasyon.
Rh, 453-454
sitrat katılması,467
şant, 500, 501, 503, 503§
tipleme, 451-454, 452§, 452t, 453t
transfüzyonu
eritroblastosis fetaliste, 454
kan grupları, 453, 453t
reaksiyonları, 452-453, 454
şokta, 286
trombositopenide, 465
venöz harmanlaması, 503, 503§
yağ asidi yoğunluğu, 841
Kanal proteinleri, 45, 46§, 47-49, 47§, 48§
Kanama zamanı, 467
Kanama. Aynı zamanda bakınız Hemorajik şok.
arter basıncı ve, 224, 224§
beyin, 765
böbrek cevabı, 376
renin-anjiyotensin sistem cevabı, 224, 224§
sempatik sinir sistemi, 172
Kanama. Ayrıca bakınız Koagülasyon; Hemoraji.
C vitamini eksikliğinde, 878
hemofilide, 465
koagülasyon faktörü eksikliğinde, 464-465
trombositopenide, 465
Kanıksama (alışma), bellek ve, 723, 724, 736
Kanser, 40-42
prostat, 1008
yayılması, 41
Kapaklar
kalbin bkz. kalp kapakları
lenf, 191, 192-193, 192§
venöz, 178-179, 178§
Kapiller (kapillerler) Ayrıca bkz. Arterler, Venler
basınç dalgaları, 174-175, 175§
duvarı, 181-182, 182§
egzersiz sırasında, 246
glomerüler, 309-310, 309§, 316-317, 316§, 317§, 317t
içinde basınç. Kapiller basınca bkz
işlevi, 161,162
kan akımı, 4-5, 4§, 5§, 182-183
karbon dioksit difüzyonu 183,504-505, 505§
kesit alanı, 162
kırılganlığı, 878
kolloid ozmotik basıncı, 185-186, 185§
lenfatik, 190-191, 192§
mikropipet kanülasyonu, 186
nötrofil yapışması, 430§, 435
oksijen difüzyonu, 183, 503-504, 504§
ortalama fonksiyonu, 183
ortalama hızı, 183
peritübüler, 309-310, 309§, 340, 340§, 341t
plazmalemmal vezikülleri, 182, 182§
potansiyel aralıktan sıvı değişimi, 305-306
pulmoner. Bkz: Pulmoner kapillerler
renal, 309-310, 309§
vazomosyonu, 182-183, 197-198, 197§
yapısı, 181-182, 182§
yüksek rakımın etkisi, 539-540
yüzey alanı, 182
zarı. Kapiller zara bkz
Kapiller basınç, 185-187, 185§, 186§
anormal, 190
arteryel uçta, 189
işlevsel, 186-187, 189
izogravimetrik ölçümü, 186-187, 186§
ölçümü, 186-187, 186§
pulmoner, 162-163, 163§, 484, 484§, 487, 488, 488§
venöz uçta, 189
Kapiller filtrasyon sabiti, 185-186, 190
Kapiller sıvı kayması, arteryel basınç ve 230§, 231
Kapiller zar
ayrıca bkz: Karbon dioksit, taşınması
difüzyon 4-5, 183-184, 183§, 184t, 503-505, 504§, 505§
konsantrasyon farkı ve 184
net 184
difüzyon hızı, 184
filtrasyon, 185-190, 302
anormallikleri 190
arteryel uçta 189
filtrasyon sabiti, 185-186, 190
hızı, 186,302
için Starling eşitliği, 189-190
interstisyel sıvı basıncı, 185,185§, 187-189
kapiller basınç 185,185§, 186-187, 186§
net reabsorbsiyon basıncı, 189
venöz uçta 189
geçirgenliği, 183-184, 184t
hemorajik şokta, 282§
glomerüler, 182
karbon dioksit difüzyonu 183, 504-505, 505§
konsantrasyon gradyanları 184
oksijen difüzyonu, 183,503-504
plazmalemmal vezikülleri, 182,182§
porları, 182,182§
difüzyon, 183-184, 184t
Starling eşitliği 189-190
veziküler kanalları, 182, 182§
Kaptopril, 225
Karaciğer fosforilazı, 964
Karaciğer, 791, 859-864
ağrı, 604
amino asitleri, 854, 952
anatomisi, 859, 860§
arteriyolleri, 859
asetoasetik asit yapımı, 844, 966, 966t
B lenfosit ön işlemesi, 441
demir depolanması, 862
detoksifikasyon işlevi, 862
endotel hücreleri, 859
erken doğan bebekte, 1050
ferritin depolanması, 862
glikojen depolanması, 831-832, 861
glikojenoliz, 832, 861, 970
glikoneojenez, 832, 832§, 861
glikoz alınması, 964-965
glikoz taşınması, 965
hemorajik şokta, 283, 283§
homeostazda, 5
hücreleri, 859
kalsiyum serbestlenmesi, 862
kan akımı, 860
kan depolaması, 179, 860
kanaması, 464-465
kanı temizleme işlevi, 861
kapillerleri, 182, 184
karbonhidrat metabolizmasında, 861
kolekalsiferol- 25-hidroksikolekalsiferol dönüşümü, 983-984, 984§
kolesterol sekresyonu, 804-805
Kupffer hücreleri, 433, 433§, 861
lenf akımı, 860
lipit metabolizmasında, 842, 844, 861-862
lipoprotein lipaz, 841,842
lipoprotein yapımı, 842
lobülleri, 859, 860§
makrofajları, 433,433§, 861
mast hücreleri, 464
metabolik işlevleri, 861-862
ödemi, 303-304
östrojen metabolizması, 1016-1017
pıhtılaşma faktörü yapımı, 862
plazma protein yapımı, 855, 862
protein metabolizmasında, 862. Ayrıca Amino asitler'e; Protein(ler)'e de bakınız.
rejenerasyonu, 39, 860-861
safra salgısı, 802-805, 802§, 803t. Ayrıca Safra'ya; Safra tuzları'na bakınız.
sinüzoidleri, 859, 860§
sirozu, 381, 464, 855, 860
trigliseritleri, 842
üre yapımı, 856, 862
vasküler sistemi, 179, 859-861, 860§
vitamin depolanması, 862, 875
yağ depolanması, 842
yenidoğanda, 1048
Karanlığa uyum, 631-632, 632§
Karbakol sinir kas kavşağına etkileri, 88-89
Karbamino hemoglobin, 511
Karboksipeptidaz, 202
Karboksipolipeptidaz, 799-800, 810,810§
Karbon dioksit
alveoler, 495-496, 495§, 496§
parsiyel (pay) basıncı, 500, 500§
yüksekliğin etkisi, 537-538§
ayrışma (disosiyasyon) eğrisi, 511, 511§
çözünme katsayısı, 492
difüzyon kapasitesi, 498-499, 499§
difüzyon katsayısı, 493
fazlalığı, 528, 528§, 531-532
Haldane etkisi, 511-512, 512§
hemoglobinle reaksiyonu, 511
hidroklorik asit oluşumunda, 796§,797
hücredışı, 4, 6, 7§, 388
ile kemoduyarlı alanların uyarılması, 516-517, 516§
kan akımı ve, 203
kan, 385-386, 399, 399§, 400§
alveoler ventilasyon ve, 517, 517§
solunum yetmezliğinde, 524-525
kemoreseptör yanıtı, 518
metabolik oluşumu, 388, 833-835 834§, 837, 838§, 867
parsiyel (pay) basıncı, 492, 493t
plasentada, 1031
plazma proteinleriyle birleşmesi, 511
pulmoner ekspirasyonu, 388

Karbon dioksit (*Devamı*)
solunumun düzenlenmesinde, 516-517, 516ş, 517ş
suyla reaksiyonu, 510-511
taşınması, 5, 183, 184, 510-512, 510ş
bikarbonat biçiminde, 510-511
çözünmüş durumda, 510
Haldane etkisi ve, 511-512, 512ş
hemoglobinde, 511
periferik doku hücrelerinden kapillere, 504-505, 505ş
pH ve, 512
pulmoner kapillerden alveole, 504-505, 505ş
solunum değişim oranı, 512
vazodilatasyonda, 203
yağda çözünürlüğü, 47
Karbon dioksit ayrışma eğrisi, 511-512, 511ş
Karbon monoksit
çözünme katsayısı, 492
difüzyon kapasitesi, 498-499, 499ş
difüzyon katsayısı, 493
hemoglobinle reaksiyonu, 509-510, 510ş
Karbon monoksit zehirlenmesi, 196, 510
Karbon tetraklorür, böbreğe toksik etkisi, 406
Karbonat, kemikte, 981
Karbonhidratlar
azalması, 874-875, 874ş
barsaktan emilimi, 815-816
depolanması, 831-832
enerji içeriği, 865-866, 866t
Golgi aygıtında yapımı, 21
hidrolizi, 808
hücre zarının, 14
hücresel, 12ş
metabolizması, 829-839. Ayrıca glikoza bkz
adenozin trifosfat, 829-830, 830ş
anaerobik, 836-837, 882-883
büyüme hormonu ve, 923
Cushing sendromunda, 958-959
glikojen depolamasında, 831-832
glikojenezde, 832, 832ş
glikojenolizde, 832
glikolizde, 832-837, 833ş-835ş
glikoz, 830-831, 831ş
insülin ve, 831, 963-965, 964ş, 969-970
karaciğerde, 861
kontrolü, 836
kortizol etkisi, 951-952
oksidatif fosforilasyonda, 835-836, 835ş
ölçümü, 867
pentoz fosfat yolunda, 837-838, 838ş
sitrik asit döngüsünde, 833-835, 834ş
solunum sabiti, 867
tiroid hormonu ve, 936
yağ metabolizmasıyla karşılaştırması, 846
yağları koruyucu etkisi, 846
protein koruyucu etkisi, 866
sindirimi, 809, 809ş
trigliserit sentezi, 844-845, 845ş
yağ koruyucu etkileri, 846
yağlardan sentezlenen, 837-838, 844-845, 845ş
yapımı, 838
Karbonik anhidraz, 385, 419, 510-511, 879
hidrojen iyon salgısında, 391, 391ş
inhibitörleri, 403t, 404
Karbonik asit, 391, 391ş, 510-511
Kardiyak şok, 237,254, 262-263
Kardiyopulmoner yeniden canlandırma, 155
Kardiyotakometre, 148, 148ş
Kardiyotonik ilaçlar, 261-262, 266-267, 267ş
Karnozin, 294ş
Karotid cisim, 209, 209ş, 211-212, 518, 518ş
etki mekanizması, 518-519
Karotid sinüs sendromu, 148
Karpopedal spazm, 979,979ş
Karsinojenler, 41
Karşı taraf baş yaralanması, 764
Kas (düz kas), 92-99
aksiyon potansiyeli, 96-98, 97ş, 772-773
aktin filamentleri, 93-94, 93ş
bileşkedeki potansiyeli, 97-98
çok-birimli, 92, 93ş, 97-98
gerilmesi, 97
hiperpolarizasyonu, 98
hormon reseptörleri, 98
inervasyonu, 95-96, 96ş
kalmodulin, 95
kasılması 93-99
aksiyon potansiyeli, 96-98. 97ş
aksiyon potansiyelleri olmaksızın, 97-98
doku faktörleri, 98
enerji için, 94
hormonal faktörler, 98
inhibisyonu, 98
kalmodulin, 95
kalsiyum, 95, 99, 99ş
kan akımı otoregülasyonunda, 199
kesilmesi, 95
kilit mekanizması, 94, 95
kimyasal faktörler, 98
kuvveti, 94
miyozin çapraz-köprüleri, 94
miyozin fosfataz, 95
miyozin kinaz, 95
sarkoplazmik retikulum, 99, 99ş
stres-gevşeme, 94-95
süresi, 94
krampları, 604
miyozin filamentleri, 93-94, 93ş
nöromusküler bileşkesi, 95-96, 96ş
sarkoplazmik retikulumu, 99, 99ş
sinsityal, 92-93, 93ş
stres-gevşemesi, 94-95, 172, 173ş, 281
tipleri, 92-93, 93ş
uniter (tek-birim), 92-93, 93ş, 96-97, 97
viseral, 92-93, 93ş
yapısı, 93-94, 93ş
yoğun cisimcikleri, 93, 93ş
zar potansiyelleri, 96
Kas (iskelet kası), kasılması.
somatik duysal yayı, 555, 556ş Ayrıca Duysal reseptörlere de bakınız; Somatik duyu.
Kas iğcikleri, 595, 674, 674ş, 675-679
çekirdek torbalı lifleri, 676, 676ş
çekirdek zincirli lifleri, 676, 676ş
dinamik yanıtı, 676
duyusal inervasyonu, 674ş, 675-676, 676ş
gama motor sinirleri, 676
intrafuzal lifleri, 674, 674ş, 675, 676, 676ş
istemli motor aktivitedeki, 678
kas gerim refleksindeki, 676-677, 677ş
pozisyon stabilizasyonundaki, 678
reseptör işlevi, 675-676
sinyal ortalama işlevi, 677, 677ş
statik yanıtı, 676
sürekli deşarjı, 676
Kas uyaranı, 65-66, 65ş. Ayrıca Aksiyon potansiyeli'ne de bakınız.
Kas. Kalp kası; Kas'a (iskelet kası); Kas'a (düz kas) bakınız.
Kas'a (iskelet kası), 72-83. Ayrıca Egzersiz'e de bakınız, kaslardaki.
agonist, 82
ağrı ve, 599
aksiyon potansiyeli, 89-91, 90ş, 91ş
anatomisi, 72-74, 73ş, 74ş
antagonist 82
antigravite, 678, 691ş, 692
atrofisi, 83
baş ağrısı ve, 607
beyaz, 81
denervasyonu, 83
egzersiz sırasında. 1055-1061. Ayrıca Egzersiz'e de bakınız, kaslardaki.
enerji metabolizması, 883,1056-1059, 1057ş, 1058t
gerim refleksleri, 676-678, 677ş
glikojen depolanması, 831-832
glikoliz, 883
glikoz depolanması, 963-964
glikoz taşınması, 964, 964ş
glukoz alınması, 963
Golgi tendon organı, 675. 679-680, 679
hareket sistemi, 82, 82ş
hızlı. 80-81
hiperplazisi, 83
hipertrofisi, 83
innervasyonu, 556, 557ş
kan akımı, 195, 196t
egzersiz sırasında, 246, 247-241t, 247ş, 1062-1063, 1063ş
oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, 508, 508ş
oksijenin etkileri, 247
sinirsel kontrolü, 247
kapillerleri, 184, 184t, 246
kas iğcikleri 674, 674ş, 675-679, 676ş, 677ş. Ayrıca Kas iğcikleri'ne de bakınız.
kasılması, 74-83. Ayrıca Hareket'e (hareketlere) de bakınız.
adenozin trifosfat, 77, 79-80
adenozin trifosfataz, 76
aktin filamenti, 75ş-78ş, 76-78
atrofi ve, 83
basamak etkisi (treppe), 81-82
boyunca yürüme teorisi, 76-77, 77ş
çoklu lif sumasyonu, 81
dişli çark teorisi, 76-77, 77
enerjetikleri, 78-80
enerji kaynakları için, 79-80
eşitlenmesi, 680
etkinliği, 79-80
fosfokreatin, 79
frekans sumasyonu, 81, 81ş
genel mekanizması, 74
glikojen, 79
Golgi tendon organı ve, 679-680. 679ş
gücü, 81-82, 81ş
hızı, 78, 79ş
hızlı lifler, 80-81
hızlı liflerdeki, 80-81
hiperplazi ve, 83
hipertrofi ve, 83
istemli, 678
iş yapılması sırasında, 78-79
iyileşmesi, 83
izometrik. 80, 80ş
izotonik, 80, 80ş
kalp debisi ve, 213-214
kalsiyum, 74, 76, 90-91, 91ş
kan akımı ve, 246, 247ş
kas iğcikleri ve, 675-679, 676ş-678ş

Kas'a (iskelet kası) (*Devamı*)
kas uzunluğu ve, 78, 78ş
kayan filament mekanizması, 74-75, 75ş
koaktivasyon, 82
kuvvet sumasyonu, 81, 81ş
kuvveti, 78, 78ş
maksimum gücü, 151
mekanikleri, 81-82, 81ş
miyozin filamenti, 75-78, 75ş-78ş
moleküler mekanizması, 74-78, 75ş-77ş
motor ünitesi, 81
oksidatif metabolizması, 79
somatik duysal geribildirim, 690
tansiyon ile, 77-78. 78ş
tetanik, 246
tetanizasyon, 81, 81ş
tropomiyozin, 76
troponin, 76
uyarılması, 690
yavaş liflerde, 81
yavaş liflerdeki, 81
yorgunluğu, 82
yük ve, 78. 79ş
kırmızı, 81
klonusu, 679
kontraktürü, 83
miyofibrilleri, 72-74, 73ş, 74ş, 75-77, 76ş, 77ş. 90ş
oksijen tüketimi, 247
poliyomiyelitte, 83
potasyum salınması, 366
pozisyonun bozulması, hava yollarında, 544
resiprok inhibisyonu, 681-682, 682ş
sarkolemma, 72, 90
sarkoplazma, 74, 74ş
sarkoplazmik retikulum, 74, 74ş, 89-91, 90ş
spazmı, 683, 691
testosteron etkileri, 1005
tiroid hormonu etkileri, 937
tonik hastalıkları, 691
tonüsü, 82
transvers tubülleri, 89-90, 90ş
uzunluğu, 78. 78ş, 83
yavaş, 81
yeniden biçimlenmesi (remodeling), 82-83
yorgunluğu, 82
Kaspazlar, 40
Kaşeksi, 874
Kaşınma refleksi, 683
Kaşınma, 587
Kaşınma, 587
Katalaz, 16
Katarakt, 621
Katekolaminler bkz:Epinefrin, Norepinefrin
Katılık, beyinsizleşme (deserebrasyon) nedeniyle, 692
Katod ışın osiloskobu, 70-71, 70ş
Kaudat çekirdek, 688, 708, 708ş
Kaudat döngü, 709, 709ş
Kavşak potansiyeli, 98
Kazanç, kontrol sistemi, 7-8
Kefalinler, 846-847, 847ş, ayrıca bkz: fosfolipitler
Kelime körlüğü, 718, 721
Kelime sağırlığı, 721
Kellik, 1005
Kemik iliği
aplazisi, 426, 437
B lenfosit işlenmesi, 441, 448
beyaz kan hücresi üretimi, 430-431, 430ş, 435, 437
kırmızı kan hücresi üretimi, 420-423, 420ş, 421ş
lenfositler, 440
makrofajlar, 434
Kemik sıvısı, 987
Kemik(ler), 980-983
baskı, 983
birikimi, 982-983, 982ş, 985
büyüme hormonu etkileri 923
C vitamini eksikliğinde, 878
D vitamini etkileri, 985
emilimi, 982-983, 982ş, 985
fosfatı, 981
gerim gücü, 981
içinden ses iletimi, 652
kalsifikasyonu, 981-982, 985
kalsiyumu, 371-372, 981, 989
kırığı, 983
kistik hastalığı, 990
kompakt, 981
organik matriksi, 981
osteoporoz, 992
östrojen etkileri, 1017
paratiroid hormon etkileri, 986-987
raşitizmde, 991
testosteron etkileri, 1005-1006
yapısı, 983ş
yeniden şekillenmesi, 982-983, 982ş
zayıflaması, uzay yolculuğunda 544
Kemiozmotik mekanizma, 23, 835, 835ş, 843
Kemoduyarlı alan, solunum merkezinin, 516-517, 516ş
Kemoreseptör tetikleme alanı, kusmada, 823ş, 824
Kemoreseptörler, 572, 573ş
aort, 211, 212, 518-519, 518ş
arteryel basınç ve, 211-212, 230, 230ş
dalgalanması, 214
iklime alışmada, 539
kalp yetmezliğinde, 258-259
karotid, 209, 209ş, 211-212, 518-519, 518ş
koku, 667-668, 667ş
PO2 uyarılması, 518-519, 518ş, 519ş
solunumda, 516, 518-520, 518ş, 519ş
tat, 665-666, 666ş
Kemotaksis, 24,430ş, 431, 435,445
Kenodeoksikolikasit, 804
Keratokonus, 621
Kerckring, kıvrımları (valvulae conniventes), 812-813, 812ş
Kernikterus, 454
Ketojenez, 857
Keton cisimcikleri, 844, 966
Ketoz, 844, 966
büyüme hormonu ve, 923
Kıkırdak, büyüme hormonunun etkileri, 923
Kıl son organı, 586
Kırık, 683, 983
Kırma gücü, 616-617, 616ş
Kırma indeksi, 613, 617, 617ş
Kırma, 613-615, 614ş, 615ş
kusurları, 619-621, 619ş, 620ş
Kırmızı çekirdek, 688-689, 689ş, 690, 705
Kırmızı kan hücreleri, 419-426
antijenleri, 451-453, 452ş, 452t, 453t
biçimi, 419, 421ş
boyutu, 419
çapı, 419
dalakta depolanması, 179-180, 180ş
farklılaşması, 420-422, 421ş
fetal, 1042
hacmi, 419
haraplanması, 180, 426
hematokrit, 293
hemoglobini, 49-420, 424-425, 424ş
işlevleri, 419
karbonik anhidrazı, 419
konsantrasyonu, 419
olgunlaşması, 423
ömrü, 426
testosteronun etkileri, 1006
transfüzyonu, 451-455, 452ş, 452t, 453t
yapımı, 420-423, 420ş, 421ş
akciğer hastalığı ve, 422
B12 vitamini, 423
doku oksijenlenmesi ve, 422
düzenlenmesi, 422-423, 422ş
eritropoietin, 422-423, 422ş
folik asit, 423
hipoksi ve, 422-423, 422ş, 427-428
siyanokobalamin, 423
yenidoğanda, 1047-1048, 1048ş
yüksekliğin etkisi, 422, 539
Kırmızı pulpa, 180, 180ş, 434
Kırmızı-yeşil renk körlüğü, 633
Kısırlık, kadında, 1024-1025
Kifoz, 927
Kilokalori, 885
Kimotripsin, 799-800, 810, 810ş
Kimotripsinojen, 799, 800
Kimus, 784
barsaktaki hareketi, 786-788,787ş
Nötralizasyonu, 801
Kimyasallar ayrıca bkz: İlaçlar, nörotransmiterler ve özgül maddeler
ağrının durdurulmasında, 599, 604
mutasyon ve, 41
Kinetik enerji, 46, 46ş, 51-52
Kininler, 202. Ayrıca Bradikinin'e de bakınız.
Kinosilyum, 693-694, 693ş
Klatrin, 19, 19ş, 88
Klimakterik
erkek, 1007-1008, 1008ş
kadın, 1011, 1022, 1022ş
Klirens
inülin, 344, 344t, 345ş, 347
kreatinin, 344-345, 344t
serbest suyun, 357
Klonus, 678ş, 679
Klorotiyazid, 403t, 404
Klorür
atımı, 328t
barsağa salgılanması, 815
barsaktan emilimi, 815, 817
geriemilimi, 328t, 332-333, 332ş, 338ş
hemorajik şokta, 283
Henle kıvrımından taşınması, 334-336, 335ş
hücredışı, 4, 7t, 46ş, 294ş, 294t
interstisyel, 294ş
kapiller difüzyonu, 183-184, 184ş
Nernst potansiyeli, 565
nöron baskılanmasında, 566, 566ş, 567
nörondaki derişimi, 564ş, 565
plazma, kronik böbrek yetmezliğinde, 410, 410ş
tükürükte, 794
Klorür kanalı, 562, 566, 566ş
Klorür kayması, 511
Klüver-Bucy sendromu, 737-738
Kodonlar, 30, 31-32, 32t
Koenzim A, 877
Kohlea çekirdekleri, 657,658, 658ş
Kohlea siniri, 652ş, 655
Kohlea, 652-657

