

Böbreküstü bezleri (Adrenal bezler)

- Adrenal korteks
 - Adrenokortikal hormonlar (kortikosteroidler)

- Adrenal medulla
 - İşlevsel olarak sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir.
 - adrenalin, noradrenalin



Kortikosteroidler

– Mineralokortikoidler

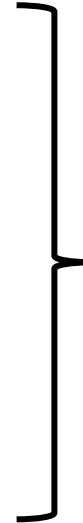
- Aldosteron (temel mineralokortikoid, %90)
- Deoksikortikosteron

– Glukokortikoidler

- Kortizol (temel glukokortikoid, %95)
- Kortikosteron

– Seks hormonları (adrenal androjenler)

- Dehidroepiandrosteron
- Androstenedion



C21 steroidleri



C19 steroidleri
(17-ketosteroidler)



Kortikosteroidler

– Zona glomerüloza

- Aldosteron

Aldosteron sentaz enzimi sadece zona glomerüloza'da bulunur.

- Kortizol ve seks hormonları sentezlenmez.

Zona glomeruloza'da 17α -hidroksilaz enzimi bulunmaz.

– Zona fasikülata

- Glukokortikoidler (ağırlıklı olarak)
- Seks hormonları

– Zona retikülaris

- Seks hormonları (ağırlıklı olarak)
- Glukokortikoidler

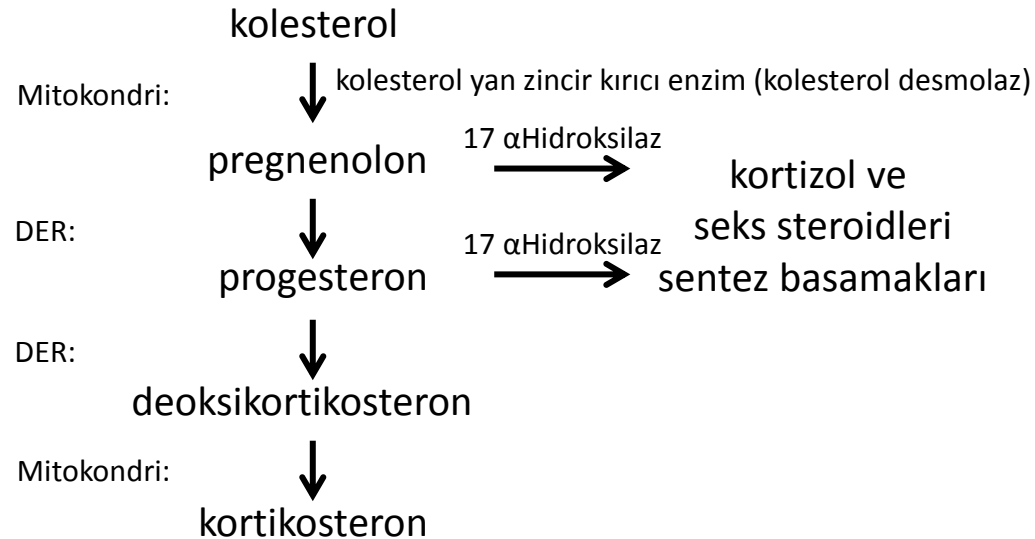
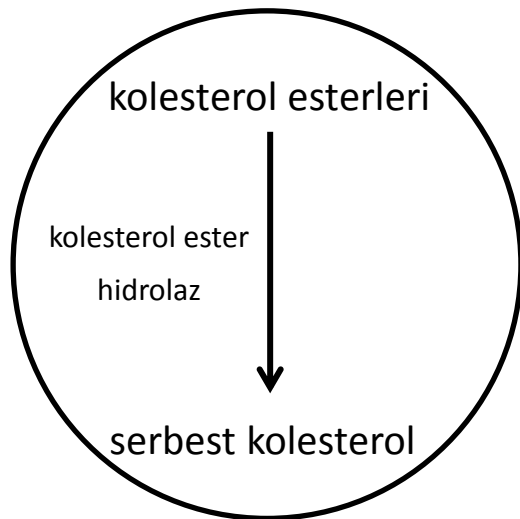


Kortikosteroidler: Sentez ve Metabolizma

- Kolesterolde sentezlenirler.
 - Siklopentanoperhidrofenantren çekirdeği içerirler.
 - Kolesterol: asetat'tan (kısmen) sentezlenir + dolaşımdaki LDL (çoğu) den sağlanır.