Kohlea (*Devamı*)
anatomisi, 652-653, 652ş, 653ş, 693, 693ş
baziller zarı, 653, 653ş
bozukluğu, 660-661
Corti organı, 655-656, 655ş
rezonans, 653
ses iletisi, 594, 654-656, 654ş, 655ş
sıvı hareketleri, 652-653, 653ş, 654, 654ş
Kokain, egzersiz ve, 1066
Koku duyusu, 667-670
derecelendirilmesi, 668-669
duygusal doğası, 668
eşiği, 668
koku hücrelerinin uyarılması, 667-669
koku zarı, 667, 667ş
sentrifugal sinyalleri, 670
tipleri, 668
yolları, 667ş, 669-670
Koku körlüğü, 668. Ayrıca Olfaktör hücreler'e de bakınız; koku duyusu.
Kol
kaldıraç sistemi, 82, 82ş
venleri, 178
Kolekalsiferol (D3 vtamini), 983-984, 984ş
Kolera, 815, 823
Kolesistokinin, 907t
beslenmede, 870
bileşimi, 799
insülin salgısında, 969
mide boşalmasında, 786
pankreas enzimlerinin salgılanmasında, 800-801
safra kesesi boşalmasında, 776, 803-804
Kolesterol stearaz, 799
Kolesterol, 840, 847-848, 847ş. Ayrıca bkz: lipitler
adrenal steroid sentezinde, 945, 946ş, 955
ailevi hiperkolesterolemide, 850
beslenmede, 848
hepatik salgısı, 804-805
hücredışı, 46ş, 294ş
hücresel, 12, 13, 46ş
işlevleri, 848
plazma, 294ş, 848
insülin eksikliği ve, 966
safra tuzu oluşumunda, 804
safrataşı yapımında, 804-805,805ş
sindirimi, 812
taşınması, 841-842
tiroid hormonu etkileri, 848,936
yapımı, 847-848
Kolik asit, 804
Kolin asetiltransferaz, 563
Kolin esteraz, 563
Kollajen
akciğerin, 473
askorbik asit eksikliğinde, 877
interstisyumun, 184-185, 184ş
sindirimi, 810
Kollateral damarlar, 201
Kolloid ozmotik basınç
interstisyel, 185-186, 185ş, 188,189, 193-194
normal, 188
peritübüler kapilerlerin, 309, 309ş, 310t, 340, 340ş
Kolon
atonik, 822
bakterileri, 817
bikarbonat salgısı, 815,817
dışkı oluşumu, 817
distansiyonu, 822
emilim, 817
hastalıkları, 822-823
haustraları, 788-789, 788ş
itici hareketleri, 789
karıştırma hareketleri, 788-789, 788ş
kütle hareketi, 789
mukus salgısı, 806
sodyum emilimi, 817
su emilimi, 817
Koloni oluşturan birim -eritrosit, 420, 421ş
Kolonoileal refleks, 776

Koma
asidoza bağlı, 973-974, 973ş
hepatik, 862
Kompleman kompleksi, 443
Kompleman, 432, 445-446, 445ş
Kondisyonda azalma, uzay gezisi, 544
Kondroitin sülfat, 21
Koniler, 626-628, 627ş, 628ş, 632-633, 633ş, 635ş
dış bölümleri, 627, 628ş
diskleri, 627, 628ş
fotokimyası, 631, 631ş
iç bölümleri, 627, 628ş
sinaptik gövde, 627-628, 628ş
spektral duyarlılıkları, 632-633, 633ş
yokluğu, 633, 634ş
Kontakt lensler, 620-621
Kontrol sistemleri, 6-9, 8ş
ileri beslemeli, 9
kazancı, 7-8
negatif geribildirim, 7, 8ş
pozitif geribildirim, 8-9, 8ş
Konuşma, 721-722, 721ş
Broca alanı ve, 687, 687ş, 717, 717ş
disartrisi, 707
Wernicke alanı ve, 716, 718-719, 718ş, 721, 721ş
Konveksiyon, 891- 892, 891ş
Konverjans
ışık ışınlarının, 613-614, 614ş, 615, 615ş
sinir liflerinin, 580, 580ş
Korda tendina, 109, 109ş
Kordotomi, ağrıyı durdurmak için, 602
Korea, 709, 711-712
Kornea, 621
Koroid pleksus, 764-765,764ş
Koroid, 628
Koroner arter anjiyoplastisi, 256
Koroner arter hastalığı, 252- 255, 253ş
ağrı, 255-256
akut tıkanması, 252-253
aterosklerozu, 252, 256
kollateral damar oluşumu, 201, 252-253, 252ş
tedavisi, 256
Koroner arterler, 249, 240ş
embolisi, 252
epikardiyal, 250, 250ş
inervasyonu, 251
kan akımı, 249-256,250ş
kasiçi, 250, 250ş
kollateralleri, 201, 252-253, 252ş, 260
spazmı, 252
subendokardiyal, 250, 250ş
tıkanması, 252-254, 253ş
trombüsü, 252
vazodilatasyonu, 250-251, 251
Koroner hırsızlık sendromu, 255
Koroner kan akımı, 249-256
adenozin ve ,251-252
anatomisi, 249, 249ş
epikardiyal, 250, 250ş
Kontrolü, 250-251
normal, 249-250, 250ş
oksijen talebi, 250-251
otonom sinir sisteminin etkileri, 251
subendokardiyal, 250, 250ş
Koroner sinüs, 249
Korotkoff sesleri, 175
Korpus kallosum, 591, 719, 722
kesisi, 722
Korpus luteum, 1015
Kortikal toplayıcı kanallar. Bakınız Renal tübüller, kortikal toplayıcı.
Kortikofugal sinyaller, 597
Kortikopontoserebellar yol, 700, 700ş
Kortikorubral yol, 688-689, 689ş
Kortikorubrospinal sistem, 688-689, 689ş
Kortikospinal (piramidal) yol, 687-688, 688ş
lezyonları, 691
Kortikosteroidler, 944-960. Aynı zamanda bakınız Aldosteron;
Kortikosteron, 945, 947, 947t. 951
Kortikotropin
glikoneojenezde, 838
hamilelikte, 1034
yağ metabolizmasında, 838
Kortikotropin salgılatıcı hormon, 907t, 921, 921t, 955
Kortikotroplar, 919, 920t
Kortizol bağlayıcı globulin, 947
Kortizol etkileri, 953
hemorajik şokta, 283
Kortizol sentezi, 945-947, 946ş, 947t
Kortizol, 907t, 946ş, 947, 947t
ACTH etkileri, 955-957, 956ş
alerjik reaksiyonda, 954
amino asit taşınması ve, 952
eksikliği. 957-958
fazlalığı, 951;-959, 959ş
glikoneojenezde, 838
hipotalamik etkileri, 955
hücre proteini ve, 952
hücresel etkileri, 954-955
inflamasyona bağlı salgılanması, 952-954
insülin salgısı ve, 969
işlevleri, 950-957, 953ş, 956ş
karaciğer metabolizması, 947
karaciğer proteinleri ve, 952
karbonhidrat metabolizması ve, 838, 951-952
ön hipofiz etkileri. 955
plazma proteinleri ve, 947, 952
protein metabolizması ve, 952
salgısı, 955-957, 956ş
strese bağlı. 952-954
sentezi, 946ş, 947, 947t
sirkadiyan ritmi, 956, 956ş
şişmanlık ve, 952
yağ metabolizması ve, 946, 952
yapısı, 908ş
Kortizon, 947, 947t
Koşu, 695, 696,
Kök hücreler, 420-422, 421ş, 430, 440
Köpük hücreler, 849
Kör nokta, 644
Körlük
gece, 629, 875
glukom ve, 624-625
görsel korteksin çıkarılması ve, 644
prematüre bebekte, 1051
renk, 633, 634ş
Kramplar, 604, 683
Kranyal sinirler, 750, 750ş
Krause cisimciği, 573ş
Kreatin, 294t

Kreatinin
atımı, 307, 328t, 333, 338ş
kronik böbrek yetmezliğinde, 410, 410ş
plazma, 294ş, 344-345, 346ş
transport maksimum ve, 331
Kreatinin klirensi, 344-345, 344t
Krebs döngüsü, 23, 833-835, 834ş, 843
Kretinizm, 942
Krikoid kıkırdak, 481, 481ş
Kriptorşidizm, 1001
Krista ampullaris, 693ş, 694
Kriz, febril, 899, 899ş
Kromatidler, 38
Kromatin, 17, 18ş
Kromozomlar, 17, 36
cinsiyet, 997, 1028
eşlenmesi, 38
kardeş, 37ş, 39
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 501
Ksenogreft, 455
Kulak
hastalıkları, 660-661, 661ş
kemik sistemi, 651-652, 652ş
kohlea içinde, 654-655, 654ş
kohlea, Bakınız Kohlea.
ses iletisi. Aynı zamanda bakınız İşitme.
timpanik zardan kohleaya, 651-652, 652ş
Kulak zarı, 651-652, 652ş
Kullanım sabiti, oksijenin, 507, 508
Kumarin, 466
Kupffer hücreleri, 433, 433ş, 859
Kupula, 693ş, 694
Kusma merkezi, 823-824, 823ş
Kusma, 823-824, 823ş
alkaloz ve, 398
asidoz ve, 397-398
Küçülme, dokunun, 20
Kürar, son plak potansiyel etkileri. 88, 88ş
Kütle boşalması, 757, 758
Kütle etkisi, yasası, 837
Kütle refleksi, 684
Kütlelerin etkisi yasası, 837
Kwashiorkor, 866, 925, 925ş

L

L-Deprenil, 721
L-Dopa, 711
Labirent, 652, 692-693, 693ş
Lakrimal (gözyaşı) bezler, 753, 754t
Laktat, 294t
Laktaz, 806, 809, 809ş
Laktik asit, 294ş
formasyonu, 837
hemorajik şokta, 283-284
Laktotroplar, 919, 920t
Laktoz, 809. Ayrıca Karbohidratlar'a da bakınız.
Langerhans adacıkları, 961, 962ş
Larinks, 481, 481ş
yutmada, 782, 782ş
Lateral inhibisyon, 593, 593ş
Lateral olfaktör alan, 667ş, 669
Lateral Olfaktör alan, 669
Lateral ventrikül, 763, 764, 764ş
Lenf düğümleri, 190, 191ş
lenfositleri, 440, 442
makrofajları, 433, 433ş
yapısı, 433, 433ş
Lenf akımı, 192-193, 192ş, 193ş, 194
düğümünde, 433, 433ş
hepatik, 860
ödemin önlenmesinde, 305
yapımı, 191-192
Lenfatik kapiller damar bağlayıcı filamentleri, 191, 192ş
Lenfatik kapillerler, 190-191, 192ş, 193ş
pompası, 193
Lenfatik sistem, 185, 190-194, 191ş, 440
akciğerlerdeki, 483
beyindeki, 765, 765ş
blokajı, 302-304
interstisyel sıvı kontrolü ve, 188, 192, 192ş, 193-194
kapakçıkları, 192-193, 193ş
kontraksiyonu, 193
ödemin önlenmesinde, 305
pompalaması, 193
Lenfoblastlar, 443
Lenfokinler, 442, 447, 447ş, 905
Lenfosit(ler), 429-430, 430ş
aktivasyonu, 442
aktivasyonu, 442, 446, 440ş
antijen ile etkileşimi, 442-446, 443ş-445ş. Ayrıca Antikor'a (antikorlar) da bakınız.
antijen sunumu, 446, 446ş
B, 440-441, 441ş
baskılayıcı, 447, 448
bellek, 446
doku dağılımı, 440
düzenleyici, 448
hafıza, 443, 443ş
helper, 442, 446-447, 447ş
interlökin etkileri, 447
işlenme öncesi dönemi, 440-441, 441ş
işlenme öncesi dönemi, 440-441, 441ş
karaciğerdeki süreçler, 441
kemik iliğindeki süreçler, 441
klonu, 442, 448
konsantrasyonu, 430
kortizol etkileri, 954
lenfokin üretimi, 447, 447ş
sitotoksik, 447-448, 447ş, 448ş
T, 440-441. 441ş
timus bezinde ön işleme tabii tutulma, 441
tipleri, 446-448, 447ş
üretimi, 421ş, 430-431, 430ş, 440; 447, 447ş
üretimi, 430-431, 430ş, 440
yaşam süresi, 431
yüzey reseptör proteinleri, 442, 446, 446ş
Lenfositik lösemi, 437
Leptin obesite ve, 871, 873
reseptör, 871, 911-912, 912ş
Lesitinler, 846-847, 847. Ayrıca Fosfolipitler'e de bakınız,
yağ sindiriminde, 811
Leydig hücreli tümör, 1009
Lieberkühn kriptaları, 791, 792ş
salgıları, 805-806, 805ş
Lieberkühn, kriptleri, 805-806, 805ş
Limbik asosiyasyon alanı, 716ş, 717, 717ş
Limbik korteks, 738
Limbik sistem, 731-738, 732ş
amigdala, 737-738
ceza merkezleri, 725, 735-736
davranışta, 731-732, 733ş, 734-736, 735ş
fonksiyonel anatomisi, 731-732, 732ş
hafıza ve, 736
hipotalamus, 732-736, 733ş. Ayrıca Hipotalamus'a da bakınız.
korteksi, 738
lezyonları, 735, 738
olfaksiyonda (koklama), 669
ödül merkezleri, 725, 735, 735ş
sakinleştirici etki, 736
Lingual lipaz,811
Lipaz(lar), 811
barsak, 806
doku, 841, 842
enterik, 811
fagositozda, 432
lingual, 811
pankreatik, 799, 811-812, 812ş
Lipit çift tabaka, 12-13, 14ş, 45, 46ş, 848
difüzyon, 47
Lipit(ler), 12ş
çözünürlüğü, 47
metabolizması, 840-851
ATP yapımı, 842-844. 843ş
düzenlenmesi, 846
egzersiz sırasında, 846
hormonal regülasyonu, 846
karaciğerde, 842, 844, 861-862
karşılaştırmalı, karbonhidrat metabolizması, 846
lipoproteinler, 841-842
ölçümü, 867
solunum bölümü, 867
şilomikronlar, 840-841
yağ asitleri taşınması, 841
safra tuzu ile birleşimi, 804, 812, 816
endoplazmik retikulum aracılığı ile yapımı, 21, 21ş
karbonhidratlardan, 844-845, 845ş
proteinlerden, 845
taşınması, 840-842
Lipoprotein lipaz, 841, 965
Lipoprotein(a), 850
Lipoproteinler, 841-842, 850. Ayrıca Kolesterol'e; Lipit(ler)'e bakınız.
Lissauer, traktusu, 609
Lizin monohidroehlorid, alkalozda, 398
Lizin, 853ş
Lizis
antijen, 444, 445, 445ş
kırmızı kan hücresi, 453, 454, 455, 864
pıhtı, 464
Lizoferrin, 20
Lizozom, 20
tükürükteki, 794
Lizozomlar, 13ş, 16, 20, 20ş
Lobotomi, prefrontal, 720
Lokomosyon. Hareket'e bakınız.
Lokus seruleus, 730, 730ş
Lökopeni, 436-437
Lökore, menstruasyon sırasında, 1019
Lökositler. Beyaz kan hücresi(leri)'ne bakınız.
Lösemi, 437
Lösin, 853ş
Lumbar ponksiyon, 765-766
Lumirodopsin, 629, 629ş
Lupus eritematozus, 448
Luschka, forameni, 764, 764ş
Luteinizan hormon, 907t, 918, 919ş, 920t
erkek üremesinde, 999, 1007
kadın üremesinde, 1011, 1012-1013, 1013ş, 1020-1021, 1020
pozitif geribildirimin düzenlemesi, 909
testosteron inhibisyonu, 1007

M

Magendie, foramen, 764, 764ş
Magnezyum, 878-879, 878t, 879t
atımı, 373
barsaktan absorbsiyonu, 815
hücredışı, 46ş, 294ş, 294t, 373
hücreiçi, 4, 46ş, 294ş, 294t
intersitisyel, 294t
kan akımı ve, 202

Magnezyum (*Devamı*)
kemikte, 981
vazodilatasyonda, 202
Majör histokompatibilite kompleksi, 446, 446ş
Makine üfürümü, 275
Makrofajlar, 431
akciğerlerdeki, 433
alveolar, 433, 481
ameboid hareketi, 24, 431
antijen sunumu, 446, 446ş
bakterisidal maddeleri, 432
dalaktaki, 434, 434ş
deride, 433
doku, 431, 433, 433ş. 435
enzimleri, 432
fagositozu, 432, 435, 447
inflamasyondaki, 434-436, 436ş
karaciğerdeki, 433, 433ş, 859, 861
kemik iliğindeki, 434
lenf düğümlerindeki, 433, 433ş
lenfokin etkileri, 447
lenfosit aktivasyonundaki, 442
pinositozu, 19
plazma protein işlenmesi, 855
Makrositler, 423
Maksimum ekspirasyon akımı, solunumun yetmezliğinde, 525-526, 525ş, 520t
Makula densa, 310, 310ş
sodyum klorür konsantrasyonu, 324, 324ş, 374
Makula, 693, 693ş
Malabsorbsiyon, şuprudaki, 822
Malign nefroskleroz, 408
Malleus (çekiç), 651, 652
Malnutrisyon, Ayrıca Beslenme'ye: Gıda'ya; Açlık'a bakınız, büyüme ve, 925, 925ş
idrar konsantrasyonu, 353
metabolik hız ve, 887
Maloklüzyon, 994
Malonil-CoA, 845, 845ş
Maltaz, 806, 809, 809ş
Maltoz, 809, 809ş
Mamiller cisimcikler, 734
Mani, 745
Manik-depresif psikoz, 745
Marjinal ülser, 820
Mast hücreleri, 436
akciğerlerin, 480
aktivasyonu, 445-446
astımda, 480, 529
heparin üretimi, 436, 464
Mastektomi, sonrasında gelişen lenfatik blokaj, 302-303
Mavi zayıflığı, 633
Mayer dalgaları, 214, 214ş
Mayoz, 649
Mayoz, 997, 998ş
Medulla, 558 Ayrıca Beyin kökü'ne de bakınız, piramitleri, 687, 688ş
kusma merkezi, 824
retiküler çekirdekleri, 691ş, 692
solunum merkezi, 514-516, 515ş
vestibüler çekirdekleri, 691ş, 692, 701
Medüller toplama kanalı, 310, 310ş. Ayrıca Renal tübüller'e, Medüller retikulospinal yola da bakınız, 692, 692ş
Medyal olfaktor alan, 667ş, 669
Medyal ön beyin dalı, 731-732
Medyal, 669
Medyan eminens, hormonal salınım, 921, 921t
Megakaryositler, 429, 430ş, 431
Megakolon, 822
Megaloblastlar, 427
Megaözofagus, 819
Meissner cisimcikleri, 573ş, 586, 693
Meissner' ağı, 774-775, 774ş
Mekanoreseptörler, 572, 573ş, 573t
adaptasyonu, 575-576, 575ş
sinyal iletimi, 588-589, 588ş, 595-596, 596ş
Mekonyum, 1043
Melanin, 956
Addison hastalığında, 958
retinal, 628
Melanokortin, 874
Melanosit-uyarıcı hormon, 956-957, 957ş
Melanositler, 956
Melatonin, 1009-1010
Membran potansiyeli, 50, 50ş, 54. Ayrıca Aksiyon potansiyeli'ne bakınız.
düfüzyon ve, 57-58, 58ş
düz kas, 96
yavaş dalga ritmi, 97, 97ş, 772-773, 772ş
fizikleri, 57-58, 58ş
hesaplanması, 58-59, 59ş
istirahatte, 59-61, 60ş
kaydedilmesi, 70-71, 70ş
gastrointestinal düz kasın, 773
istirahatte, 59-61, 60ş
nöron somasının, 564-565, 564ş
potasyum difüzyonu, 60, 60ş
sinüs düğümü liflerinin, 117, 117ş
sodyum difüzyonu, 60ş, 61
sodyum-potasyum pompası, 60ş, 61
nöral, 57-58, 58ş, 65, Ayrıca Aksiyon potansiyeli'ne, nöral.
Membran proteinleri, 13-14, 14ş
kanalı, 46ş, 47-49, 47ş, 48ş
taşıyıcı, 46ş, 47, 49-50, 53-54, 53ş
Membran-stabilize edici faktörler, 70
Membran, Kapiller zar'a; Hücre zarı'na: Solunum zarı'na bakınız.
Meme sütü, 1041.1041t
Meme(ler)
anatomisi, 1039ş
gelişmesi, 1038-1039
oksitosin etkileri, 929
östrojen etkisi, 1017
progesteron etkileri, 1018
Menarş, 1021-1022, 1022ş
Menenjit, 607
Menopoz, 1011, 1022, 1022ş
Menoraji, 938
Menstruasyon, 1019
Menstrüel döngü, 1012-1015, 1013ş
anovulatuar, 1021, 1024-1025
doğum sonrası baskılanması, 1040
endometriyal değişiklikler, 1018-1019, 1018ş
folliküler fazı, 1013-1014, 1021
luteal fazı, 1014-1015
ovulasyon ve, 1014, 1015ş, 1021
regülasyonu, 1019-1021, 1020ş, 1022ş
Mercek. Ayrıca Göz(ler)'e de bakınız; Lensler.
akomodasyonu, 617-618, 617ş, 649
kataraktları, 621
kırma kusurları, 619-621, 619ş, 620ş
odaklama derinliği, 618-619, 618ş
otonom sinir sistemi kontrolü, 753, 754t
yaşlanması, 618
Merceklerin
astigmatizmde, 620, 620ş
dışbükey, 613-614, 614ş, 626, 616ş
görüntü oluşumu, 616, 616
hiperopide, 619, 619ş
içbükeyliği, 614, 614ş
kırma gücü, 616--617, 616ş
kontakt, 620-621
küresel, 614-615, 614
miyopida, 619, 619ş
odak uzunluğu, 615, 615ş
silindirsel, 614-615, 614ş, 615ş, 620
Merdiven olayı, 81-82
Merkel diskleri, 586, 586ş
Merkezi sinir sistemi 6 ayrıca bkz: beyin, omurga, omurilik
ağrı kesici sistemi, 602-603, 602ş
düzeyleri, 557-558
nöron grupları, 578-583, 579ş-583ş ayrıca bkz nöron grupları
nöronları, 555, 556ş
sinapsları, ayrıca bkz sinaps
Merkezi sinir sistemi iskemik yanıtı, 212-213, 213ş, 214, 214ş, 230, 230ş
hemorajik şokta, 281
kalp yetmezliğinde, 258-259
Merkezkaç hızlandırıcı kuvvetler, 541-542, 542ş
Mesane. Ayrıca bakınız Böbrekler; İdrar.
anatomisi, 309, 309ş, 311-312, 311ş
atonik, 313-314
dolması, 312-313, 313ş
duysal gerim reseptörleri, 313
idrar taşınması, 312-313, 313ş
idrar tutamama, 313-314
infeksiyonu, 409
istemli kontrolü, 313
işeme refleksi, 311, 313-314
nörojenik, 314
otonom kontrolü, 754t, 757
sinirleri, 311ş, 312, 313
sistometrografi, 312-313, 313ş
tabetik, 314
Metabolik hız, 884-885
bazal, 886-887, 887ş
ateşin etkileri, 887
büyüme hormonunun etkileri, 887
egzersizin etkileri, 887, 887t
malnütrisyon etkileri, 887
soğuğun etkileri, 938-939
testosteron etkileri, 1006
tiroid hormonu etkileri, 886, 936, 936ş
uykunun etkileri, 887
epinefrinin etkileri, 755
kan akımı ve, 196, 196ş
ölçülmesi, 885
östrojen ve, 1018
proteinin etkileri, 887
yemek yedikten sonraki, 887
yenidoğanda,1048-1049
Metabolik sendrom, 974
Metabolik teori, kan akımı düzenlenmesinde, 199
Metabolizma. Ayrıca Adenozin trifosfat'a (ATP); Enerji'ye bakınız.
bazal, 886-887, 887ş, 887t. Ayrıca Metabolik hız'a bakınız, bazal.
beyin, 767
enzimler, 884, 884ş
eşleşmiş reaksiyonlar, 829
gebelik sırasında, 1034-1035
hızı, 884-885, 884
karbonhidrat, 829-839. Ayrıca Karbohidratlar'a bakınız, metabolizması.