Zona fasikülata ve zona retikularis

lipit damlacıkları (sitoplazma)



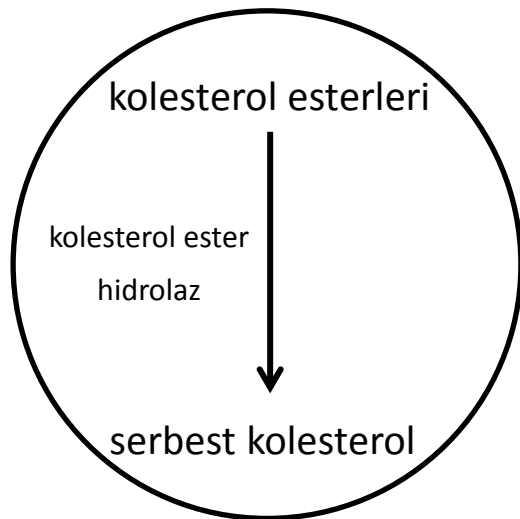


Kortikosteroidler: Sentez ve Metabolizma

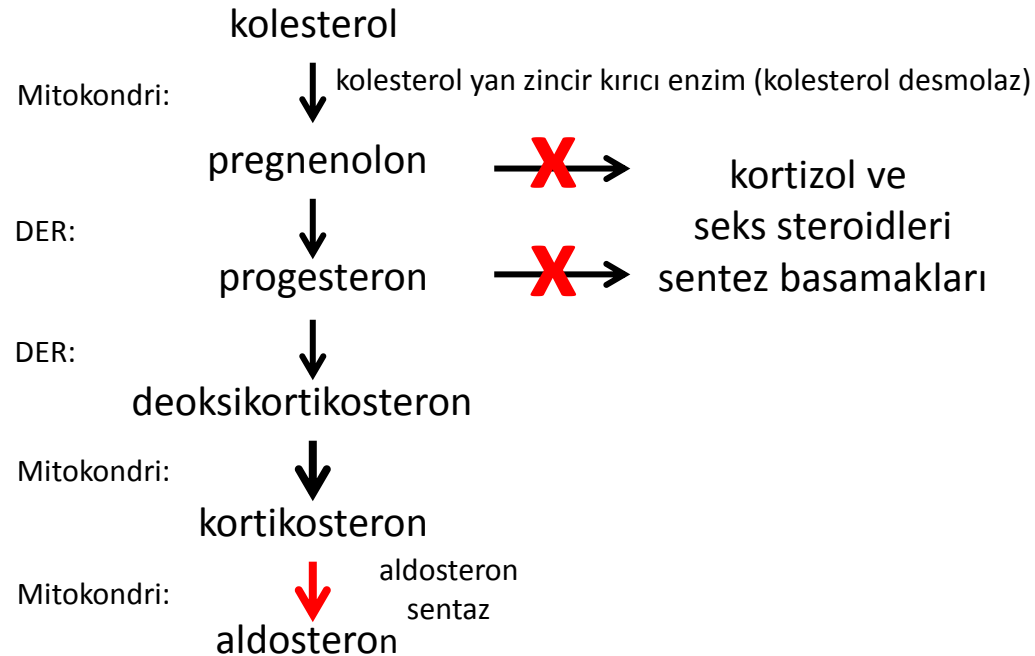
– Kolesterolde sentezlenirler.

- Siklopentanoperhidrofenantren çekirdeği içerirler.
- Kolesterol: asetat'tan (kısmen) sentezlenir + dolaşımdaki LDL (çoğu) den sağlanır.

lipit damlacıkları (sitoplazma)



Zona glomeruloza



Kortikosteroidler: Sentez ve Metabolizma

- Kortizol: %90-95 plazma proteinlerine bağlı (kortizol-bağlayıcı globülin=transkortin ve az miktarda albumin) Y.Ö.: 60-90 dak.

Aldosteron: %60 ı plazma proteinleri ile birleşir. Y.Ö.: yak. 20 dak.

- Başlıca karaciğerde yıkılırlar. Özellikle glukuronik aside ve daha az ölçüde sülfatlara konjuge olurlar. Bu konjuge maddelerin %25 i safrayla, %75 i idrarla atılırlar.



Mineralokortikoidlerin İşlevleri: Aldosteron

- Distal tübül ve toplayıcı kanallardaki esas (P) hücrelerde Na^+ reabsorpsiyonunu, eş zamanlı olarak K^+ sekresyonunu stimüle eder.
- Ter bezleri, tükürük bezleri ve kolonda aynen böbrek tübüllerindeki gibi etki gösterir. Ter ve tükürük bezlerinde primer salgı salgı kanallarından geçerken aldosteron etkisiyle sodyum klorürün büyük kısmı geri emilir, potasyum salgılanır. Aldosteron ayrıca kolonda sodyum gerimilimini belirgin şekilde artırarak feçesle sodyum kaybını önler.
- Distal tübül ve toplayıcı kanallardaki interkale (I) hücrelerde H^+ salgılanmasını stimüle eder (direkt etkiyle ve Na geri emiliminin indirekt etkisiyle).