Metabolizma (*Devamı*)
lipit, 840-851. Ayrıca Lipit(ler)'e bakınız.
lösemide, 437
metabolizması, protein, 852-856. Ayrıca Protein(ler)'e bakınız, metabolizması.
Metafaz, 37ş, 39
Metakolin, 759
sinir-kas kavşağında etkileri, 88-89
Metan, 825
Metarodopsin, 629, 629ş
Metarteriyoller, 181, 182ş
döngüsel kasılması (vazomasyon), 182-183, 187, 197-198, 197ş
Metastatik kalsifikasyon, 990
Metilmerkaptan, 668
Metilprednizon, 947, 947t
Metiyonin, 853ş
Metoprolol, 759
Mezensefalon, 558. Ayrıca Beyin kökü'ne de bakınız.
Mıknatıs reaksiyonu, 682
Michaelis-Menten denklemi, 884
Miçeller, 804, 812, 816
Mide
açlık kasılmaları, 785
ağrısı, 604, 605ş
anatomisi, 784, 784ş
antrumu, 784, 784ş
atrofisi, 820
besinlerin karıştırılmasında, 784
boşalması, 785-786
daraltıcı dalgaları, 784
depolama işlevi, 784
enterogastrik baskılanması, 785-786
esas hücreleri, 795-796, 797
gastrin salgılanması, 776, 785, 797-798
gövdesi, 784, 784ş
hastalıkları, 819-821
hidroklorik asit salgılanması, 54, 796-797, 796ş, 810
pH'sı, 384, 384ş
yokluğu, 820
hormonal baskılanması, 786
içinde besin hacmi, 785
itici işlevi, 784
karbonhidrat sindiriminde, 809, 809ş
karıştırıcı dalgaları, 784
karıştırma işlevi, 784
karşılayıcı gevşemesi, 783
motor işlevleri, 784- 786
mukozası, 820
müköz boyun hücreleri, 795, 796ş, 797
oksintik bezleri, 795-797, 796ş
paryetal hücreleri, 54, 796-797, 796ş
protein sindirimi, 810
salgıları, 795- 799, 795ş, 796ş, 798ş
baskılanması, 798-799
evreleri, 798, 798ş
sindirim arasında, 799
Trigliserit sindiriminde, 811
tübüler bezleri, 791, 795ş
ülserleri, 820-821, 820ş
yağ sindiriminde, 811
yavaş dalgaları, 772-773, 772ş, 784
yüzey müköz hücreleri, 797
Mide bağlama cerrahisi, 874
Mide baypas cerrahisi, 874
Mide bezleri, 784
salgıları, 795-799, 795ş, 796ş, 798ş
evreleri, 798, 798ş
inhibisyonu, 798-799
sindirim arası dönemde, 799
Mide sıvısı. Aynı zamanda bakınız Hidroklorik asit
nötralizasyonu, 820-821
viseral ağrı ve, 604
Midriyazis, 649
Migren tipi baş ağrısı, 607
Mikrodolaşım, 181-182, 182ş. Ayrıca Arteriyol(ler)'e; Kapiller(ler)'e bakınız.
Mikrofilamentler, 13ş
Mikrogravite, 543-544
Mikropipet yöntemi Kapiller basıncı için, 186
interstisyel basınç için, 187
Mikrotübüller, 11, 13ş, 17, 17ş
Mikrovilluslar, intestinal, 813, 813ş
Miksödem, 942, 942ş
Milieu interieur, 4, 9
Miliozmol, 297
Mine, diş. 992, 992ş
Mineraller, metabolizması, 878-879, 818t
Mineralokortikoidler, 944. Ayrıca Aldosteron'a da bakınız.
işlevleri, 947-950, 948ş
sentezi, 945-947, 946ş, 947t
Minimal değişiklik nefropatisi, 317, 409
Minimal değişiklik nefrotik sendrom, 409
Mitokondri (mitokondriler). 12, 13ş, 16-17, 16ş
ATP yapımı, 17, 22-24, 22ş, 23ş, 835-836, 835ş
DNA'sı, 17
işlevi 22-24, 22ş, 23ş
kasın, 74
kemiozmotik mekanizması, 835, 835ş, 843
matriksi, 16ş, 17
oksidatif fosforilasyon, 835-836, 835ş
sitrik asit döngüsü, 833-835, 834ş
yağ asiti metabolizması, 842-843, 843ş
yapısı, 16ş, 17
Mitoz aygıtı, 37ş, 38-39
Mitoz iğcik, 17, 39
Mitoz, 17,37-39, 37ş
kolşisinin koruyuculuğu, 40
Mitral hücreler, olfaktör çıkıntının, 667ş, 669, 670
Mitral kapak, 109, 109ş
kalp sesleri, 271ş, 272
pulmoner kapiller basıncı, 489
pulmoner ödem, 488-489
stenozundaki sirkulatuar dinamikler, 273
Miyasteniya gravis, 89, 448, 819
Miyelin kılıf, 68, 68ş
dejenerasyonu, 876
Miyeloid lösemi, 437
Miyenterik (Auerbach) ağı, 774-775, 774ş, 777
Miyofibriller, 72-74, 73ş, 74ş, 75-77, 76ş, 77ş, 90ş
Miyoglobin, 81
Miyojenik teori, kan akımı regülasyonunun, 199
Miyokard infaktüsü, 253-255, 253ş. Ayrıca Kalp yetmezliği'ne de bakınız.
adenozin kaybı ile, 252
anteriyor duvarda, 143-144,143ş, 145, 145ş
iyileşmesi, 254-255, 255ş, 260
posteriyor duvar, 144-145, 144ş, 145ş
sırasında kalp debisi, 236ş, 237
sırasında şok, 262-263
sırasındaki elektrokardiyografi, 143-145, 143ş, 144ş
sırasındaki zedelenme akımı, 141-145, 142ş-145ş, 254
sonrasında elektrokardiyografi, 140, 140ş, 145, 145ş
sonrasında iletim yolakları, 254
sonrasında kalp debisi, 255, 259ş, 260-262, 201ş
sonrasında konjestif semptomlar, 254
sonrasında rüptür, 254
sonrasında ventrikül fibrilasyonu, 254
subendokardiyal, 253
Miyokard iskemi, 252-255, 253ş. Ayrıca Miyokard infarktüsü'ne de bakınız.
iyileşmesi, 254-255, 255ş
sırasındaki ağrı, 255-256
sırasındaki T dalgası, 145-146, 146
Miyopi, 619-620, 619ş
Miyozin fosfotaz, 95
Miyozin kinaz, 95, 915
Miyozin, 72-74, 73ş, 74ş
pinositozda, 19, 19ş
Modiolus, 653, 655ş
Monoamin oksidaz inhibitörleri, 745
Monosit koloni-uyarıcı faktör. 435, 436ş
Monosit-makrofaj hücre sistemi (retikuloendoteliyal sistem), 180, 432-434,433ş, 434ş
Monosit(ler), 421ş, 429-430, 430ş
diyapedez, 431
inflammasyonda, 435
konsantrasyonu, 430
yaşam süresi, 431
Motilin, 776
Motor afazi, 721
Motor apraksi, 687
Motor birim, 674
Motor korteks, 589-590, 685, 686ş, 712
başın rotasyonu merkezi, 687, 687ş
Betz hücreleri, 687-688
Broca merkezi, 687, 687ş, 717, 717ş, 719
çıkan sinyal iletimi, 687-688, 688ş
destekleyici motor merkez, 686, 686ş
el becerileri merkezi, 687, 687ş
gelen liflerin yolakları, 688
gelen sinyal iletimi, 688, 690
göz hareketleri merkezi, 687, 687ş
kaslarda ortaya çıkması, 685-686, 686ş
kortikorubral yoldan, 688--689, 689ş
kortikospinal (piramidal) yoldan, 687-688, 688ş
lezyonları, 691
ortadan kaldırılması, 691
özelleşmiş merkezler, 686-687, 687ş
premotor merkezi, 686, 686ş
primer, 685, 686ş
topografik görüldüğü yerler, 685-686, 686ş
vertikal kolonları, 689-690
vücutta ortaya çıkmaları, 685-686, 686ş
Motor nöronlar, 559-560, 559ş, 690, 690ş
alfa, 674, 674ş, 675
anteriyor, 674, 674ş
dendritler, 568-569, 568ş
dinamik, 690
gama, 674, 674ş, 675, 676, 678
inhibisyonu, 566-568, 567ş
istirahatteki membran potansiyeli, 564-565, 564ş
piramidal, 690
statik, 690
tetiklenme hızı, 569, 569ş
uyarılma, 564-566, 566ş
uyarılması, 690-691, 690ş
vertikal kolonları, 689-690
Motor son plak, 85, 86ş
Mukus
duodenal, 805
gastrik, 797,799

Mukus (*Devamı*)
gastrointestinal, 791,793
ince barsak, 805
kalın barsak, 806
özofageal, 795
pilorik, 797
solunum sisteminde, 480
Muramil peptit, 740-741
Muskularis mukoza, 787-788
Musküler distrofi, çiğneme, 819
Mutasyon, 38, 41
Müköz bezler, 791, 795. Ayrıca Mukus'a da bakınız.
Müköz boyun hücreleri, 795, 796ş, 797
Müsin, 793
Nabız basıncı, 173
anormal, 174, 174ş
yaşa bağlı değişiklikler, 173, 173ş

N

Nabız basıncı, 173, 173ş
anormal, 173ş, 174
aortik, 173, 173ş
periferik, 174-175, 174ş
Narkoz, azot, 545-546
Natriüretik, basınç, 216, 323, 341-342, 374-376, 375ş
aldosteron kaçağı ve, 948-949, 948ş
anjiyotensin II, 378, 378ş
hipertansiyondaki, 228-229
Nedbe, kalpte, 255, 255ş
Nefrit, 409
Nefrojenik diyabetes insipitus, 302, 357-358, 414
Nefronlar. Ayrıca Böbrek tübülleri'ne de bakınız.
anatomisi, 310, 310ş
esas hücreleri, 336-337, 336ş
interkale hücreleri, 336-337, 336ş
jukstamedüller, 310, 311ş
kortikal, 310, 311ş
kronik böbrek yetmezliğinde, 409-412, 410ş, 411ş, 411t
Nefroskleroz, 408, 408ş
Nefrotik sendrom, 303, 381, 409
Negatif geribildirim, 7, 8ş
Nekroz, 40
doku, 283, 283ş
hepatik, 283, 283ş
renal, 406
Neospinotalamik yol, 600, 600ş
Neostigmin, 89, 759
Nernst denklemi, 50, 58
Nernst potansiyeli, 50, 50ş, 58, 565
Net filtrasyon basıncı, 185-186, 185ş, 189
Net geriemilim basıncı, 189
Nicotinamid adenin dinükleotid fosfat, 837
Nikotin, 759
sinir-kas bileşkesindeki etkileri, 88-89
Nikotinamid adenin dinükleotid, 834
Nikotinik asit, 876
Nikotinik ilaçlar, 759-760
Nistagmus, 707
Nişasta, 809, ayrıca bkz: karbonhidratlar
Nitratlar. 256
Nitrik oksit, 564
kan akımı, 199-200, 322, 322t
Nitrogliserin, 256
Niyasin, 875t, 876
eksikliği, 198, 876
Norepinefrin, 563, 907t
bazal salgısı, 756
beyindeki, 730-731, 730ş
bronşiyal etkileri, 479
bronşiyol işlevindeki, 479
depresyondaki, 745
egzersizdeki, 247, 846
gastrointestinal işlevde, 775
için reseptörler, 96
iskelet kası kan akımında, 247
kalp işlevindeki, 122
kan akımı ve, 201, 247, 251, 322, 322t
koroner kan akımı ve, 251
renal kan akımında, 322, 322t
salgısı, 207-208, 750, 755, 756
sentezi, 751
sinirden serbestlenmesi, 96
tübüler sekresyonu, 334
vazokonstriksiyonda, 207
Nosiseptif refleks, 680-681, 680ş
Nosiseptifler, 572, 573t. Ayrıca Ağrı'ya da bakınız.
Nöbet, 583, 743-745, 743ş, 744ş
dalgıçlarda, 547
hipokampal, 736-737
Nöroendokrin sistem, 905. Ayrıca Adrenal medulla'ya da bakınız; Hipotalamus; Hipofiz bezi.
Nörohipofiz. Pitüiter bez'e bakınız, posteriyor.
Nörojenik dispne, 532
Nörojenik hipertansiyon, 228
Nörojenik şok, 285, 287
Nöromusküler bileşke. Ayrıca Sinaps(lar)'a da bakınız.
anatomisi, 85, 86ş
asetilkolin salgısı, 85-88, 86ş-88ş
asetilkolin salgısı, 96
düz kas, 95-96, 96ş
için güvenlik faktörü, 88
ilaç etkileri, 88-89
iskelet kası. 85-88
norepinefrin salgısı, 96
yorgunluğu, 88
Nöron havuzları, 579-580
baskılanması, 579
deşarj sonrası, 581-583, 581ş-582ş
diverjansı, 580, 580ş
konverjansı, 580, 580ş
organizasyonu, 579, 579Ş
resiprok inhibisyon, 580, 581ş
ritmik deşarjı, 582-583, 583ş
stimülatör alanı, 579, 579ş
sürekli deşarjı, 582, 582ş
uyarılması, 579, 579ş
Nöron(lar), 555, 556ş. Ayrıca Aksiyon potansiyeli'ne de bakınız, nöral; Sinaps(lar).
ateşlenme hızı, 569, 569ş
dinlenim zar potansiyeli, 564-565, 564ş
eksitatör durumu, 569, 569ş
eksitatör postsinaptik potansiyeli, 565-566, 566ş, 567, 567ş, 568
elektriksel potansiyeli, 564ş, 565
eşik değer altı, 579, 579ş
fuziform, 714, 715ş
giganto sellüler, 730ş, 731
granüler, 714, 715ş
güçlendirilmesi, 568, 579, 579ş
havuzları, 578-583, 579ş-583ş. Ayrıca Nöronal havuzlar'a da bakınız.
hiperpolarizasyonu, 566, 566ş
ısıya duyarlı, 894
inhibisyonu, 566, 566ş, 567
inhibitör durumu, 569
inhibitör postsinaptik potansiyeli, 566, 566ş, 567, 568
inhibitör, 580, 581ş
intraselüler sıvısı, 565
intrensik eksitabilitesi, 582
kırmızı çekirdeğin, 690
klorür iyon konsantrasyonu, 564ş, 565
klorür kanalları, 566, 566ş
konsantrasyon gradyantları, 564ş, 565
motor korteksin, 689-690
motor, 559-560, 559ş. Ayrıca Motor nöronlar'a da bakınız.
NPY-AGRP, 868-870, 809ş
parasempatetik, 750
piramidal, 714, 715t
postgangliyonik, 748-749, 749ş, 750, 759-760
postsinaptik, 557, 559
baskılanması, 562
ikincil haberci sistemi, 561-562, 561ş
iyon kanalları, 561, 561ş, 910-911
reseptör proteinleri, 560-562, 561ş
uyarılması, 562
potasyum iyon konsantrasyonu, 564ş, 565
potasyum kanalları, 566, 566ş
pregangliyonik, 748-749, 749ş, 750, 760
presinaptik inhibisyonu, 567
presinaptik, 559, 560
pro-opiyomelanokortin, 868-870, 869ş
ritmik sinyal çıkışı, 582-583, 583ş
sempatik, 748-749, 749ş
serotonerjik, 729, 730, 730ş
sodyum iyon konsantrasyonu, 564ş, 565
sodyum kanalları, 566, 566t
somatik duysal korteksin, 590-591, 591ş
sürekli deşarj, 581, 582
temporal sumasyon, 568
uyarıcı uyaranı, 579, 579ş
uyarılması, 565-566, 566ş
uzamsal sumasyon, 567-568, 567ş
vazomotor merkezin, 206
yansıyan devreler, 581-582, 581ş-583ş
Nöropeptit Y (NPY)-agouti-bağlantılı protein (AGRP)
nöron, 868-870, 869ş
Nöropeptit Y (NPY), 868-870, 869t
Nöropeptitler, 563t, 564
Nörotransmiterler, 559, 562-564, 562t, 563t, 905. Ayrıca özgül nörotransmiterlere de bakınız.
bazal gangliyon sisteminin, 710-711, 710ş
beslenme sırasında, 868-870, 869ş, 869t
enterik sinir sisteminin, 775
inhibitör, 561
küçük-moleküllü, 562-564, 562t
nörohormonal, 730-731, 730ş
nöropeptit, 563t, 564
obesitede, 873
reseptör bağlanması, 560-562, 561ş
retinada, 635
serbestlenmesi, 560
uyarıcı, 561
uyku ve, 740-741
vezikülleri, 560, 560ş
Nötralizasyon, antijeni, 444, 445
Nötrofil(ler), 421ş, 429-430, 430ş
ameboid hareketi, 431
bakterisid bileşenleri, 432
diyapedezisi, 430ş, 431
enzimleri, 432
fagositozu, 432
inflamasyondaki, 435-436, 436ş
konsantrasyonu, 430
marjinasyonu, 430ş, 435
Nötrofili, 435
Nükleer porlar, 18, 18ş
Nükleik asit, virüsün, 18
Nükleolusun, 12ş, 13ş,18, 18ş, 33
Nükleoplazma, 12ş
Nükleotidler. Deoksiribonükleik asit'e

(DNA); Ribonükleik asit'e (RNA) bakınız.
Nükleus akumbens, 711
Nükleus ambiguus, 515
Nükleus retroambiguus, 515
Nükleus, 12ş, 17, 18ş. Ayrıca Hücre(ler)'e de bakınız: Sitoplazma,
genler, 27-30, 28ş-30ş

O

O-A-B kan grupları, 451-453, 452ş, 452t
Obesite, 846, 872-874
diyabetes mellitus ve, 974, 975
hiperplastik, 872
hipertrofik, 872
kortizol ve, 952
leptin ve, 871
renal yetmezlikteki, 407-408
sempatik sinir sistemi, 887-888
tedavisi, 873-874
Oblik kaslar, gözlerin, 645, 645ş
Obstrüktif uyku apnesi, 523
Odak çizgisi, 614, 615
Odak noktası, 614-615, 614ş
Odak uzunluğu, 614ş, 615, 618-619, 618ş
Odak uzunluğu, 618-619, 618ş
Oddi sfinkteri, 803, 803ş
Oddi, sfinkteri, 803, 803ş
Odontoblastlar, 992
Odyogram, 661, 661ş
Odyometri, 660--661, 661ş
Oftalmoskopi, 622-623, 622ş
Ohm kanunu, 164, 234
Oksalat, renal tübül sekresyonu, 334
Oksaloasetik asit, 833-834, 834ş
Oksidatif fosforilasyon, 835-836, 835ş
Oksijen
adenozin difosfat ve, 508-509, 509ş
alınması, egzersiz sırasındaki, 503, 503ş
alveoler PO2, ve, 546-547, 546ş
alveoler, 494-495, 495ş, 500, 500ş
alveollerden pulmoner kapillerlere doğru, 502-503, 503ş
arteryel kandaki, 503, 503ş
arteryel, 518, 518ş
beyin gereksinimi için, 767
Bohr etkisi ve, 508, 508ş
bozuklukları, 530
çözünmüş durumdaki, 509
çözünmüş oksijen ve, 546, 546ş
çözünürlük katsayısı, 492
demir ile birleşmesi, 424-425, 424ş
difüzyon kapasitesi, 498, 499ş
difüzyon katsayısı, 493
difüzyon mesafesi ve, 509
doku PO_2 ve, 503-504, 504ş
doku, 503-504, 504ş, 506ş, 507
düşük, iklime alışma, 539-540
egzersiz sırasındaki, 506-507, 508, 509
egzersiz ve, 233, 233ş, 247, 506-507, 506ş, 520, 520ş, 1061-1062, 1061ş, 1062ş
egzersiz ve, 498, 1062
egzersiz ve, 507-508
ekstraselüler, 4, 6, 7t
ekstraselüler, 46ş
enerji denkliği, 885
gastrointestinal konsantrasyonu, 779
geri dönüşümlülüğü, 505-507, 507ş
Haldane etkisi ve, 511-512, 512ş
hemoglobin ile birleşmesi, 420, 424-425,505-510. Ayrıca Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi'ne de bakınız.
hemoglobin ve, 507
hemoglobin, 505-508, 506ş, 508ş. Ayrıca Hemoglobin'e; Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi'ne de bakınız.
interstisyel, 503-504, 504ş
intraselüler PO2, ve, 508-509, 509ş
intraselüler, 46ş, 504, 508-509, 509ş
iskelet kası, 247
kan akım hızının tüketimi, 504, 504ş
kan akımı ve, 196-198, 196ş, 197ş, 200
kan akımı ve, 196-198, 197ş
kan akımı ve, 509
kan, solunum yetmezliğindeki, 525
karbon dioksitin yer değiştirmesi ve, 511-512, 512ş
kardiyak, 250-251,253
kemoreseptör stimulasyonu, 518, 518ş
kemoreseptör yanıtı, 518-520, 518t, 519ş
konsantrasyonu, 485, 494-495, 495ş, 496ş
kullanılma katsayısı, 507, 508
kullanılması, 508-509, 509ş
lipitteki çözünürlüğü, 47
parsiyel basıncı, 492, 493t
parsiyel basıncı, 500, 500ş
periferik kapillerlerden doku hücrelerine doğru, 504
periferik kapillerlerden doku sıvısına doğru, 503-504, 504ş
plasentada, 1030-1031, 1031ş
pulmoner kan akımı ve, 485
rakım etkileri, 537-538, 538ş, 538t
rakım ve, 538, 538ş
renal, 320, 321ş
satürasyonu, 507, 507ş
serbest radikal oluşumu ve, 547
basınç ayarı olmayan uçakta, 538
doku PO2 ve, 546-547, 546ş
saf-oksijen solunması ve, 538, 538ş
serebral dokudaki, 761-762
serebral kan akımı ve, 761-762
solunum değişim oranı, 512
solunum ve, 518-520, 518ş, 519ş
taşınması, 183, 184, 502-510
uzay yolculuklarında, 543
venöz karışım ve, 503, 503ş
yetersiz, 530-531,531ş
yüksek rakımlar ve, 539
Oksijen borcu, 883, 1058-1059, 1059ş
Oksijen difüzyon kapasitesi, 498, 499ş
egzersiz ve, 498, 1062
yüksek rakımlarda ve, 539
Oksijen Fick ilkesi, kalp debisi için, 244, 244ş
Oksijen tedavisi, 530-531, 531ş
hiperbarik, 550-551
karbon monoksit zehirlenmesindeki, 510
prematür yenidoğanda, 1051
şoktaki, 287
Oksijen zehirlenmesi, 547
Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, 507, 507ş
egzersiz sırasındaki, 508, 508ş
kaymaları, 507-508, 508ş
yüksek rakımlardaki, 507, 540, 540ş
Oksintik bezler, 795-797, 796ş
Oksipital korteks, göz hareketlerinde, 645-646, 646ş
Oksitosin, 907t, 918, 919ş, 929
emzirmede, 1040-1041
sekresyonu, 733ş, 734
uterusa etkileri, 1036
yapısı, 928
Okuma, 716, 716ş, 719, 721ş, 722
Oleik asit, 840. Ayrıca Trigliseritler'e de bakınız.
Olfaktör çıkıntı, 667ş, 669-670
glomerulü, 669
Olfaktör hücreler, 667-669, Ayrıca Koku duyusu'na da bakınız.
adaptasyonu, 668
aksiyon potansiyeli, 668
eksitasyonu, 667-668
glomerül sonlanması, 667ş, 669
Olfaktör silyalar, 667, 667ş
Olfaktör sinir, 667-668, 669
Olfaktör traktüs, 667ş, 669-670
Olfaktör zar, 667, 667ş
Oligohidramniyoz, 1043
Oligomenore, 938
Oligüri. 405
Oliver çekirdek, 657, 658ş, 660, 688
Olivoserebellar lifler, 688
Olivoserobellar traktüs, 700, 700ş
Omurilik doğrulma refleksi, 682
Omurilik refleksleri, 690-691
adımlama, 682-683, 683ş
ağrı, 680-681, 680ş, 681ş
baskılanması, 684
çapraz ekstansör, 680ş, 681ş
doğrulma, 682
dörtnala, 683
duruş, 682
fleksör, 680-681, 680ş, 681ş
geriçekme, 680-681, 680ş, 681ş
gerim, 676-677, 677ş, 678-679, 679ş
Golgi tendon, 679-680, 679ş
kaşınma, 683
kütle, 683-684
otonom, 683-684
resiprok ilişkiler, 681-682, 682ş
spazm ve, 683
yerinde sayma, 682-683, 683ş
Omurilik sinirleri, 204, 748-749, 749ş
Omurilik, 558
alfa motor nöronları, 674
anterolateral yolu, 587, 595-597,596ş
aranöronları, 674-675, 674ş
cerrahi olarak kesilmesi, ağrıyı dindirmek için, 602
demiyelinizasyonu, 877
dorsal kolon medyal lemniskal sistemi, 587, 588-589, 588ş, 592-594, 592ş, 593ş
gama motor nöronları, 674
gri maddesi, 673-675, 674ş
kesisi, 673
adımlama hareketleri ve, 682-683, 683ş
Brown-Sequard sendromu, 606, 606ş
dörtnala refleks ve, 683
fleksör refleks ve, 680, 680ş
şok ve, 684
vücut sıcaklığı ve, 898
kortikorubral yol, 688-689, 689ş
lateral motor sistemi, 687-689, 688ş, 689ş, 692, 692ş
Lissauer traktusu, 609
medyal motor sistemi, 692, 692ş, 696-697, 696ş
motor nöronları, 690, 690ş
motor sistemi, 673-675 ,674ş, 712 ayrıca bkz:spinal refleksler
deneysel çalışmaları, 673, 682-683, 683ş
Golgi tendon organıyla etkileşimi, 679-680, 679ş
kas iğcikleriyle etkileşimi, 675-679, 676ş-678ş
nöronlar ve, 674-675, 674ş
neospinotalamik yolu, 600-601, 600ş

Omurilik (*Devamı*)
ön motor nöron, 674
paleospinotalamik yol, 600§, 601
propriyospinal lifleri, 675
Renshaw hücreleri, 675
zedelenmesi, ayrıca bkz omurilik, kesisi
dışkılama ve, 823
işeme ve, 314
Onkogenez, 41
Onkotik basınç. Kolloid ozmotik basınca bakınız.
Oosit maturasyonu-inhibe edici faktör, 1013
Oositler, 1011
Operon (operatör gen), 35-36, 35§
Opiyatlar, endojen, 602-603, 602§
Opsonizasyon, 19, 432, 445, 445§
Optik
fiziksel ilkeleri, 613-617, 614§-616§
oküler, 617-622, 617§-621§. Ayrıca Göz(ler)'e de bakınız; Görme.
Optik disk, 644
ödemi, 766
Optik kiyazma, 640, 641§
lezyonları, 645
Optik sinir, 636-638, 640, 641§
lezyonları, 645
Optokinetik hareketler, 646-647
Orak hücre anemisi, 421§, 424, 427
Oral kontrasepsiyon, 1024
Orbital frontal korteks, ablasyonu, 738
Oreksijenik maddeler, 868, 869t
Organ transplantasyonu, 455-456
için doku tiplendirmesi, 455-456
rejeksiyonun önlenmesi, 456
Organeller, 13§, 14-17, 15§, 16§
Organomegali, 1050
Organum vaskulozum, 929
Orgazm
erkek, 1002-1003
kadın, 1023-1024
Orlistat, 873
Ortalama arteryel basınç, 175-176, 176§
Ortalama dolaşımdaki dolum basıncı, 239-240, 239§
Ortalama elektriksel eksen, 137-140
dal bloğu etkisi, 139-140. 139§
elektrokardiyografiden, 137-138, 137§
sağ dal bloğu etkisi, 139-140,140§
sağ kalp kayması etkisi, 138
sağ ventrikül hipertrofisi ve, 138-139, 139§
sol dal bloğu etkisi, 139, 139§
sol kalp kayması etkisi, 138
sol ventrikül hipertrofisi ve, 138, 138§
Ortalama pulmoner dolma basıncı, sol taraflı kalp yetmezliğinde, 262
Ortalama QRS vektörü, 132, 132§
Ortalama sistemik dolum basıncı ve, 240
Osiküller, 651-652, 652§
ankilozu, 661
Oskültasyon
kalp seslerinin, 270-271, 270§
kan basıncının, 175, 175§
Osteitis fibroza sistika, 990
Osteoblastlar, 982, 982§
büyüme hormonu etkileri, 923
Osteoklastlar, 982, 982§
aktivasyonu, 987
paratiroid hormon etkileri, 987
Osteoliz, 986-987
Osteomalazi, 412, 991
Osteon, 982, 983§
Osteoporoz, 992,1017
Osteoprogenitor hücreler, 983
Osteositik zar sistemi, 987
Otakoidler, böbrek kan akımında, 322-323, 322t
Otogreft, 455
Otoimmün hastalık, 448
Otokrinler, 905
Otoliz, 20
Otonom sinir sistemi, 6, 556, 748-760. Ayrıca bakınız Parasempatik sinir sistemi; Sempatik sinir sistemi.
anatomisi, 74S-750. 749§, 750§
farmakolojisi, 759-760
göz akomodasyonu, 618, 64S-649, 648§
işlevleri, 750-757, 753t, 754t
kan akımının düzenlenmesinde, 204-20S, 205§-207§
kontrolü, 758-759, 758§
vazomotor merkez, 205§, 206, 206§
Otoregülasyon
aort koarktasyonunda, 227
kan akımı, 198-199, 198§, 219-220, 220§
Otoskleroz, 661, 661
Over (overler), 906§, 907t, 1011, 1012t. Ayrıca Üreme'ye de bakınız,
androjen salgısı, 1003
anormallikleri, 1023
aylık döngüsü, 1012-1015, 1013§. Ayrıca Over döngüsü'ne de bakınız.
folliküler fazı, 1013-1014, 1013§
luteal fazı, 1014-1015
Over döngüsü, 1012-1015, 1013§
anovulatuar, 1021, 1024-1025
doğum sonrası baskılanması, 1040
düzenlenmesi, 1019-1021, 1020§, 1022§
endometriyal değişiklikler, 1018-1019, 1018§
folliküler fazı, 1013-1014, 1021
luteal fazı, 1014-1015
ovulasyon ve, 1014, 1015§, 1021
Ovum, 1011, 1013, 1013§
fallop tüpünde taşınma, 1028-1029§ 1028§
fertilizasyonu, 1000-1001, 1027-1029, 1028§
Ozmol, 52, 297
Ozmolalite, 52, 297
interstisyel, 294t
intraselüler. 294t
Ozmolar klirens, 357
Ozmolarite, 52, 297-298
antidiüretik hormon sekresyonu ve, 348-349, 358-360, 358§, 360t
ekstraselüler sıvı. Ayrıca İdrar'a da bakınız, ozmolaritesi.
düzenlenmesi, 358-363
aldosteron, 362-363, 363§
anjiyotensin II, 362-363
antidiüretik hormon, 358-361, 359§, 360§, 360t, 362, 362§
susuzluktaki, 361-363, 361, 362§, 363
potasyum dağılımı ve, 366-367
hesaplanması, 297-298
hesaplanması, 358
interstisyel sıvı, 294t, 298
plazma, 294, 298
regülasyonu, 358-363, 358§
serebrospinal sıvı, 361
vücut sıvısı, 294t, 298
Ozmoreseptörler, 358-361, 358§, 359§, 929. Ayrıca Antidiüretik hormon'a (ADH) da bakınız.
susama ile entegrasyonu, 362-363, 362§
Ozmotik basınç, 51-52, 52§, 297-298. Ayrıca Kolloid ozmotik basınç'a da bakınız.
diüretik etkiler, 402-403, 403t
hesaplanması, 297-298
interstisyel, 294t, 298
intraselüler, 294t
renal, 309, 309§, 310t
Ozmotik diüretikler, 402-403, 403t
Ozmotik katsayı, 297-298
Ozmoz, 51-52, 51§, 296-299, 298§
hızı, 297
suyun, 332, 814

Ö

Ödem, 185, 190,302-305
böbrek hastalığında, 303, 381, 406
hipoproteinemik, prematüre bebekte, 1050
hücreiçi, 302
iz (gode) bırakması, 305
kalp yetmezliğinde, 259-260, 261,263-264, 263§, 303
nefrotik sendromda, 381
optik disk, 766
önleyici mekanizmalar, 304-305, 340§
pulmoner, 488-489
aort kapak lezyonları, 273
hipoksi, 530-531, 531§
kalp yetmezliğinde, 262, 264, 488-489
mitral kapak lezyonları, 273
tek yanlı sol kalp yetmezliği, 262
yüksek rakım, 540-541
serebral, 766-767
solunum ve, 521
yüksek rakım, 541
sıvı dinamikleri, 376-377. 377§
sirozda, 303-304, 381
tiamin eksikliğinde, 876
Ödül merkezi, 725, 735, 735§, 736
Öfke, 735-736, 737, 738, 758
Öğrenme. Ayrıca Bellek'e de bakınız; Düşünme.
alışma (habituasyon), 736
baskın hemisfer, 719
beceri, 725-726
egzersize-bağlı ventilasyon ve, 521, 521§
hipokampüs, 737
pekiştirme, 736
Öksürme refleksi, 480
Öldürücü hücreler, 447-448, 447§, 448§
Ölü boşluk
alveoler ventilasyon ve, 477-478, 478§, 500-501
anatomik, 478
fizyolojik, 478, 500-501
havası, 478, 495-496, 496§
ölçümü, 477-478, 478§
Ölüm katılığı (rigor mortis), 83
Ön komisür, 722
Ön yük 111
Örs. 651, 652§
Örtülü çukurlar (cepler), 19, 19§, 88
Örtünme, vücut sıcaklığı ve, 892
Östradiyol Aynı zamanda bakınız Östrojen.
kadın üreme sisteminde, 1016-1018, 1016§
yapısı, 908§
Östrojen, 907t
deri etkileri, 1018
eksikliği, 1017
elektrolit etkileri, 1018
erkeklerde, 1004
fallop tübü etkileri, 1017
insülin salgısı ve, 969
kadın üremesinde. 1011, 1011§, 1016-1018, 1016§
kadınlarda sentezi, 1016
kanda taşınması, 1016

Östrojen (*Devamı*)
karaciğer metabolizması, 1016-1017
kemikteki etkileri, 1017
memede etkileri, 1017
metabolizma hızı ve 1018
plasenta salgısı, 1032-1033
protein birikimi ve, 857, 1017-1018
spermatojenezde, 999
uterusta etkileri, 1017
vajinada etkileri, 1017
Öz antijen, 441
Özofagus
akalazya,819
bozuklukları, 819
çizgili kası,783
düz kası, 783
genişlemesi, 819
kuruluğu, 361, 361t
mukus salgısı, 795
peristaltik hareket, 783
yutmada, 782ş, 783-784
Özofagus reflüsü, 783, 784

P

P dalgası, 107, 107ş, 123, 124ş
vektöryel analizleri, 136, 136ş
P maddesi, ağrı algısında, 601
P-Q aralığı, 125
P-R aralığı, 125
atriyoventriküler blokta, 149, 149ş
Pacemaker dalgaları, 97, 97ş, 772-773
Pacemaker. Ayrıca Sinüs (sinoatriyal) düğümüne de bakınız.
ektopik, 120-121
yapay, 150, 156
Pacinian cisimcikleri, 573ş, 587
adaptasyonu, 575, 575ş
akomodasyonu, 576
reseptör potansiyeli, 574-575, 574ş, 575ş
vibrasyon (titreşim) sinyalleri, 693-694
Paget hastalığı, 989
PAH. Para-aminohippürik asit'e (PAH) bakınız.
Paleokorteks, 669
Paleospinotalamik yol 600-601, 600ş
Palmitik asit, 840, 5; Bkz Trigliserit.
Pamuk fitil yöntemi, interstisyel sıvı basıncı için, 187
Panhipopituitarizm, 926
Pankreas, 791, 792ş, 906ş, 907t
alfa hücreleri, 832
bikarbonat salgısı, 800, 800ş, 801
enzimler, 799-800, 801, 809, 809ş
glukagon salgısı, 832, 961, 970-971
hücreleri, 961, 962ş
insülin salgısı, 961-970. Bkz Insülin.
evereler, 801, 802ş
gastrik evre, 801
intestinal evre, 801
protein sindirimi, 810, 810ş
salgısı, 799-802, 800ş, 802ş
sefalik evre, 801
uyarı , 800-801
somatostatin salgısı, 971
Pankreatik amilaz, 799, 809, 809ş
Pankreatik lipaz, 799, 811-812, 812ş
Pankreatik polipeptit, 961
Pankreatit, 800, 821-822
Pantotenik asit, 875t, 877
Papilla kası, 109, 109ş
Papilla, Vater, taş. 821-822
Para-aminohipürik asit (PAH) klirensi. 345-346, 346ş
taşınması, 331
tübüler salgısı, 334
Parakrin, 905
Paralizi ajitans, 711
Paralizi, dalgıç, 548-549, 548ş
yutma 819
Parasempatektomi, 756-757
Parasempatik sinir sistemi,
anatomi 750, 750ş
asetilolin, 750-751
aşırı duyarlılık, 756-757, 756ş
bronşiyal işlev, 479
denervasyon, 750-757, 756ş
gastrointestinal işlev, 753-754, 775, 792
gastrointestinal kan akımı, 779
göz, 648, 648ş
işlev, 750-757, 754t
kalın barsak müküs salgısı, 806
kardiyak işlev, 113, 113ş, 121, 205-206, 205ş, 234-235, 754, 754t, 755
koroner kan akımı, 251
lokal yanıt, 757-578
oküler akomodasyon, 618, 648-649. 648ş, 753, 754t
postgangliyonik nöron, 750
pregangliyonik nöron, 750
solunum işlevi, 479-480
tonus, 756-757, 756ş
tükürük salgısı, 794-795
Parasempatomimetik ilaçlar , 759
Paraşütle atlama, 543
Paratioid hormon, 907t, 985-988
cAMP etkisi, 987-988
eksiklik, 990
fazlalık, 990-991
fosfat homeostazı, 373
gebelik, 1034
hastalık 990--992
hücredışı fosfat, 986-988, 986ş
hücredışı kalsiyum, 986-988, 986ş
kalsiyum homeostazı, 342t, 343, 371-372, 815, 989-990
kalsiyum, 988, 988ş
kemik 986-987
sentez, 986
tiroid hormonu, 937
Paratiroid bezler, 906ş, 907ş, 985-980, 986ş
Paratiroid zehirlenmesi, 990
Paraventriküler çekirdek, antidiüretik hormon sentezi, 359, 359ş
Parazit infeksiyonu, eozinofil, 436
Parkinson hastalığı, 711
Paroksismal taşikardi, 151-152
atriyal, 152. 152ş
ventriküler, 152. 152ş
Parotid bezler, 793-795, 795ş
Pars intermedya, 918, 956-957
Parsiyel basınç, 491-492. Bkz. Karbon dioksit,
Paryetal ağrı, 604-605, 605ş
Paryetal korteks, 710, 710ş
Paryetal lob, anguler girus, 718
somatik duysal alanları, 589, 590, 590ş
Paryetal, 54, 796-797, 796ş
hidroklorik asit salgısı, 54, 796-797, 796ş, 810, 820
intrinsek faktör salgısı, 797, 820
yapı, 796, 796ş
Paryeto-oksipito-temporal alan, 716, 716ş
Patent duktus arteriyozus, 274-275, 274ş, 1046-1047
kalp sesi, 271ş
nabız basıncı, 173, 173ş, 174
PCO2 Bkz Karbon dioksit
Pekiştirme, bellekte, 726, 737
Pellagra, 876
Pelvik sinirler, 311ş, 312, 313, 775
Penis, 754ş, 1002, 1002ş.
Pentagastrin, 799
Pentolinyum, 760
Pentoz fosfat yolu, 837-838, 838ş
Pepsin, 797, 810, 810ş
Pepsinojen, 797, 798
Peptidaz, 806, 810-811, 810ş
Peptik hücreler, 795-796, 797
Peptik ülser, 820-821, 820ş
Peptit bağları, 34-35, 808, 810, 810, 852, 881
Peptit YY, 870
Peptit zinciri, 852.
Perforinler, 447
Periferik direnç birimi (PDB), 167. Bkz Vasküler direnç.
Periferik nöropati diyabetes mellitus , 973
Periferik venöz basınç, 176-177, 177ş
Perikard ağrısı, 604
Perikardiyal efüzyon, 140
Perikardiyal sıvı, 292
Perilenf, 656
Perimetri, 644-645, 644ş
Periodontal zar, 992-993
Perisinüzoidal aralık, 859
Peristaltik, 788
Peristaltizm, kolon. 789
gastrik, 784, 785-786
gastrointestinal, 776-777, 777ş
intestinal, 787-788
kusma, 824
özofagus, 783
Periton sıvısı, 292
Peritoneointestinal refleks. 790
Peritoneum, ağrı, 604-605, 605ş
Peritonit, kas spazmı 683
Peritübüler kapiller, 309-310, 309ş
filtrasyon oranı, 340, 341t
hidrostatik basınç , 309, 309ş, 310t, 340, 340ş
kolloid ozmotik basınç, 309, 309ş, 310, 340, 340ş
Perivasküler aralık, 765, 765ş
Periyodik solunum, 522, 522ş
Pernisiyöz anemi, 423, 427, 797, 820, 877
Peroksizom,16, 432
Petit mal epilepsi, 743ş, 744, 744ş
pH, 384.
alveoler ventilasyon, 388-389, 388ş, 389ş, 517, 517ş, 519-520, 519ş
ekstraselüler, 46ş
anormallik, 396-397, 396ş. Bkz Asidoz, alkaloz
Henderson-Hasselbach denklemi, 386
hücreiçi, 46ş, 384, 384t, 387-388
kan akımı 202-203
karbon dioksit taşınması ve, 512
kimusun, 786
normal, 7t, 384, 384t
oksijen-hemoglobin eğrisi, 507-508, 508ş
ölçüm, 398-400, 399ş, 400ş
serebral kan akımı, 761, 762ş
solunum yetmezliği, 524
solunum, 516-517, 516ş, 517ş
üriner, 384, 384ş, 392
Pıhtılaşma faktörleri, 8, 459ş, 461-463, 461ş, 462ş
eksikliği, 464-465
K vitaminiyle ilişkili, 460, 464-465, 878
karaciğerde yapımı, 862
Pıhtılaşma zamanı, 467
Pıhtılaşma, 459-467
anormal, 465-466
damar içi, 465-466
ekstrensek yol 461-462, 461ş,463

Pıhtılaşma (*Devamı*)
endotel hücre yüzey faktörleri, 463
fibrin oluşumu, 460
intrensek yolu, 461§, 462-463
kalsiyum iyonları, 463, 467
kısır döngü, 460-461
önlenmesi, 464-464
pozitif geribildirim, 8, 460-461
protrombin aktivatörü, 461-463, 461§, 462§
testleri, 467-468, 467§
trombin oluşumu, 459-460, 459§
Piloereksiyon, 97-98, 895
Pilokarpin, 759
Pilor bezi, 797-798
Pilor pompası, 785
Pilor sfinkteri, 774,785
Pilor, mide boşalmasında, 785
Pineal bez, 906§, 1009-1010
Pinna, 660
Pinositoz, 19, 19§, 330, 813
Piramidal (kortikospinal) yol, 687-688, 688§
lezyonları, 691
Piridoksin, 875t, 877
Piridostigmin, 759
Pirimidinler, 27, 28§, 29, 29§, 37
Pirofosfat, 981
Pirojenler, 898, 899
Pirüvik asit, 22, 22§
asetil koenzim A'dan dönüşümünde, 23, 833, 833§
laktik asit dönüşümü, 837
yapımı, 22-23, 833, 833§
Pityalin, 793, 809, 809§
Piyelonefrit, 409
Plak, 848, 849§
Plasenta, 1029-1031, 1029§
anatomi, 1029-1030, 1030§
geçirgenlik, 1030
hormon, 907§
insan koriyoniksomatomammotropin, 1033
kanlanma, 1035
oksijen, 1030-1031, 1031§
östrojen, 1032-1033
progesteron, 1033
zarı, 1030
Plazma hücreleri, 429, 443
Plazma kolloid ozmatik basıncı, 185, 185§, 188
Plazma proteinleri, 169-170
azalma, 303-304
blast, 443, 182§
doku proteini, 855, 855§
işlev, 855-857, 855§, 856§
kan akışmazlığı ve, 169-170
karbon dioksit reaksiyonu, 511
kolloid, 185-186, 185§, 188-189
kortizol , 952
makrofaj, 855
nefrotik, 381
oluşum, 855, 862
siroz, 381
Plazma, 293
aglütinin, 452
amino asit, 854-855
antidiüretik hormon, 358-360, 358§, 360t
anyon açığı 400, 400t
bileşim 293-295, 294§, 294t
kalsiyum, 371-372, 372§
kolesterol, 848
kreatinin, 344-345, 346§
lipoprotein, 841
ozmolar, 357
ozmolarite, 294§, 298
ozmotik basınç, 294t, 298
ölçüm, 296, 296t
plazma sodyumu, 358
renal, 345-346, 346§
serum, 460
şilomikron, 841
şok, 284-285
transfüzyon, 286
yağ asitleri, 841
Plazmin, 464
Plazminojen, 464
Plevral ağrı, 604
Plevral basınç, 489-490
kalp debisi, 237-238, 238§
solunumda, 472, 472§
Plevral boşluk, 489
Plevral sıvı, 472, 489-490, 490§
efüzyon, 140-141§ 490
Pluripotensiyel hematopoietik stem, 420, 421§, 430, 440
Pnömoni, 527-528, 528§
Podosit, 316, 316§
Poiseuille kanunu, 168, 168§
Polarografi, 525
Polifaji, 974
Polikistik over, 974
Polimenore, 938
Polinörit, 876
Poliribozom, 33
Polisitemi vera, 428, 531
Polisitemi, 169, 169§
fizyolojik, 427-428
hematokrit, 169§, 293
sekonder, 427-428
Polyomiyelit, 819
Pons retikulospinal yol, 692, 692§
Pons, 558
retikuler çekirdek, 691§, 692
Portal hipertansiyon, 860
Portal ven, 860
Postural refleks, 682
Potansiyel aralıklar, 305-306
hidrostatik basınç, 306
protein, 306
sıvı, 305-306
Potasyum kanalı, 47-48, 47§
aktivasyon 62-63, 62§
kalp kası, 67-68, 67§, 117
nöron, 566, 566§
postsinaptik nöron, 561, 561§, 562
voltaj klemp testi, 63, 63§
Potasyum sitrat, 467
Potasyum-sodyum sızma kanalı, 60, 60§
Potasyum-tutucu diüretik, 337, 403t, 404
Potasyum, aktif taşınma, 53-54, 53§, 59-60, 60§
aldosteron ve, 342, 342t, 366, 369-370, 369§, 370§, 948
alımı, 367
asidoz ve, 371
asidoz, 366, 371
asit oluşumunda, 796-797, 796§
atımı, 328t, 365-367, 366§, 366t, 367§
azlığı, 368
difüzyon potansiyelinde, 57, 58§
distal tübülde akım, 370-371, 371§
egzersizde kaybı, 1065
esas hücreler, 336-337, 336§, 337§, 367-368, 368§
Henle kulpundan taşınması, 334-336, 335§
hücredışı potasyum, 368, 369-370, 369§, 370§
hücredışı, 46§, 294§, 294t, 365-371
aldosteron, 370, 370§, 369§, 370§, 950
dağılımı, 366-367, 366§, 366t
miyokard infarktüsü, 254
normal değeri, 7t, 365, 370, 370§
ozmolarite, 366-367
renal potasyum salgısı, 368, 369-370, 369§, 370§
hücreiçi, 4, 46§, 294§, 294t, 365, 366-367, 366§, 366t
idrar, 367
interstisyel, 294t
intestinal emilim, 815
istirahat zar potansiyelinde, 60, 60§
kalp kası işlevinde 105, 113-114
kalp yetmezliği ve, 263-264
kanal, 60, 60§
kemik, 981
nöronal, 564§, 565
reabsorbsiyon 328t, 338§, 367, 367§
potasyum azlığında, 368
renal filtrasyonu 328t. 367, 367§
sekresyonu 338. 367-371, 367§
sodyum, 370-371, 371§
şok, 283
tükürük, 794
vazodilatasyon, 202
zar potansiyeli, 57, 58§, 59-60, 60§
Pozisyon duyusu, 585, 594-595, 595§
baroreseptör, 210
geçiş, 595, 595§
kas, 595, 678.
Pozitif geribildirim, 8-9, 8§
Prealbümin, 934
Prednizolon, 947t
Prednizon, 947
Preeklampsi, 227-228, 1035-1036
Prefrontal alan, 716-717, 716§, 719-720
hasarı, 720
Prefrontal korteks. 870
Prefrontal lob, 746
Prefrontal lobotomi, 720
Prekallikrein (Fletcher faktörü), 459t
Prekapiller sfinkter, 181, 182§, 197, 197§
aralıklı kasılma,182-183, 187, 197-198, 197§
Prelenfatik, 190
Prematüre, 1050-1051
Premotor alan, 686, 686§
Preprohormon, 906
Presbiyopi, 618
Presinaptik terminal, 559-560, 559§, 560§
Presinaptik zar, 560
Presipitasyon, 444
Primordiyal follikül, 1013, 1013§
Proelastas, 810,
Proeritroblast, 421§, 423
Profaz, 37§, 39
Progesteron, 907t
fallop tüpüne etkisi 1018
insülin salgısı, 969
kanda taşınma, 1016
memeye etkisi, 1018
parçalanması, 1017
plasental salgısı, 1033
sentezi 1016
uterusta, 1018
üreme, 1011, 1013§, 1016, 101§, 1018, 1019
Prohormon, 906
Proinsülin, 962
Prokain, 70
Prokarboksipolipeptidaz, 799
Prokaspaz.40
Prokoagülan, 459
Prolaktin baskılayıcı (inhibe edici), 907t, 921, 921§, 1040

Prolaktin, 907t, 918, 919ş, 920t
emzirme, 1039-1040, 1040ş
gebelik, 1034
Prolil hidroksilaz, 877
Prometafaz, 37ş, 39
Promoter (başlatıcı), 31, 35, 35ş
Proopiyomelanokortin nöronları, 868-870, 869ş
Proopiyomelanokortin, 956-957, 957ş
Propranolol, 759
Propriyoseptif reseptörler, 594-595, 696
Propriyospinal lifler, 675
Propriyotiyourasil, 939
Prorenin, 223
Prosekretin, 801
Prostaglandinler
erkekte üremede, 999
renal kan akımında, 322-323, 322t
Prostat bezi, 996, 997ş
işlevleri, 999
tümörleri, 1008
Prostat sıvısı, 1000
Protanop, 633, 634ş
Protein
açlığın etkileri, 857
aktivatör, 35ş, 36
amino asitleri, 852-854, 853ş
barsaktan emilimi, 816
depolanması, 854-855
diyette, 866, 866t, 867
enerji içeriği, 865-866, 866t
idrarda derişimi, 353
pankreasta sindirimi, 810,810ş
renal kan akımı ve, 325
sindirimi, 808-811, 810ş
doku, 855, 855ş, 857
eksikliği, 925, 925ş
endoplazmik retikulumda yapımı, 20, 21ş
farklılaşması, 420
geriemilimi, 330
hidrolizi, 808-811, 810ş
hücredışı, 46ş, 294ş, 294t
hücreiçi, 11-12, 46ş, 294ş, 294t, 387-388
kortizolün etkisi, 952
için günlük gereksinim, 857, 866
idrarda
integral, 13, 14, 14ş
interstisyel ödemden korunmada, 188-189, 193-194, 294t
işlevsel, 11-12
kanal 45, 46ş, 47-49, 48ş
karbonhidratlardan yapımı, 838
kısmi, 857, 866
kromozomal, 38
lenf, 192
metabolizması, 852-856
Cushing sendromunda, 958-959
deaminasyonu, 856
hormonal düzenlenmesi, 857
ısı üretimi ve, 885
insülin ve, 857, 966-967
karaciğerde, 862, 952
kortizolün etkisi, 857, 952
oksidasyonda, 856-857
ölçümü, 866
tiroid hormonu ve, 857, 934, 935ş
özgül dinamik etkisi, 887
periferik, 13, 14ş
plazma,bkz:plazma proteinleri
potansiyel boşluk, 306
represör (baskılayıcı), 35-36, 35ş
sentezi, 20, 33-35, 34ş, 854-855
aldosteron ve, 949-950
büyüme hormonu ve, 857, 922
insülin ve, 857, 966-967
kimyasal basamaklar, 33-34, 34ş
östrojen ve, 857, 1017-1018
steroid hormonlar ve, 915
testosteron ve, 857, 934, 935ş
tiroid hormonları ve, 857, 934, 935ş
tam olmayan, 857
tam, 857
taşınma, 45, 816
taşıyıcı, 13, 45,46ş, 47, 49-50, 53-54, 53ş, 831
trigliserit oluşumu, 845
yapısal, 11
zar, 13-14, 14ş
zorunlu yıkımı, 857
Protein C, 463
Protein kanalları, 47-49, 47ş
açılıp kapanması, 48-49, 48ş
ligand kapılı, 48
seçici geçirgenliği, 47-48, 47ş
voltaj kapılı, 48-49, 48ş
yama-kıskaç (patch clamp) kaydı, 48ş, 49
Protein kinaz C, 914, 914ş
Proteinüri, 317, 409
Proteoglikan iplikler, interstisyumun, 184, 185, 184ş, 305
Proteoglikan, 14
Proteolitik enzimler, 432, 1000
Protoplazma, 11-12
Protrombin zamanı, 467-468,467ş
Protrombin, 459-460, 459ş, 459t
Protrombin, 459, 459ş, 461-464, 461ş, 462ş
Psikojenik ishal, 823
Psikomotor epilepsi, 744ş, 745
Psikoz, 745-746
Psişik körlük, 870
Pteroglutamik asit bkz:folik asit
Pudendal sinir, 311ş, 312, 313, 789
Pulmoner arter basıncı, 109, 162-163, 163ş, 484, 484ş
Pulmoner arter, 483
düşük basınç reseptörleri, 212
gerilmesi, 171
patent duktus arteriyozusta, 275
Pulmoner dolaşım, 483-490
alveoler oksijen ve, 485
basınçlar, 162-163, 163ş, 484, 484ş
bölgeleri, 485-486, 486ş
dağılımı, 162ş, 485-487, 485ş-487ş
damar direnci, 167
egzersizin etkileri, 485ş, 486-487,487ş
fizyolojik anatomisi, 483
gaz değişimi bkz: Gaz değişimi
hidrostatik basıç farkları, 485-487, 485ş, 486ş, 488, 488ş
kalp debisi ve, 486-487, 487ş
kayma, 485
oksijen emilimi ve, 244, 244ş
sol atriyum basıncı ve, 487
sol kalp yetmezliğinde, 487
yüksekliğin etkisi 539-540
Pulmoner kama (wedge) basıncı, 484
Pulmoner kapak, 109
konjenital darlığı, 138-139 139ş
Pulmoner kapillerler
basınçlar, 162-163, 163ş, 484, 484ş, 487, 488, 488ş
boyutlar, 496, 497ş
çapı, 497
dinamikleri, 487-489, 488ş, 489ş
kan akımı, 485-486, 487
oksijen difüzyonu, 502-503, 503ş
sıvı değişimi 487-488, 488ş
Pulmoner ventilasyon, 471-481, ayrıca bkz: Alveoler ventilasyon
akciğer gerilebilirliği, 473-474,473ş
alveoler basınçlar, 472-473, 472ş
göğüs kafesi ve, 474-475
mekaniği, 471-475, 472ş
plevral basınçlar, 472, 472ş
spirometrik değerlendirmesi, 475-477, 475ş, 476ş, 477t
transpulmoner basınçlar, 472ş, 473
yüzey gerilim, 474
Pulpa boşluğu, 992ş, 993
Pupilla
Argyll Robertson, 650
çapı, 618-619, 618ş, 632, 649-650
Horner sendromunda, 650
ışık refleksi, 649
ışık-karanlık adaptasyonunda, 632
otonom siniri sisteminin kontrolü, 649-650, 753, 754t
Pupilla ödemi, 766
Purkinje hücreleri, serebellum, 701-702, 702ş, 703
Purkinje lifleri
aksiyon potansiyeli iletisi, 117ş, 119, 120ş, 121
atriyoventriküler blokta, 121
bloku, 141
ritmi, 120
Purpura, trombositopenik, 465
Putamen döngüsü, 708-709, 708ş
Pürinler, 27, 28ş, 29, 29ş, 37

Q

Q dalgası, 107, 107ş, 123, 124ş
Q-T aralığı, 125-126
QRS kompleksi, 107, 107ş, 123, 124-125, 124ş, 125ş
düşük voltajlı, 140-141,140ş
erken ventrikül vurusunda, 151, 151ş
ortalama elektriksel eksen, 137-140, 137ş-140ş
tuhaf biçimli, 139ş, 141
uzaması, 139ş, 140ş, 141
vektöryel analizi, 134,135ş
yüksek voltaj, 138ş,139ş, 140
zedelenme akımının etkisi, 141-143, 142ş
QRS vektörkardiyogramı, 137, 137ş

R

R dalgası, 107, 107t, 123, 124ş, 134, 134ş
Radyoimün ölçüm, hormon ölçümü için, 915, 916, 916ş
Rampa sinyali (inspirasyonda), 514-515
Ranitidin, peptik ülserde, 821
Ranvier boğumu, 68, 68ş
Raphe çekirdekleri, 730ş, 731, 740
Raşitizm, 988, 991
Rathke kıvrımı, 918
Reajenler, 449
Refleks(ler)
aksırık, 480
atriyal, 212
Bainbridge, 212, 233
baroreseptör, 209-212, 757 ayrıca bkz. Baroreseptörler
çapraz ekstansör, 680ş, 681, 681ş
çiğneme, 781
dışkılama, 757, 758, 789-790, 790ş, 822
dörtnala, 683
Duodenokolik, 789
düşük basınç, 212
enterogastrik, 776, 785-786, 799
ters, 799
fleksör, 680-681, 680ş, 681ş
gastroenterik, 787

Refleks(ler) (*Devamı*)
gastrointestinal, 775-776
gastrokolik, 776, 789
gerilme, 676-677, 677ş, 678-679, 678ş
hacim, 212
Hering Breuer, 515-516
ışık refleksi, 649
işaret zamanı, 682-683
işeme, 313-314
karına bası, 213
kaşınma, 587, 683
kemoreseptör, 211-212
kolonoileal, 776
kütle, 684
mesanenin boşalmasında, 757, 758
miyenterik, 776-777
otonom, 757
özsürük, 480
peritoneointestinal, 790
postural, 682
renointestinal, 790
ureterorenal, 312
vezikointestinal, 790
viseral, 748
yutma, 783
Reissner zarı, 652-653, 652ş, 653ş,
Rektum
boşalması, 789-790
Rektus kası, gözün, 645, 645ş
Relaksin, 1034
Renal tübüler asidoz, 397
Renin-anjiyotensin sistemi, 223-230, 223ş, 230ş, 231
aldosteron salgısı ve, 950, 951ş
damar daraltıcı etkisi, basınç yanıtına karşı, 224, 224ş
kalp yetmezliğinde, 263
su birikimi ve, 224-226, 226ş
tuz birikimi ve, 224-226, 225ş, 226ş
Renin, 223-226, 223ş, 224ş, 907t
böbrek iskemisinde, 413
salgılanmasında, 308
böbrek arteri daralması ve, 226-227, 226ş
kalp yetmezliğinde, 263
kronik, 227
tümörle ilişkili, 226
Renk görme, 632-633, 633ş, 638
ishihara kartı testleri, 633, 634ş
Renk körlüğü (döteranop), 633, 634ş
Renk körlüğü, 633, 634ş
Renk pigmentleri, 627, 631, 631ş
ışık-karanlık uyumunda, 631-632, 632ş
Renointestinal refleks, 790
Renshaw hücreleri, 675
Represör operatör, 35-36, 35ş
Reseptör potansiyeli, 573-576, 574ş, 575ş
aksiyon potansiyeli ve, 574, 574ş,
basillerin, 629-630, 630ş
maksimum amplitüdü, 574
mekanizması, 574
pacini cisminin, 574-575, 574t, 575ş
tat tomurcuklarının, 665
tüylü hücrelerin, 656
uyaran yoğunluğu ve, 574-575, 575ş
Reseptörler, 14
adrenerjik, 752, 753t
aldosteron, 949-950
asetilkolin, 86-87, 86ş, 87ş, 752
duysal, bkz duysal reseptörler
düşük basınç, 212
enzim bağlantılı, 911-912, 912ş, 913-914, 913ş, 914ş, 914t
G protein bağlantılı, 911, 911ş
gerim bkz: Baroreseptörler
hücreiçi, 912, 913ş
insülin, 961-963, 963ş
iyon kanalı, 910-911
leptin, 911-912, 912ş
muskarinik, 752
nikotinik, 752
Pinositozda, 19, 19ş
Tiroid hormonu, 934, 935ş
Resin, 851
Resiprok baskılama döngüsü, 580, 581ş, 680ş, 681-682, 682ş, 691
Retiküler baskılayıcı alan, 729, 729ş
Retiküler çekirdekler, 691- 692, 691ş
Retiküler formasyon, ağrı duyusunda, 601
Retiküler lamina, 655, 655ş
Retiküler madde, 206ş, 207
Retiküler uyarıcı bölge, 728-729, 729ş, 730ş, 731
Retiküloendotelyal sistem, 180, 432-434, 433ş, 434ş
Retikülosit, 421ş, 422
Retina
A vitamini, 629
aksiyon potansiyeli, 637-638, 637ş
amakrin hücreleri, 627ş, 634, 635, 635ş, 636
anatomisi, 626-628, 627ş, 628ş
basilleri, 626- 628, 627ş, 628ş, 629-631, 629ş-631ş, 633, 635ş, 638ş
bipolar hücreleri, 627ş, 633, 635,635ş, 636, 638ş
dekolmanı, 628
elektrotonik ileti, 635
foveası, 626, 627ş, 635, 635ş, 636
gangliyon hücreleri, 627ş, 634, 635, 635ş, 636-638
glutamat, 635
görüntü oluşumu, 617
ışığa uyumu, 631-632, 632ş
interpleksiform hücreleri, 634
kanlanması, 628
karanlığa uyumu, 631-632, 632ş
konileri, 626-628, 627ş, 628ş, 631, 631ş, 632-633, 633ş, 635ş
lateral inhibisyon, 635-636, 636ş
nöron devreleri, 633-636, 635ş, 636ş
nörotransmiterleri, 635
oftalmoskopik muayenesi, 622-623, 622ş
periferik alanları, 635, 635ş, 637
pigment tabakası, 628
retrolental fibroplazisi, 200
santral foveası, 626, 636
tabakaları, 626, 627ş
W hücreleri, 637
X hücreleri, 637
Y hücreleri, 637
yatay hücreleri, 627ş, 633, 635ş, 638ş
Retina arteri, 628
Retinal izomeraz, 629, 629ş
Retinal, 629
A vitaminiyle etkileşimi, 629, 629ş
Retinitis pigmentoza, 645
Retinol, 875
Retrograd amnezi, 725
Retrolental fibroplazi, 200, 1051
Reynolds sayısı, 166
Rezerpin, 759
Rezidüel hacim, 475, 476ş, 477, 529
astımda, 529
Rh immünglobulin globini, eritroblastosis fetaliste, 454
Rh kan grupları, 453-454
Riboflavin, 875t, 876
eksikliği, 198, 876
Ribonükleik asit, 27
büyüme hormonunun etkisi, 922
haberci, 31-32, 32ş
nükleotidleri, 30-31
ribozomal, 33-35, 34ş
ribozu, 30
sentezi, 30-31, 30ş
taşınması, 32-33
urasili, 30
Riboz, 30
Ribozomlar, 13ş, 15, 18, 18ş
endoplazmik retikuluma tutunmaları, 33, 34ş
RNA'sı 33-35, 34ş
RNA polimeraz, 31, 35
Rodopsin kinaz, 631
Rodopsin, 627, 629-631
A vitamini ve, 629, 629ş
aktiflenmiş, 629, 630
basil hiperpolarizasyonunda, 629-631, 630ş
karanlık/aydınlık uyumunda, 631-632, 632ş
parçalanması, 629, 629ş
yeniden yapımı, 629, 629ş
Romatizmal ateş, 271, 448
Rubrospinal yol, 688-689, 689ş, 705
Ruffini sonlanmaları, 573ş, 586, 595
Rüya görme, 739-740

S

S dalgası, 107, 107ş, 123, 124ş, 134, 135ş
Saç
östrojenin etkileri, 1018
testosteron etkileri, 1005
Safra asitleri, 802. 804
Ateroskleroz ve, 850-851
Safra kanalları, 802
tıkanıklığı, 864
Safra kesesi
boşalımı, 776, 803-804
safra depolanması, 802-803, 803ş
Safra taşı, 804-805, 805ş
Gama aminobütirik asit (GABA), 563
Vater papilası. 821-822
Safra tuzları, 803, 803t, 861
enterohepatik dolaşım, 804
hücredışı, 294ş
işlevi, 804-805
karıştırma görevi, 804, 811
plazma, 294ş
tübüler salgısı, 334
yağ sindiriminde, 804-805, 811, 812, 816
Safra, 802-805, 803ş, 803t. Ayrıca bakınız Safra tuzları.
eksikliği, 464-465
içeriği, 803, 803t
safrakesesinde depolanması, 802-803
salgısı, 802, 803ş, 804
yağ sindiriminde, 811
Sağ atriyum basıncı, 176
kalp debisi ve, 240-243, 240ş-243ş,
ölçümü, 176, 179
periferik venöz basınç ve, 177
Sağ dal bloğu, 139-140, 140ş
Sağ dal, 117ş, 118ş, 119
Sağ koroner arter, 249, 249ş
Sağ ventrikül hipertrofisi, 273
Sağdan sola kalp şantı, 275-276, 275ş
Sağırlık, 660-661, 661ş
Sakinleştiriciler, 736
Salgı vezikülleri, 13ş, 16, 16ş, 21, 21ş
Salivatör çekirdek, 666
Salpenjit, 1025
Saman nezlesi, 450
Santral retina arteri, 628
Santral uyku apnesi, 523

Santral venöz basınç 176
Santral venöz kateter, 179
Sarılık. 863-864
  eritroblastosis fetalis, 454
  hemolitik ile tıkanma tipinin karşılaştırılması, 864
  transfüzyon reaksiyonlarında, 455
  yenidoğanda, 1048
Sarkolemma, 72, 90ş
Sarkomer, 73, 73ş
  gevşeme durumu, 74-75, 75ş
  kasılması, 74-78, 75ş-78ş
Sarkoplazma, 74, 74ş
Sarkoplazmik retikulum, 74, 74ş, 89-91, 90ş
  kalsiyum salınması, 90- 91, 91ş, 99, 99ş
Satürasyon dalışı, 549
Savaş veya sıvış reaksiyonu, 758
Schlemm kanalı, 624, 624ş
Schlemm, kanalı, 624, 624ş
Schwann hücresi, 68, 68ş
Scuba ile dalış, 549-550, 550ş
Sekretin, 907t
  bileşimi, 799
  gastrointestinal motilitede, 776
  insülin salgısında, 969
  mide boşalmasında, 786
  pankreas salgısında, 800-801
  safra salgısında, 804
Selüloz, 809, 817
Semen, 992-993, 992ş
Semen, 999-1001
Semilunar kapaklar, 109, 109ş
Seminal veziküller, 996, 997ş, 999
Seminifer tübüller, 996, 997ş
Sempatektomi, 756-757, 756ş
  adrenal medulla işlevinde, 749-750, 755
  alarm yanıtı, 578
  anatomisi, 204, 205ş, 748-750, 749ş
  arteryel işlevi, 170, 170ş, 172, 173ş, 754t, 755
  aşırı duyarlığı, 756-757, 756ş
  böbrek işlevinde, 377
  böbrekten sodyum geriemiliminde, 343
  bronşiyol işlevi, 479
  damar daraltıcı sinir lifleri, 206
  denervasyon etkisi, 756-757, 756ş
  egzersizde, 212-213
  gastrointestinal kan akımında, 779-780
  glikojenolizde, 832
  glomerüler filtrasyonda, 321- 322
  gözün, 648-649, 648ş
  hemorajik şokta, 279-280, 279ş, 281
  hipertansiyonda, 228
  hücredışı hacmin kontrolünde, 377
  ısı iletiminde, 891, 895-896
  ile norepinefrin salgılanması, 751
  iskelet kası kan akımında, 247
  işlevleri, 753-755, 754t
  kalp debisinde, 234-235, 242, 242ş
  kalp işlevinde, 112-113, 113ş, 121,205, 205ş, 234-235-242-242ş-754, 754ş
  kalp yetmezliğinde, 258-259, 259ş, 261, 261ş, 265
  kan akımının düzenlenmesinde, 170, 170ş, 204-205, 205ş, 206-208, 206ş, 207ş
  kanamada, 172
  koroner kan akımı ve, 251
  kütle boşalımı, 757, 758
  oküler işlevde, 753, 754t
  ortalama dolaşım doluş basıncı ve, 239-240-239ş
  postgangliyoner nöronları, 749, 749ş
  pregangliyoner nöronları, 748-749, 749ş
  serebral iskemide, 212-213
  solunumda, 479
  stres yanıtı, 757, 758
  terlemede, 753, 892-894, 893ş
  titremeye bağlı olmayan ısı üretiminde, 887-888
  tonusu, 756-757, 756ş
  tükürük salgısında, 795
  vazomotor merkezi, 205ş, 206,206ş
  venöz işlevde, 172, 173ş
Sempatomimetik ilaçlar, 287, 759
Senkop, vazovagal, 208
Sentriyoller, 13ş, 17, 37ş, 38-39
Sentromer, 37ş, 38
Sentrozom, 39
Sepet hücreleri, 702
Septal çekirdekler, 669
Septik şok, 282, 286
Serbest enerji, 829
Serbest oksijen radikalleri, derine dalan dalgıçlardaki, 547
Serbest su klirensi, 357
Serebellar nistagmus, 707
Serebellum yarı küreleri, 699, 699ş, 704
  ara bölgesi, 699, 699ş, 704-705, 704ş
  yan bölgeleri, 699, 699ş, 704-705, 704ş
Serebellum, 558, 698-707, 699ş
  aferent yolakları, 700-701, 700ş
  anatomisi, 699-700, 699ş
  arka lobu, 699, 699ş
  baskılama, söndürme, 702, 705
  derin çekirdek hücreleri, 701-702, 702ş
  düzeltici işlevi, 698-699, 703, 704-705, 704ş
  eferent yolakları, 701- 701ş
  flokkülonodüler lobları, 696, 697, 699, 699ş, 703-704
  granül hücreleri, 702, 702ş
  hastalıkları, 706-707
  işlevsel birimi, 701-702, 702ş
  kapama-açma çıkış sinyalleri, 702- 703
  lateral baskılamada, 702
  motor işlevi, 702-706, 704ş, 712
  nöron devreleri, 699ş, 700-702, 701ş, 702ş
  ön lobu, 699, 699ş
  planlama işlevi, 706
  Purkinje hücreleri, 701-702, 702ş 703
  sepet hücreleri, 702
  stellat hücreleri, 702
  tırmanıcı lifleri, 701-702, 702ş, 703
  topografik temsil, 699-700,699ş
  yosunsu lifleri, 702, 702ş
  zamanlama işlevi, 706
Serin, 853ş
Serotonin, 564, 602, 602ş, 730-731, 730ş
  bellek oluşumunda, 724ş, 725
  depresyonda, 745
  mast hücrelerinden salınması, 436
  uykuda
Sertoli hücreleri, 996-997
Serum, 460
Serviks, gerilmesi, 1036-1037
Ses
  Empedans eşleştirilmesi, 651-652
  hafifletilmesi, 652
  iletisi
    kemik yoluyla, 652
    kohleada, 594, 654-655, 654ş
    timpan zarından kohleaya, 651-652, 652ş
  rezonansı, 653
  sıklığı, 654-655, 654ş, 656,657, 657ş
  yönü, 660
  yüksekliği, 656-657, 657ş
Ses çıkarma (vokalizasyon), 481, 481ş
Ses telleri, 481, 481ş
  yutmada, 782, 782ş
Ses, testosteronun etkisi, 1005
Sferositoz, kalıtımsal, 427
Sfingomiyelin, 68, 846-847, 847ş
Sfinkter
  anal, 789
  faringoözofageal, 782, 782ş
  gastroözofagal, 783
  ileoçekal, 774, 788, 788ş
  özofagusun, 782ş, 783, 819
  pilorik, 774, 785
  prekapiller, 181-183, 182ş, 187, 197-198, 197ş
  üriner, 312, 313
Sıcak çarpması, 899-900
  egzersiz ve, 1065
Sıcak-soğuk duyusu, 572, 573t, 607-609, 608ş
  doku hasarı ve, 599, 599ş
  iletisi, 609
Sıcak-soğuk reseptörleri, 607-609, 608ş
Sıcaklığa alışma, 893-894, 900, 1065
Sıcaklık
  anormallikleri, 898-900, 898ş
  artıran mekanizmalar, 895-896, 895ş
  azaltıcı mekanizmalar, 895, 895ş
  buhar basıncı ve, 492
  buharlaşma ve, 892
  davranışsal kontrolü, 892, 897-898
  düşük, 898ş, 900
  düzenlenmesi, 894-898, 894ş, 895ş, 897ş
    ayar noktası, 896-897, 897ş, 899, 899ş
    deri sıcaklığı ve, 889, 897, 897ş
    duyusu, 607-609, 608ş
    hipotalamusta, 733-734, 733ş, 894-898, 894ş, 895ş, 897ş
    omurilik kesisi ve, 898
    rüzgarın etkisi, 892
    sempatik sinir sisteminin etkileri, 891
    suyun etkisi, 892
    terleme ve, 892-894, 893ş
  fiziği, 891-892, 891ş
  geribildirim kazancı, 896-897
  giyinme ve, 892
  hipotalamik düzenlenmesi, 733-734, 733ş, 894-898, 894ş, 895ş, 897ş
  ısı iletimi ve, 891, 891ş
  ısı kaybı ve, 890-894, 890ş, 891ş
  ısı konveksiyonu ve, 891, 891ş
  ısı radyasyonu ve, 891, 891ş
  iç, 889, 890ş
  için ağrı eşiği, 599, 599ş, 608, 608ş
  kalp hızı ve, 147-148ş
  kalp işlevinde, 114
  kan akımı ve, 890- 891, 890ş, 891ş
  normal, 7t, 889, 890ş
  nöronal düzenlenmesi, 895-896, 895
  oksijen-hemoglobin disosiyasyon (ayrışma) eğrisi, 508, 508ş
  prematüre yenidoğanda, 1050-1051
  spermatojenez ve, 1001
  yağ yalıtkanlık sistemi, 890
  yenidoğan, 1048-1049, 1049
  yerel etkiler, 898
  yumurtlamadan sonra, 1025, 1025
  yüksek, 898-900, 898ş
Sıcaklık duyusu, 572, 573ş, 607-609, 608ş
  doku zedelenmesi ve, 599, 599ş
  iletisi, 609
Sıçrayıcı ileti, 68-69, 68ş
Sıfır basınç referans düzeyi, 179

Sıfır potansiyel düzeyi, zedelenme akımında, 142-143, 143ş
Sıkıştırılmış hava hastalığı, 548-549, 548ş
Sıvı(lar) vücut. Bakınız Kan: Vücut sıvıları; Beyin omurilik sıvısı (BOS): Hücredışı sıvı; İnterstisyel sıvı; Hücreiçi sıvı: diyaliz, 415, 415t
hücreyi geçen, 293. Aynı zamanda bakınız Beyin omurilik sıvısı (BOS).
Plevra sıvısı: İdrar; Su.
Sibutramin, 873
Sigara içimi
denizaltıda, 550
peptik ülserler ve, 821
solunuma etkileri, 1062
Sigmoid kolon spazmı, 822
Siklosporin, organ naklinde, 456
Silya
hareketleri, 24-25, 25ş
koku hücrelerinin, 667,667ş
solunum sisteminin, 480
tüylü hücrelerin, 693-694,693ş
yapısı, 25, 25ş
Silyer cisim aköz hümör oluşumunda, 623, 623ş
Silyer kas, 617ş 618
aşırı kasılması, 607
otonom sinir sisteminin kontrolü, 753,754ş
Sinaps, 555, 556ş, 559-569
alkalozun etkileri, 570
Anatomisi, 559-562, 559ş, 560ş
asidozun etkileri, 570
boşalım sonu, 581
down-regülasyon, 583-584
elektriksel, 559
gecikme, 570
hipoksinin etkileri, 570
ile sinyal iletisi, 557, 570
alkaloz ve, 570
asidoz ve, 570
bellek oluşumunda, 723, 724-725, 724ş
gecikmesi, 570
hipoksi ve, 570
ikinci haberci sistemler ve, 561-562, 561ş
ilaçlar ve, 570
iyon kanalları, 561, 561ş
nöronal baskılanma, 566-568, 566ş
nöronal uyarılma, 564- 566, 564ş, 566ş
nörotransmiterleri, 562-564, 562t, 563t
posfsinaptik işlevde, 560-562, 561ş
presinaptik sonlanmalarda, 560, 560ş
sumasyon (birikme), 567-568, 567ş
tek yönlü, 559
yorgunluğu, 570
kimyasal, 559, 562-564, 562ş, 563t
kolaylaştırma, 557, 723, 724, 725ş
nörotransmiterler, 562-564, 562t, 563t
tek yönlü ileti, 559
tükenmesi, 570, 583-584, 583ş
up-regülasyon ve, 583- 584, 560ş
üzerine ilaç etkileri, 570
Sinaptik aralık, 85, 86ş, 560, 560ş
Sinaptik gecikme, 570
Sinaptik oluk (çukur), 85, 86ş
Sinaptik son-ayak, 560, 560ş
Sinaptik veziküller, 85, 86ş, 560, 560ş
Sindirim sistemi, 771, 772ş. Ayrıca bakınız Gastrointestinal yol ve özgül bileşenleri.
Sindirim-arası miyoelektrik kompleksler, 776
Sindirim, 808-817
hidroliz. 808-809
hücreiçi, 16,20, 20ş
karbonhidrat, 808, 809, 809ş
protein, 808-809, 810-811, 810ş
yağ, 808, 811-812, 811ş, 812ş
Sinir gazı, 89
Sinir lifleri. Ayrıca Nöron(lar)'a; Sinaps(lar)'a da bakınız.
aksiyon potansiyeli, 61-65, 61ş-64ş. Ayrıca Aksiyon potansiyeli'ne de bakınız, nöral.
anestetik etkiler, 70
çapı, 576-577, 577ş
deşarj bölgesi, 579, 579ş
diverjansı, 580, 580ş
duysal reseptörlerdeki, 576-578, 577ş, 578ş
enerji metabolizması, 66, 66ş
iletim hızı, 69
istirahatteki zar potansiyeli, 59-61, 60ş
işaretlenmemiş yol ilkesi, 572-573
kolaylaştırılmış bölgesi, 579, 579ş
konverjansı, 580, 580ş
miyelinli, 68, 68ş, 577ş
miyelinsiz, 68, 68ş, 577ş
özgüllüğü, 572-573
sıçrayıcı iletimi, 68-69, 69ş
sınıflanması, 576-577, 577ş
temporal sumasyonu, 578, 578ş
tip A, 576, 577, 577ş
tip C, 576, 577, 577ş
uyarıcı alanı, 579, 579ş
uzamsal sumasyon, 578, 578ş
varikoziteleri, 96, 96ş
yapısı, 68, 68ş
zar potansiyeli, 57-58, 58ş, 65
fiziği, 57-58, 58ş
hesaplamaları, 58-59. 59ş
istirahatteki, 59-61, 60ş
Sinir sistemi, 5-6
aksiyon potansiyeli. Aksiyon potansiyeli'ne bakınız.
Otonomik sinir sistemine bakınız.
Santral sinir sistemine bakınız.
bilgisayar örnekleri, 558, 558ş
bütünleyici işlevi, 556-557
enterik. Enterik sinir sistemi'ne bakınız.
motor yayı, 556, 557ş. Ayrıca Hareket(ler)'e de bakınız, kontrolüne;
Sinir uyaranı, 65-66, 65t. Ayrıca Aksiyon potansiyeli'ne de bakınız, nöral.
Sinir(ler). Sinir lifleri'ne; Kas-sinir kavşağı'na; Nöron(lar)'a; Sinaps(lar)'a bakınız.
Sinoviyal sıvı, 292
Sinsityum
gastrointestinal, 771-772
kardiyak, 103-104, 104ş
Sinüs aritmisi, 148, 148ş
Sinüs bradikardisi, 147, 148ş
Sinüs düğümü bloğu, 148, 148ş
Sinüs düğümü, 106, 116-118, 117ş,120ş
aksiyon potansiyeli, 117, 117ş
asetil kolinin etkileri, 121
dinlenme potansiyeli, 117, 117ş
hiperpolarizasyonu, 118, 121
iyon kanalları, 117
kendini uyarması, 117- 118, 117ş
norepinefrin etkileri, 122
Otomatikliği, 116-118, 117ş
parasempatik sistemin etkileri, 121, 148
ritmikliği, 117-118, 117ş, 120
sempatik sinir sisteminin etkileri, 121, 148
Sinüs infeksiyonu, 606ş, 607
Sinüs taşikardisi, 147, 148ş
Siroz, 381, 855, 860
kanaması, 464
ödem, 303-304
Sistein, 853ş
Sisterna magna, 764
Sistinüri, 413
Sistit, 409
Sistol sonu hacim, 108
Sistol, 106-107, 107ş, 108, 110-111, 110ş
sırasında koroner kan akımı, 250, 250ş
Sistolik gerilme, 253-254, 253ş, 254
Sistometrografi, 312-313, 313ş
Sitokinler, 29, 29ş, 905
kaşeksi ve, 874
Sitokrom oksidaz, 835, 835ş
siyanid blokajı, 530
Sitoplazma, 12ş, 14-17, 15ş, 16ş
endoplazmik retikulum. 15, 15ş, 20-21, 21ş, 33, 34ş
filamentleri, 17
Golgi aygıtı, 15, 15ş, 21-22
lizozom, 13ş, 16, 20, 20ş
mikrotübülleri, 11, 13ş, 17, 17ş
mitokondri, 12, 13ş, 16-17, 16ş. Aynı zamanda bakınız. Mitokondri.
peroksizomlar, 16
salgı vezikülü, 13ş, 16, 16ş, 21. 21ş
transkripsiyon, 30-35, 32ş, 321, 34ş
Sitozin, 27, 28ş
Sitozol, 14
Sitrat
antikoagülan etkisi, 467
ile fosfofruktokinaz inhibisyonu, 467
kan akımı ve, 203
vazodilatasyonda, 203
Sitrik asit döngüsü, 23, 833-835, 834ş, 843
Siyah dil, 876
Siyanokobalamin. Bakınız Vitamin B12 (kobalamin).
Siyanoz, 531
Fallot tetralojisinde, 276
karbon monoksit zehirlenmesinde, 510
polisitemide, 428
Siyanür zehirlenmesi, 196, 530
Skala medya, 652, 652ş, 656
Skala timpani, 652, 652ş, 656
Skala vestibuli, 652, 652ş, 656
Skopolamin, 759
Skotomata, 644-645
Skotopsin, 629
Sodyum
Addison hastalığında, 363, 379
aktif taşınması, 53-54, 53ş, 59-60, 60ş, 814, 814ş
aldosteron salgısı ile ilgili hastalıklar ve, 379
aldosteron salgısı ve, 950,
aldosteron ve, 362-363, 363ş, 379
anjiyotensin II, 377-378, 378ş
antidiüretik hormon v,e 358-359, 358ş, 362-363, 363ş, 379
antidiüretik hormon ve, 379
arteryel basınç ve, 374-376, 375ş, 379
atılması, 307-308, 308ş, 328t
barsaktan emilimi, 814-815, 814ş, 817
barsaktan salgılanması, 815
basınç natriürezi ve, 374-375, 375ş
difüzyon potansiyelinde, 57, 58ş
dinlenim zarı potansiyelinde, 60-61, 60ş
düzenlenmesi, 358-363, 358ş

Sodyum (*Devamı*)
eksikliği, 301-302, 301t, 363
epitelde taşınması, 55-56, 56ş
fazlalığı, 301t, 302
geriemilimi, 328t, 332ş, 333-334, 333ş, 334ş, 338ş, 351t
aktif transport, 329, 329ş
aldosteron ve, 225, 342, 342t, 378-379, 948
anjiyotensin II, 224-225, 225ş, 342-343, 342t
anormallikleri, 374
antidiüretik hormon ve, 343
arteryel basınç ve, 341-342
diüretikler ve, 402-404, 403ş, 403t
esas hücrelerde, 336-337, 336ş, 337ş
hızı, 374
kalp yetmezliğinde, 264, 380
karbonik asit inhibitörleri ve, 404
maksimum taşıma (transport maksimum), 331-332
nefrotik sendromda, 381
sempatik sinir sistemi vev 343
sirozda, 381
sodyum alımı ve, 307-308, 308ş
su geriemilimi, 332
zıt akım mekanizması ve, 351-352, 352ş
glikoz ile birlikte taşınması ve, 330, 330ş
glomerüler filtrasyon hızı ve, 374
glomerülotubuler dengesi, 374
hemorajik şokta, 283
Henle kıvrımından taşınması, 334-336, 335ş
hidrojen iyon zıt taşınması ve, 330, 330ş
hidroklorik asit yapımında, 796-797, 796ş
hücredışı, 4, 46ş, 294ş, 294t, 358
hücreiçi, 46ş, 294ş, 294t
için Nernst potansiyeli, 565
ile birlikte taşıma, 54-55, 55ş
intestinal, 294t
kalp kası aksiyon potansiyelinde, 105
kapiller difüzyonu, 183-184, 184t
kemikte, 981
kronik böbrek yetmezliğinde, 410, 410ş
makula densa geribildirimi ve, 374
normal değerleri, 7t, 358
nöron aksiyon potansiyelinde, 61-65, 61ş-64ş, 66, 87, 87ş
nöronal konsantrasyonu, 564ş, 565
nöronal uyarılmada, 564-566, 564ş, 566ş, 567
ozmolarite ve, 358
pankreas özsuyu salgısında, 800, 800ş
renal düzenlenmesi, 373-374
sempatik sinir sisteminin etkileri, 377
sinüs düğümü ritmikliğinde, 117-118
sodyum alımı ve, 307-308, 308ş, 373-374, 380
son plak potansiyelinde, 87, 87ş
susama ve, 361-363, 361t, 362ş, 363ş
tuz iştahı ve, 363
tükürük, 794
zar potansiyelinde, 57, 58ş, 59-61,60ş
Sodyum bikarbonat
asidozda, 794
Sodyum boşluğu, 296
Sodyum ile amino asitin birlikte taşınması, 55, 816
Sodyum kalsiyum kanalında, kalp kasının, 105, 117
Sodyum kanal blokerleri, 403t, 404
Sodyum kanalı, 47, 47ş
hep ya da hiç kuralı, 48-49, 48ş
kalsiyum eksikliği ve, 65
nöronal, 562, 566, 566ş
voltaj kapılı, 48, 48ş, 62, 62ş, 63ş, 64, 64ş, 66-67
aktivasyonu, 62, 62ş, 65
anestezik etkileri, 70
İnaktivasyonu, 62, 62ş
kalsiyum etkileri, 65
voltaj klamp testi, 63, 63ş
Sodyum klorür
deniz suyunda, 350
egzersizle ilişkili kaybı, 1065
iştahı, 363
makula densadaki konsantrasyonu, 324, 324ş
Sodyum klorür kaybı, aldosteron eksikliği ve, 947-948
Sodyum laktat asidozda, 398
Sodyum potasyum pompası, 53-54, 53ş, 59-60, 60ş
aksiyon potansiyelinde, 66
dinlenim zar potansiyelinde, 60-61, 60ş
Sodyum sitrat, 467
Sodyum yüklemeli böbrek işlev eğrileri, 229, 229ş
Sodyum-glikoz birlikte taşınması, 55, 55ş, 816, 831
Sodyum-hidrojen zıt taşınması, 55
Sodyum-kalsiyum zıt taşınması, 55
Soğuğa maruz kalma, 900
alışma, 896
beslenme ve, 871
spermatojenez ve, 1001
tirotropin serbestletici hormon salgısı ve, 896, 938-939
Soğuk duyusu, 572, 573t, 607-609, 608ş
iletisi, 587,595-597,596ş, 609, 895
Soğuk reseptörleri, 607-609, 894-895
Soğutma, 891-892, 891ş
yapay, 900
Sol koroner arter, 249, 249ş
Sol ön dal bloğu, 139, 139ş, 145
Sol ön dal, 117ş, 118t, 119
Sol ventrikül hacim eğrisi, 107ş, 108
Sol ventrikül hipertrofisi, 272-273
Soldan sağa kardiyak şant, 274-275, 274ş
Soluk alma, 1044-1045,1045ş
Soluma, 893-894
Solumak, 471-472, 472t, Ayrıca bakınız Solunum.
Cheyne-Stokes, 522, 522ş
işi, 475
periyodik, 522, 522ş
uyku apnesinde, 523
Solunum birimi (lobül), 486ş, 496, 496ş
Solunum değişim oranı, 512, 867
Solunum hızı, 477
Solunum membranı
basınç farkı, 498
difüzyon kapasitesi, 498-499, 499ş
gaz değişimi, 496-499 496ş, 497ş
kalınlığı, 498
yapısı, 497, 497ş
Solunum merkezi, 514-516, 515ş
aklimatizasyon, 519, 539
asit-baz dengesinde, 384
dorsal nöronları, 514- 515, 515ş
egzersiz etkisi, 520-521, 520ş
hastalıkları, 523
kemosduyar alanı, 516-517, 516ş
pnömotaksik merkezi, 515, 515ş
ventral nöronları, 515, 515ş
Solunum sabiti, 867
Solunum sistemi, 5, 478-481, 479ş, 481ş
Solunum tankı, 549
Solunum yetmezliği, 524-532
astımda, 529
atelektazide, 528-529, 529ş
dispne, 532
havayolu tıkanmasında, 526-527, 526ş, 527ş, 528ş, 529
hiperkapni, 531-532
kan karbon dioksidi, 524-525
kan oksijen basıncı, 525
kan pH'sı, 524
kipoksi, 530-531, 531ş
kronik pulmoner amfizemde, 526-527, 527ş, 528ş
maksimum ekspirasyon akımı, 525-526, 525ş, 526ş
oksijen tedavisinde, 530-531
pnömonide, 527-528, 528ş
siyanozda, 531
tüberkülozda, 530
yapay solunum ve, 532, 532ş
zorlu ekspirasyon vital kapasite, 526, 526ş
Solunum zorluğu sendromu, 1045, 1050, yenidoğanın, 474, 529
Solunum, 471-481 ayrıca bkz: alveoler ventilasyon, pulmoner ventilasyon
akciğer esnekliği ve, 473- 475 473ş
arteryel basınç ve, 214
asit-baz dengesinde, 388-389, 388ş, 389ş, 397, 397ş
basıncı, 472-473, 472ş
bronşiyoller, 479-480, 479ş
bronşlar, 479, 479ş
burundan, 479ş, 480-481
düzenlenmesi, 514-523
anestezi ve, 522
beyin ödemi ve, 521
egzersiz sırasında, 520-521, 520ş, 521ş
hidrojen iyonları, 516-517, 516ş, 517ş, 518
iritan reseptörler, 521
istemli, 521
J reseptörleri, 521
karbon dioksit, 516-517, 516ş, 518
kemosduyar alanlar, 516-517, 516ş
kimyasal, 516-517, 516ş, 517ş
oksijen, 517, 518-520, 518ş, 519ş
periferik kemoreseptörler, 518-520, 518ş, 519ş
solunum merkezi, 514- 516, 515ş
egzersizde, 516, 520-521, 520ş, 521ş
erken yenidoğan (prematüre) bebekte, 1050
fetal, 1042-1043
gaz değişimi bkz: gaz değişimi
gebelikte, 1035
göğüs kafesinin esnekliği ve, 474-475
hızı, 477
için enerji, 475
istemli kontrolü, 521
kasları, 471-472, 472ş
konuşma ve, 481-481ş
spirometrik değerlendirmesi, 475- 477, 475ş, 476ş, 477ş
sürfaktan ve, 474
tiroid hormonunun etkileri, 937
trakea, 478- 479
yapay, 532, 532ş
yedeği, 1066
yenidoğanda, 1047-1048, 1048ş
yutkunma, 783
Somatik duysal alan I, 590, 590ş
işlevi, 591-592

Somatik duysal alan II, 590, 590§
Somatik duysal asosiyasyon alanları, 589§, 591, 592
Somatik duysal korteks, 589-592
  dikey kolonları, 591
  I. alanı, 590, 590§, 591-592
  II. alanı, 590, 590§
  kaybı, 596
  tabakaları, 590- 591, 591§
  vücudun temsili, 590, 590§
Somatik duyu, 585-597
  derin, 585
  dermatomlarda, 597, 598§
  duysal yolları, 587-595
    anterolateral sistemi, 587, 595-597, 596§
    dorsal kolon medyal-lemniskal sistemi, 587, 588-589, 588§, 592-594, 592§, 593§
    somatoduysal korteks ve, 589-592, 589§-591§
  eksteroseptif, 585
  kortikofugal sinyaller, 597
  mekanoreseptif, pozisyon duyusuna ve dokunma duyusuna bkz.
  omurilik kesisi ve, 606, 606§
  Sınıflaması, 585
  şiddet aralığı, 594
  talamus ve, 596
  uyaran yoğunluğu ve, 594§
  visera,l 585
Somatomedinler, 923-924
Somatostatin, 907t, 921, 921t, 925-926
  glukagon baskılanması ve, 971
  insülin baskılanması ve, 971
  salgılanması, 961
Somatotroplar, 919, 920t
Son dönem böbrek hastalığı, 407-408, 407§, 408§. Aynı zamanda bakınız Böbrek, yetmezliği.
Son plak potansiyeli, 87-88, 87§, 88§
Spasyal sumasyon (uzamsal birikme)
  nöronlarda, 567-568, 567§
  sıcaklık (termal) duyarlığında, 609
  sinir lifinde, 578, 578§
Spazm
  damar, 457
  gastrointestinal, 604
  karpopedal, 979, 979§
  kas, 683
    ağrı ve, 599
    başağrısı ve, 607
    ilaca bağlı, 89
    motor korteks lezyonu ve, 691
  koroner, 252
  sigmoidal, 822
Sperm, 997-998, 998§
  aktozomu, 1000
  anormallikleri, 1001, 1001§
  depolanması, 999
  enzimleri, 1000
  fizyolojisi, 999
  flagellumu, 1000
  hareketliliği, 1001
  kapasitasyonu, 1000
  sayımı, 1001
Spermatogonyum, 996, 997§
Spermatojenez, 996-1001
  anormallikleri, 1001, 1001§
  düzenlenmesi, 1007
  folikül uyarıcı hormonun etkileri, 1007
  hormonal uyarılması, 998-999
  mayoz bölünmesi, 997, 998§
  sıcaklığın etkisi, 1001
  sperm oluşumu, 997-998, 998§, 999
  testosteronun etkisi, 1007
Spermatosit, 997, 998§
Spinal anestezi, nörojenik şok ve, 285
Spinal hayvan, 673 ayrıca bkz: omurilik kesisi
Spinal şok, 684
Spinoserebellar yollar, 700-701,700§
Spinoserebellum, 704-705, 704§
Spirometri, 475-477, 475§,476§, 477t
  akciğer hacimleri, 475, 476§
  akciğer kapasiteleri, 475-476, 476§
  kısaltmalar, 476, 477§
Spironolakton, 403, 404t
Splenektomi, trombositopenide, 465
Spor fizyolojisi, 1055-1066 ayrıca bkz: egzersiz
Stafilokok infeksiyonu, 434
Stapedius kası, 652
Starling dengesi, 189-190
Statinler, 851
Statokoniler, 693, 693§
Stearik asit, 840 ayrıca bkz. trigliseritler
Steatore, 822, 991
Stellat hücreler, 702
Stereopsis, 622, 622§, 643
  nöral mekanizması, 647-648
Sterkobilin, 817
Steroidler, adrenokortikal, 944-960 ayrıca bkz. Aldosteron, kortizol
  karaciğer metabolizmaları, 947
  sentezleri, 945-947, 946§, 947t
Sterosilyalar, 655, 693-694, 693§
Stokes-Adams sendromu, 121, 149-150
Streptokinaz, kardiyojenik şokta, 263
Streptokok infeksiyonları
  inflamasyon, 434
  romatizmal ateş ve, 448
Stres
  ACTH salgısı ve, 955
  kemik, 983
  kortizol salgısı ve, 952-954
  sırasında yağ kullanımı, 846
Stres yanıtı, 757, 758
Stres-gevşeme, düz kasta, 94-95, 172, 173§
  hemorajik şokda, 281
Stria vaskülaris, 656
Striknin, sinaptik ileti ve, 570
Stuart faktörü, 459t, 461§, 462, 462§, 463
Su
  alımı/atımı, 291-292, 292t
    anjiyotensin II ve, 361, 361t
    arteryel basınç ve, 218-219, 218§, 224-226, 226§, 361
    gastrointestinal etkenler ve, 362
    içme eşiği ve, 362
    kuru ağız ve, 361, 361t
    susama ve, 361-362, 361t
  barsakta ozmozu, 814
  birikimi bkz. ödem
  buhar basıncı, 492
  buharlaşması, 891§, 892
  difüzyonu, 47, 51-52, 51§, 183-184, 183§, 814
  eksikliği, 301t, 302
  fazlalığı, 301-302, 310t
    böbreğin yanıtı, 349-350, 351t, 352§-356§
  gastrointestinal, 793
  geriemilimi, 339, 350-357, 351t, 352§-359§, 734
    anjiyotensin II ve, 342-343, 342t, 377-378
    antidiüretik hormon ve, 337, 338, 342t, 343, 348-349, 379, 734
    arteryel basınç ve, 341, 342
    kalp yetmezliğinde, 259-260
    ozmoz ve, 332, 332§
    tübüler/plazma inülin değerlendirmesi, 339
  Henle kıvrımına taşınması, 334-336, 335§
  hipotalamus tarafından düzenlenmesi, 733§, 734
  hissedilmeyen kaybı, 291-292
  hücresel, 11
  içinde gazlar, 492
  kalın barsağa salgılanması, 815
  kalın barsaktan emilimi, 817
  karbon dioksitle reaksiyonu, 510, 511
  kaybı, 291-292, 292t, 350, 362
  ozmozu 332, 814
  serbest, 357
  testosteronun etkileri, 1006
  toplam, 293, 295-296
  tuz, 350
  yapımı, 835, 835§
Su buharı, parsiyel basıncı, 493t, 494
Su içme. 361-362, 361t. Aynı zamanda bakınız Susama.
  deniz suyu, 350 eşik, 362
Subaraknoid aralık, 764
Subkallozal girus, çıkarılması, 738
Submukozal ağ, 774-775, 774§
Subnöral yarık, 85, 86§
Substansiya jelatinoza, 600§, 601
Substansiya nigra, 730-731, 730§
  lezyonları, 709, 711
Subtalamik cerrahi, Parkinson hastalığında
Subtalamus, lezyonları, 709
Sumasyon (birikme)
  dendritlerde, 569
  nöronlarda, 567-568, 567§
  sinir liflerinde, 578, 578§
  termal duyuda, 609
Suplementer motor alan, 686
Supraoptik çekirdekler, antidiüretik hormon sentezinde, 359, 359§
Susama, 361-363
  için merkezi sinir sistemi merkezleri
  için uyaranlar, 361-362, 361t
  ozmoreseptörlerle entegrasyonu, 362-363, 362§
Sükroz, 809
Sülfat 46§,294t
Sülfonilüre ilaçlar, 967-968
Süperiyor kollikulus, 647
Süperoksit, 432
Sürekli pozitif havayolu basıncı, 523
Sürfaktan, 474
  eksikliği, 529, 1045
Süt ejeksiyonu (sütün akması), 1040-1041

Ş

Şant
  fizyolojik, 500, 501, 503, 503§
  sağdan sola, 275- 276, 275§
  soldan sağa, 274-275, 274§
Şaşılık, 648
Şilomikronlar, 816, 840-841
Şizofreni, 745-746
Şok
  anafilaktik, 285-286, 287, 449-450
  baş aşağı pozisyon, 287
  dolaşım, 236§, 237, 278-288, 899, 949
  gastrointestinal kan akımı ve, 780
  glikokortikoidler, 287
  hemorajik, 279-284
  hipovolemik, 279-285
  histamin, 285-286
  insülin, 976

Şok (*Devamı*)
kalp debisi ve, 236§, 237
kardiyak, 237, 254, 262-263
nörojenik, 285-287
oksijen tedavisi, 287
plazma kaybıyla ilişkili, 284-285
septik, 282, 286
septisemik, 466
spinal, 684
tedavisi, 286-287
travmatik, 285
Şok akciğer sendromu, 283
Şupru, 423, 427, 822

T

T (transvers) tübüller
iskelet kasının, 89-90, 90§
kalp kasının, 106
T dalgası, 107, 107§, 123, 124-125, 124§, 125§
anormallikleri, 145-146, 146§
atriyal, 125
vektöryel analizi, 136, 136§
erken ventrikül kasılmalarında, 151, 151§
vektöryel analizi, 134- 136, 136§
Tabes dorsalis, 314
Talamokortikal sistem, 714-715, 715§
Talamus, 558
ağrı duyusunda, 600-601, 600§
anatomisi, 714-715, 715§
beyin korteksiyle ilşkisi, 729, 729§
dorsal lateral genikulat çekirdeği, 640-641, 641§
elektriksel uyarılması, 603
koterizasyonu, 602
motor işlevde, 588
neospinotalamik yol, 600-601, 600§
paleospinotalamik yol, 600§, 601
somatik duyuda, 596
Tampon sinirler, 210, 211§
Tampon sistemler, 384, 385-388
amonyak, 393-394, 394§
baroreseptör, 210, 211§
bikarbonat, 385-387, 386§
fosfat, 387, 393, 393§
hücreiçi, 387-388
izohidrik ilke, 388
protein, 387-388
solunumsal, 389, 389§
Taşıma
asetoasetik asit, 844
demir 425-426, 425§
glikoz, 55, 55§, 816, 964, 964§
hormon, 909, 1016
yağ, 840-842
Taşıma vezikülleri, 21, 21§
Taşıyıcı proteinler, 46§, 47, 49-50, 53-54, 53§
Taşikardi
elektrokardiyogram, 147, 148§
paroksismal, 151-152
atriyal, 152, 152§
ventriküler, 152, 152§
Taşlar
böbrek, 991
kolesterol, 804-805, 805§
Tat duyusu
acı, 664, 664t
adaptasyonu, 666
ekşi, 663, 664t
eşiği, 664, 664t
körlüğü, 664
lezzetli, 664
nöronal yolları, 665-666, 666§
tatlı, 663, 664, 664t
tuzlu, 663, 664t
Tat hücreleri, 664-665, 665§
Tat körlüğü, 664
Tat tercihi, 666
Tat tomurcukları, 665-666, 666§
uyaran özgüllüğü, 665
Tattan kaçınma, 666
Tektoryal zar, 655, 655§
Telofaz, 37§, 39
Temas kavşakları, 96
Temporal korteks, anteriyor, çıkarılması, 738
Tensor timpani kası, 651, 652
Teobromin, sinaptik ileti ve, 570
Teofilin, sinaptik ileti ve, 570
Ter, buharlaşması, 892
Teratom, 1009
Terleme, 292, 292t, 895, 895§
aldosteronun etkisi, 893, 949
iklime uyumu, 893-894
mekanizması, 892-893, 893§
otonom sinir sisteminin kontrolü, 753, 754t, 892-894, 893§
yokluğu, 892
Termal reseptörler, 572, 573§, 607-609, 608§
adaptasyonu, 608
dağılımı, 607-608
uyarılması, 608, 608§, 609
Terminal sisterna, 90§
Termod, 894
Termojenez
kimyasal, 896
titremeye bağlı olmayan, 887-888
titreyerek, 895-896
Ters akım mekanizması, Henle kulpu, 351-352, 352§, 357-358
Ters enterogastrik refleks, 799
Testis, 906§, 907t, 996, 997§
fetal, 1032
inmemiş, 1001
inmesi, 1005
tümörleri
Testosteron, 907t, 1003-1008
atılması, 1004
deriye etkileri, 1005
düzenlenmesi, 1007
elektrolit etkileri, 1006
ergenlikten sonra, 1005-1006
fetal 1004-1005, 1007
hücreiçi etkileri, 1006
işlevleri, 1004-1006, 1004§
kas gelişimi ve, 1005
kemiklere etkisi, 1005-1006
kıl dağılımında, 1005
kırmızı kan hücrelerine etkisi, 1006
kimyası, 1003, 1004§
luteinizan hormon etkileri, 1007
metabolik hız ve, 886, 1006
protein sentezi ve, 1005
proteinin dokularda birikimi ve, 857
salgılanması, 1003, 1003§
ses ve, 1005
spermatojenezde, 998- 999
su dengesi ve, 1006
testislerin inmesinde, 1005
yapısı, 908§
yıkımı, 1004
Teta beyin dalgaları, 742, 742§
Tetani, 7, 979-980, 979§
hipokalsemi ve, 371
kan akımı ve, 246
Raşitizmde, 991
Tetanizasyon, 81, 81§
Tetraetilamonyum iyonu, 760
Tetrakain, 70
Tidal hacim, 475, 476§
Timin, 27, 8,28§, 29, 29§
Timpan zar, 651-652, 652§
Timus bezi, 906§
T lenfositlerin işlenmesinde, 440, 441, 448
Tiramin, 759
Tiroglobulin, 908, 931,
depolanması, 933
organifikasyonu, 933, 933§
yapımı, 932, 932§
Tiroid bezi, 906§, 907t
adenomu, 940
anatomisi, 931, 932§
cerrahi olarak çıkarılması, 941
hastalıkları, 940-942, 940§, 942§
hormonları tirozin, triiyodotironin'e bkz
hücreleri, 988
ilaçla baskılanması, 939-940
kalsitonin salgısı, 988-989
radyoaktif iyotla haraplanması, 941
soğuğun etkisi, 896
yenidoğanda, 1050
Tiroid kıkırdağı, 481, 481§
Tiroid uyarıcı hormon, 896, 907t, 918, 919§, 920t, 938
düzenlenmesi, 938- 939, 939§
gebelikte, 1034
ısı üretiminde, 896
ölçümü, 941
Tiroid uyarıcı immünoglobulin, 940
Tiroksin bağlayan globülin, 908, 934
Tiroksin, 879, 907t
arteryel basınç ve, 937
bazal metabolik hız ve, 886, 936, 936§
büyümeye etkileri, 935§, 936
cinsel işlev ve, 937-938
dokuya taşınması, 934
etki süresi, 934, 934§
gastrointestinal motilite ve, 937
gebelikte, 1034
hücresel aktif taşıma ve, 935
için reseptör, 934, 935§
kalp debisi ve, 937
kalp hızı ve, 937
karbonhidrat metabolizması ve, 936
kardiyovasküler etkileri, 935§, 937
kasa etkileri, 937
kimyasal ısı üretiminde, 896
kolesterol düzeyleri ve, 848, 936
metabolik etkileri, 934-935, 935§, 936-937, 936§
mitokondrilere etkileri, 935
Na-K ATPaz etkileri, 935
oluşumu, 931-933, 932§
ölçümü, 941
protein metabolizması ve, 857, 915
protein sentezi ve, 934, 935§,
salgılanması, 933-934
solunum ve, 937
tedavi edici, 942
uyarıcı etkileri, 937
uykuya etkileri, 937
vitamin gereksinimi ve, 936
vücut ağırlığı ve, 936-937
yağ kullanımında, 846
yağ metabolizması ve, 846, 936
Tirotoksikoz, 940
Tirotropin serbestletici hormon, 907t, 921, 921t
soğuğun etkisi, 896, 938- 939
Tirotroplar, 919, 920t
Tirozin, 853§
iyotlanması, 933, 933§
Titin, 73-74
Titreme, 895-896, 896§

Titreme, 899, 899ş
Titreşim duyusu, 585-587
iletisi, 588-589, 588ş, 593
Tiyamin bkz:B1 vitamini
Tiyazid diüretikler, 403t, 404
Tiyosiyanat, 794, 939
Toksinler, böbrek, 307, 406
Tolerans, bağışıklıkta, 448
Tonometri, 624, 624ş
Toplam akciğer kapasitesi, 476, 476ş
Torasik kanal, 190, 191ş, 192
Tökezleme refleksi, 682
Trakea, 478-479, 479ş
Traktus solitaryus, 666, 666ş
uykuda, 740
yutmada, 783
Transaminasyon, 856, 856ş, 862
Transferin 425, 425ş, 426
Transforme edici büyüme faktörü beta, 861
Transfüzyon reaksiyonları, 454-455
aglütinasyon, 452-453
hemoliz, 453
Transkortin, 947
Transkripsiyon (aktarma), 30- 35, 32ş, 32t, 34ş
büyüme hormonunun etkileri, 922
kısmi, 36
Translasyon, 33-35, 34ş ayrıca bkz proteinler, sentezleri
Transplantasyon, 455-456
için doku tiplemesi, 455-456
redden korunma, 456
Transpulmoner basınç, 472ş, 473
Transselüler sıvılar, 293 ayrıca bkz beyin-omurilik sıvısı
Transvers tübüller
iskelet kasında, 89-90, 90ş
kalp kasında, 106
Travmaya bağlı şok, 285
Tremor
hareket ile oluşan, 705, 707
kas, 937
Parkinson'da, 711
Treonin, 853ş
Triamteren, 403t, 404
Trigeminal nevralji, 605-606
Trigliseritler
depolanmaları, 842
enerji serbestlenmesi, 842-844, 843ş, 846
hidrolizleri, 841, 842
hücresel, 12, 842
lipoprotein taşınmaları, 841-842
sindirimleri, 811-812, 811ş, 812ş
taşınmaları, 840-842
yapıları, 840
yapımları, 842, 844-845, 845ş
Trigon, 311, 311ş
Triiyodotironin, 879, 907ş
arteryel basınç ve, 937
bazal metabolik hız ve, 936, 936ş
büyümeye etkileri, 935ş, 936
cinsel işlev ve, 937-938
dokuya taşınması, 934
etki süresi, 934, 934ş
gastrointestinal motilite ve, 937
hücresel aktif taşıma ve, 935
için reseptör, 934, 935ş
kalp debisi ve, 937
kalp hızı ve, 937
karbonhidrat metabolizması ve, 936
kasa etkileri, 937
kolesterol düzeyleri ve, 936
metabolik etkileri, 934-935, 935ş, 936-937, 936ş
metabolik hız ve, 886
mitokondri üzerine etkileri, 935
oluşumu, 932-933, 932ş
protein metabolizması ve, 857
salgılanması, 933-934
solunum ve, 937
tiroksin dönüşümü, 934
uyarıcı etkileri, 937
uykuya etkileri, 937
vitamin gereksinimi ve, 936
vücut ağırlığı ve, 936-937
yağ metabolizması ve, 936
Trikarboksilik asit döngüsü, 23, 833-835, 834ş, 843
Triküspit kapak, 109
basınç ölçümü, 179, 179ş
Trill, aort darlığında, 272
Tripsin inhibitörü, 800
Tripsin, 799-800, 810, 810ş
Tripsinojen, 799-800
Triptofan, 853ş
Trisiklik antidepresanlar, 745
Trişinozis, 436
Trofoblast, 1029, 1029ş
Trombin, 459- 460, 459ş, 461
Tromboksan A2, 457, 458
Trombomodülin, 463
Trombosit, 421ş, 429
eksikliği, 465ş
işlev, 457-458
oluşumu, 430ş, 431, 457
ömrü, 431, 458
pıhtı, 460
tıkaç, 457-458
zarı, 458
Trombositopeni, 465
Trombostenin, 457
Trombüs, 252, 465-466
Tropikal olmayan şupru, 822
Tropikal şupru, 822
Tropomiyozin, 76
Troponin, 76
Tüberküloz, 432, 530
Tübüler bezler, 791, 795-797, 795ş, 796ş
Tübülin, 17
Tükenme atrofisi, 1050
Tükenme sendromu, 874
Tükürük bezleri, 791, 792ş, 793-795,
aldosteronun etkisi, 949
kanlanması, 795
otonom sinir sistemi kontrolü, 753, 754t
Tükürük, 792ş, 793-795, 794t
karbonhidrat sindiriminde, 809, 809ş
Tümör nekrozis faktör, inflamasyonda, 435, 436ş
Tüy demeti hücreleri, koku soğanının, 669, 670
Tüy hücreleri
Corti organının, 652, 655-656, 655ş
makulanın, 693-694, 693ş

U

Ultimobronşiyal bezler, 988
Ultrason doppler akımölçer, 164-165, 165ş
Ultraviyole ışık, başağrısı ve, 607
Urasil, 30
Uterus, 1011, 1012ş
gerilmesi, 1036
kasılmaları, 8-9, 733ş, 734, 1036-1038
küçülmesi, 1038
oksitosinin etkileri, 1036
östrojenin etkileri, 1017
progesteronun etkileri, 1018
Utrikül, 693, 693ş
makulası, 693, 693ş, 695
Uvulopalatofaringoplasti, 523
Uyanıklık, 558-741 ayrıca bkz: uyku, sırasında ensefalografi, 743-743ş
Uyku apnesi, 522-523
Uyku iğleri, 743
Uyku-uyanıklık döngüsü, 741, 743, 743ş
Uyku, 739-741
alfa dalgası, 742-742ş, 743, 743ş
beta dalgası, 742-742ş, 743, 743ş
beyin dalgaları, 740, 741-743, 742ş
delta dalgaları, 742-743, 742
elektroensefalografi, 741-743, 742ş, 743ş
fizyolojik etileri, 741
kuramları, 740-741
metabolik hız ve, 887
nörotransmiterler ve, 740-741
pasif kuramı, 740
rafe çekirdekleri, 740
REM, 739, 740, 741
teta dalgaları, 742, 742ş
tiroid hormonlarının etkisi, 937
traktus solitaryus, 740
yavaş dalga, 739-740
Uzağı görememe, 619, 619ş
Uzama reaksiyonu, 679
Uzay yolculuğu
ağırlıksızlık ve, 543-544
doğrusal hızlandırıcı güçler, 542-543, 543ş
güçsüzleşme, 544
sırasında hareket hastalığı, 544
yapay iklim ve, 543

Ü

Üçüncü ventrikül, 763, 764, 764ş
Üfürüm, 271ş, 272
patent duktus arteriyozus, 275
Üfürümler, 271ş, 272
patent duktus arteriyozusda, 275
Ülseratif kolit, 823
Ülserler
intestinal, 823
marjinal, 820
peptik 820-821, 820ş
Ürat, böbrekte salgılanması, 334
Üre
atılması, 307, 328t, 353-354
geriemilimi, 328t, 332-333, 332ş, 338ş, 351t, 353-354, 354ş
hücredışı, 294ş
hücreiçi, 294t
idrar derişimi, 351t, 353-354- 354ş
interstisyel, 294t
kapiller difüzyonu, 183-184, 184t
plazma, 294t
kronik böbrek yetmezliğinde, 410, 410ş, 411ş
yapımı, 856, 862
Üre taşıyıcısı (UT-AT-I), 353
Üremi, 411-412, 411ş
Üreterler, 312, 312ş
Üreterorenal reflek,s 312
Üretra, 996
posteriyor, 311,311ş, 312
Üridin difosfat glikoz, 832, 832ş
Ürik asit
atılması, 307, 328t, 353-354
geridönüşsüz şokta, 284
hücredışı, 294ş
Ürobilin, 817, 863, 863ş
Ürobilinojen, 863, 863ş, 864
Ürogenital diyafram, 312
Ürtiker, 450
Ürtiker, 450
Üzengi, 651, 652ş
ankilozu, 661

V

V dalgası, 107ş, 108
Vagal refleks, paroksismal taşikardide, 152
Vagus siniri, 750, 750ş, ayrıca bkz. Parasempatik sinir sistemi
  kalp işlevinde, 113, 113ş, 121, 148, 152, 205, 205ş
Vajina, 1011, 1012ş
  östrojenin etkileri ,1017
Valin, 853ş
Varikoziteler
  aksonal, 96, 96ş
  venöz, 178- 179, 381
Vasküler endotelyal büyüme faktörü, 200-201
Vater papillası, safra taşında, 821-822
Vaz deferens, 996, 997ş
Vaza rekta, 310, 311ş
  kan akımı, 321, 354-355, 355ş
  zıt akım mekanizması, 354-355, 355ş
Vazoaktif intestinal polipeptit, 774
Vazomosyon, 182-183, 187, 197-198, 197ş
Vazomotor dalgalar, 214, 214ş
Vazomotor merkez
  anestezinin etkileri, 285
  arteryel basınç kontrolünde, 6-7, 212-213
  baroreseptörlerin etkileri, 6-7, 210, 210ş
  hemorajik şokta, 281
  kemoreseptörlerin etkileri, 212
  kontrolü, 206ş, 207
Vazomotor tonus, ani kaybı, 285
Vazovagal senkop, 208
Vektör, 131, 132ş
Vektörkardiyogram, 136-137, 137ş
Vektöryel analiz 131-146
Vena kava, kesit alanı, 162
Venler
  basınç-hacim eğrileri, 172, 172ş
  boyun, 179
  depo işlevi, 171, 179-180
  esnekliği, 171-172
  gerilebilirliği, 171, 176-179, 177ş-179ş
  işlevleri, 161, 176-180, 177ş, 178ş
  kan dağılımı ve, 162ş, 254
  kapakları, 178, 178ş
  kesit alanı, 162
  kollateral, 201
  kolun, 178-179
  sempatik sinir sisteminin etkileri, 172, 173ş, 204, 205ş
  varisleri, 178-179, 381
Venöz basınç, 176-180
  direnç ve, 176-177, 177ş
  karıniçi basınç ve, 177
  merkezi, 176
  ölçümü, 179, 179ş
  periferik, 176-177, 177ş
  pulmoner, 484
  sağ atriyum basıncı ve, 177, 179, 179ş
  yerçekimi basıncı ve, 177,178, 177ş
Venöz dönüş eğrisi, 238-243, 239ş-243ş
  egzersiz sırasında, 248ş, 249
  kalp yetmezliğinde, 265-267,265ş, 266ş
  normal, 238-239, 239ş, 241, 242ş, 265, 265ş
  ortalama sistemik dolma basıncı ve, 238, 239, 239ş, 240, 240ş
  plato, 239, 239ş
  venöz direnç ve, 241, 241ş
Venöz dönüş, 111, 232-236, 234ş, 235ş
  azalması, 236ş, 237
  damar genişlemesiyle uyarılan azalması, 285
  direnç ve, 238, 240-241, 241ş
  hesaplanması, 240
  için basınç farkları, 240-241, 241ş
  kalp yetmezliğinde, 259
  ortalama dolaşım dolma basıncı ve, 239-240, 239ş
  ortalama sistemik dolma basıncı ve, 238, 239, 240, 240ş
  sağ atriyum basıncı ve, 238, 239, 241-243, 242ş, 243ş
  tanımı, 232
  yapay solunum ve, 532
  yerel kan akımı ve, 233-234
Venöz pompa, 176, 178-179, 178ş
Venöz tromboz, 466
Ventilasyon-perfüzyon oranı, 498, 499-500, 500ş
  amfizemde, 527
  anormallikleri, 501
  egzersiz sırasında, 501
  kronik obstrüktif akciğer hastalığında, 501
  normal, 500, 500ş
  normalin altında, 500
  normalin üzerinde, 500-501
  pnömonide, 528, 528ş
Ventral spinoserebellar yol, 700-701, 700ş
Ventrikül hacim işi eğrisi, 112, 112ş
Ventrikül işlev eğrileri, 112, 112ş
Ventrikül kaynaklı paroksismal taşikardi, 152, 152ş
Ventriküler fibrilasyon, 152-155, 287-288
  60 devirli alternatif akım ve, 153-154, 153ş
  döngüsel hareketler ve, 153, 153ş, 154
  elekroşok defibrilasyon ve, 154-155, 155ş
  elektrokardiyogram ve, 154, 154ş
  kardiyopulmoner resüsitasyonda, 155
  miyokard infarktüsünden sonra, 254
  uyaran bölünmesi, 153ş, 154
  yeniden giriş, 153ş, 154
  zincirleme tepkime mekanizması, 153-154, 153ş
Ventriküler kaçış, 121, 149-150
Ventriküller
  beynin 763, 764, 764ş
  işlevleri, 107ş, 108, 110- 111, 110ş, 121
    aort kapak lezyonunda, 272- 273
    atım işi eğrisi, 112, 112ş
    basınçlar, 107ş, 108, 110-11, 110ş
    hipertrofisinde, 272- 273
    iş, 110- 111, 110ş
  kalp, 104
    akım geçişleri, 126-127, 126ş, 127ş,
    aksiyon potansiyeli iletisi ve, 117ş, 119-120, 120ş
    boşalması, 107ş, 108
    dolması, 107ş, 108
    işlev eğrileri, 112, 112ş
  ortalama elektriksel ekseni, 137-140, 137ş-140ş
    basınçlar, 483- 484, 484ş
    hipertrofisi, eksen deviyasyonunda, 138, 138ş
    koroner kan akımı ve, 250
    mitral kapak lezyonlarında, 273
Ventrobazal kompleks, 600
Venüller
  işlevi, 161
  kan dağılımı, 162ş
  kesit alanı, 162
  sempatik inervasyonu, 204, 205ş
Vermis, 699, 699ş, 704
  topografik temsili, 699-700, 699ş
Vesikoüreteral reflü, 312, 409
Vestibüler aygıt, 692-694, 693ş
  açısal hızlanmayı tanımada, 695-696, 695ş
  doğrusal hızlanmayı tanımada, 695
  kusmada, 824
  sakkülü, 693, 693ş, 694-695
  utrikülü, 693, 693ş, 694-695
  yarımdaire kanalları, 694, 694ş, 695-696, 695ş
Vestibüler çekirdekler, 688, 691-692, 691ş, 696-697, 696ş
Vestibüler sinir, 694, 694ş
Vezikointestinal refleks, 790
Villuslar
  araknoidal, 765
    emici yüzeyleri, 812-813, 812ş, 813ş
    fırçakenarları, 813, 813ş
    kan akımı, 779, 779ş
    kasılması, 788
    yenilenmeleri, 806
Virüsler, 18, 18ş
  kanserde, 41
Viseral ağrı, 603-605, 605ş
  iletisi, 604- 605
  lokalizasyonu, 604, 605ş
Viseral refleksler, 748
Vital kapasite, 475-476, 476ş
Vitaminler, 875-878, 875ş
  depolanmaları, 875
  eksiklikleri, 875
  fetal, 1044
  için gereksinimler, 875, 875t
    tiroid hormonunun etkileri ve, 936
  kalsiyum emilimi ve, 815
  karaciğerde depolanmaları, 862
Vitröz cisim, 623
Vitröz hümör, 623
Vokal ligament, 481, 481ş
Voltaj klamp testi, 63, 63ş
Von Willebrand faktör, 458
Von Willebrand hastalığı, 465
Vücut sıvıları. Ayrıca bakınız Kan; Beyinomurilik sıvısı (BOS): Hücredışı sıvı; Doku arası sıvı; Hücreiçi sıvı; İdrar: Su.
  bölmeleri, 292-293, 292ş
    hacim ölçümü, 295-296, 295ş, 296t
  dağılımı, 296–299, 298ş
  düzeltilmiş ozmolar aktivite, 294t, 298, 351
  indikatör-dilüsyon ölçümü, 295-296. 295ş
  ozmolarite, 294t 298
  ozmotik basıncı, 52, 294t, 298
  ozmotik dengesi, 298-299, 298ş
  ölçümü, 295-296, 295ş, 296t
  potansiyel boşluklarda, 305-306
  transselüler, 292. Ayrıca bakınız Beyinomurilik sıvısı (BOS).
  tutulması. Bakınız Ödem.
  yenidoğanda 1048

W

W gangliyon hücreleri
Warfarin, 466
Weber-Fechner ilkesi, 594
Wernicke afazisi
Wernicke alanı, 716, 718-719, 718ş, 721, 721ş

X

X gangliyon hücreleri, 637

Y

Y gangliyon hücreleri, 637
Yağ asitleri, 840. Aynı zamanda bakınız Trigliseritler.
  alfa-gliserolfosfatla kombinasyonu, 845,

845ş
asetil-Co A dönüşümü, 844-845, 845ş
beta-oksidasyonu, 842-843, 843ş
doğrudan emilimi 816
epinefrin etkisi, 970
glikozun dönüşümü, 964-965
hücredışı, 4
hücreiçi, 22, 22ş. Aynı zamanda bakınız Adenozin trifosfat (ATP).
insülin ve, 965
kanda taşınması, 841
plazma, 841
serbest, 841
taşınması, 841
Yağ hücreleri (adipositler), 12, 842. Aynı zamanda bakınız Adipoz doku.
Yağ(lar). Aynı zamanda bakınız Lipit(ler); Trigliseritler.
barsaktan emilimi, 816
birikimi, östrojen ve, 1018
depolanması, 842, 845. Aynı zamanda bakınız Adipoz doku.
insülin ve, 965 doku, Bakınız Adipoz doku.
emülsifikasyon. 811
enerji içeriği, 865-866, 866t, 966, 966ş
hidrolizi, 808
hücredışı, 46ş, 294ş
hücreiçi, 46ş
kahverengi, 887-888, 896
karbonhidrat üretiminde, 838
metabolizması. Aynı zamanda bakınız Trigliseritler.
büyüme hormonu ve, 846, 922-923
diyabetes mellitus tip I'de, 973-974
düzenlenmesi, 846
insülin ve, 965-966, 969-970
karaciğer, 842, 844, 861-862
karbonhidrat eksikliği ve, 846
kortizol ve, 846, 952
safra tuzları ve, 804-805
tiroid hormonu ve, 846, 936
nötral. 12ş, 46ş, 294ş, 850, Aynı zamanda bakınız lipit(ler),
oluşumu, 837-838, 842, 844-845, 845ş
protein koruyucu aktivitesi, 866
safra kesesi boşalımında, 803-804
sindirimi, 811-812, 811ş, 812ş
tüketimi, 874-875, 874ş
Yağlı çizgilenme, 849
Yama klemp testi, 48-49, 48ş
Yanıklar
su kaybı ve, 291-292
şok ve, 285
Yansıyan ağrı, 603-605, 603ş, 605ş
Yansıyan devreler, 581-582, 581ş-583ş
Yapay böbrek(diyaliz), 414-415, 414ş, 415t
Yapay soğutma, 900
Yapay solunum, 532, 532ş
Yarık bağlantılar, 92-93, 559, 771
Yarım daire kanalları, 693, 693ş, 694, 694ş
işlevi, 695-696, 695ş
reseptörleri, 576
Yaş
büyüme hormonu ve, 927
görme ve, 618
kalp debisi ve, 232, 233, 237
nabız basıncı ve, 173, 173ş
Yavaş dalga ritmi düz kas zar potansiyelinin, 97, 97ş, 772-773, 772ş
Yavaşlatıcı güçler, paraşütlü atlayışta, 543
Yeni doğanın hemolitik hastalığı, 421ş, 427, 454
Yenidoğan
hemolitik hastalığı, 421ş, 427, 454
sıkıntılı solunum sendromu, 474, 529, 1045
Yenidoğan. Ayrıca Fetus'a da bakınız.
alerjisi, 1049
arteryel basıncı, 1047
asit-baz dengesi, 1048
böbrek işlevi, 1048
büyümesi, 1051ş, 1052
C vitamini eksikliği, 1049
D vitamini, 1049
diyabetik annenin, 1050
dolaşımı, 1045-1048, 1046ş
endokrin sorunlar, 1049-1050
için beslenme, 1047, 1049
için demir, 1049
immunitesi, 1049
kalp debisi, 1047
kalsiyumu, 1049
kan hacmi, 1047
karaciğer işlevleri, 1048
kırmızı kan hücresi sayısı, 1047-1048, 1048ş
metabolik hızı, 1048-1049
prematüre, 1050-1051
sarılığı, 1048
sıvı dengesi, 1048
solunumu, 1047
solunumun başlaması, 1044-1045, 1045ş
tiroid hastalıkları, 1050
vücut sıcaklığı, 1048-1049, 1049ş
Yer çekimi basıncı. Bakınız Hidrostatik basınç.
Yerinde sayma refleksi, 682-683
Yılanbalığı, böbrek, 216
Yoğun cisimler, 93, 93ş
Yoğun çubuklar, 86, 861
Yorgunluk, nöromüsküler kavşakta, 88
iskelet kası, 82
sinaptik, 570
Yulaf kepeği, 851
Yutma merkezi, 783
Yutma, 782-784, 782ş
farinks evresi, 782-783
hastalıkları, 819
istemli evresi, 782, 782ş
özofagus evresi, 783-784
solunum ve, 783
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (Fitzgerald faktörü), 459t
Yüksek rakıma alışma, 519
anjiyojenez ve, 539-540
dağ hastalığı ve, 540-541
hematokrit ve, 539
hemoglobin ve, 539
hemoglobin-oksijen birleşmesi ve, 538, 538ş
hipoksi ve, 537-539, 538ş, 538t
hücresel etkileri, 540
kemik iliği cevabı, 422
kırmızı kan hücrelerine etkileri, 422, 539
mental yetkinlik, 539
oksijen difüzyon kapasitesi ve, 539
oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, 507, 540, 540ş
PO_2 ve, 537-538, 538ş, 538t
polisitemi ve, 427-428
pulmoner dolaşım ve, 539-540
pulmoner ödem ve, 540-541
serebral ödem ve, 541
solunumsal alkaloz ve, 397, 539
Yükseklik. Bakınız Yüksek Rakım.
Yürüme hareketi, 682-683, 683ş
Yüz tanıma, 717-718, 717ş, 718ş
Yüz, trigeminal nevralji, 605-606

Z

Z diski, 72-73, 73ş, 74-75, 75ş, 90ş
Zamansal (temporal) sumasyon
nöronlarda, 568
sinir liflerinde, 578, 578ş
Zedelenme akımı, kalpte, 141-145. 142ş-145ş, 254
Zehirli sarmaşık, 449
Zıt taşıma, 54-55
böbrek, 330, 330ş, 333
Zincir sonlandıran dizi, 31
Zona, 605
Zorlu ekspirasyon vital kapasite, 526, 526ş
Zorunlu idrar hacmi, 350, 356-357