Mineralokortikoidlerin İşlevleri: Aldosteron

Plazma aldosteron düzeyinin artması:

- ESS toplam sodyum miktarında ve ESS hacminde artışa neden olur.
- ESS sodyum konsantrasyonunda önemli bir artışa neden olmaz. Bunun nedeni, sodyumun geriemiimi sırasında eşzamanlı olarak eşit miktarda suyun da ozmotik olarak geriemiilmesidir (ek olarak susama ve ADH mekanizmalarının tetiklenmesi).



Mineralokortikoidlerin İşlevleri: Aldosteron

Yüksek miktarda aldosteron salgılanmasının sodyum biriktirici etkisi geçicidir:

Yüksek miktarda aldosteron salgılanması → hücre dışı sıvı hacmi ↑ → kan hacmi ↑ → kalp debisi ↑ → arter basıncı ↑ → basınç diürezisi ve basınç natriürezisi → aldosteron fazlalığına rağmen böbreklerde su ve tuz tutulması ile su ve tuz atılması arasında denge sağlanır (vücudun tuz ve su kazanma hızı sıfır olur) → aldosterondan kaçış (*aldosterone escape*)

Aldosteron salgısı sıfır olduğu zaman:

Büyük miktarlarda tuz ve su kaybedilir → ESS hacmi ↓ → kan hacmi ↓ → kalp debisi ↓ → dolaşım şoku → tedavi edilmezse genellikle birkaç gün içinde ölüme neden olur.



Aldosteron Salgısının Düzenlenmesi

Plazma K⁺ konsantrasyonunun artması aldosteron salgılanmasını önemli ölçüde artırır.

- Zona glomerülosa hücrelerini depolarize eder → voltaj kapılı Ca²⁺ kanalları açılır → hücre içi Ca²⁺ ↑
- Kolesterolün pregnenolona ve deoksikortikosteronun aldosterona dönüşmesini stimüle eder.

Plazma anjiyotensin II konsantrasyonunun artması aldosteron salgılanmasını önemli ölçüde artırır.

- Z. glomerülosa hücreleri: AT1 reseptörleri (G protein) → fosfolipaz C /protein kinaz C kaskadı ↑
- Kolesterolün pregnenolona ve kortikosteronun aldosterona dönüşmesi basamaklarında etkilidir.

Renin sekresyonunu uyaran faktörler:

Diyetle sodyum alımının kısıtlanması

Hemoraji

Hipotansiyon

Dehidrasyon

Ayakta durma

ACTH:

- Bazal düzeyde ACTH, gereken miktarlarda aldosteronun adrenal korteksten salgısı için yeterlidir. Ancak ACTH'nin tamamen yokluğu aldosteron salgısını belirgin olarak azaltabilir (izin verici rol = permissive role).
- Çeşitli stres koşullarında (hemoraji, fiziksel travma, cerrahi girişim, anksiyete) ACTH, glukokortikoid ve seks hormonlarının sekresyonu ile beraber aldosteron sekresyonunu da stimüle eder.
- Adrenal korteks hücrelerinde → MC2R (Gs) → adenilil siklaz / cAMP / PK-A kaskadı ↑
- KEH aktivitesini uyarır ve kolesterolün pregnenolona dönüşmesini stimüle eder.

Plazma Na⁺ konsantrasyonundaki değişikliklerin etkisi genellikle önemsizdir.



Aldosteron: Etki mekanizması

- Genomik etki : Esastır.
 - Sitoplazmada reseptörüne (MR) bağlanır.
 - Hormon-reseptör kompleksi çekirdeğe hareket eder. Burada belirli DNA bölümleri üzerinde etkili olur.
 - Sodyum, potasyum ve hidrojen transportu ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunda artışa neden olur:
 - Renal tübüler hücrelerin lüminal membranında epitelyal sodyum kanallarının (ENaCs) aktivitesini ve sentezini artırır.
 - Renal tübüler hücrelerin bazolateral membranında $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP az enzim proteininin sentezini artırır.
- Non-genomik etki:
 - Aldosteronun hücrede membran reseptörlerine de bağlandığı ve $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pompa aktivitesini artırdığına dair bulgular mevcut.

Glukokortikoidler: Kortizol

- Kortizol (hidrokortizon): %95
- Kortikosteron



Kortizol: Strese karşı koymada gereklidir !

– Stres

Homeostazisi bozan/ bozma potansiyeli taşıyan fiziksel, kimyasal ve emosyonel stimuluslardır (Fiziksel travma, sıcak, soğuk, egzersiz, infeksiyon, ağrı, cerrahi girişim, immobilizasyon, hipoglisemi, hemoraji, korku, anksiyete, endişe).

Stres fizyolojik parametrelerde önemli bir değişiklik olmasını önlemek üzere moleküler, hücresel ve sistemik düzeyde bazı mekanizmaları aktive eder.

Tüm stres koşullarına en temel yanıt adrenal korteksten glukokortikoid hormon kortizol sekresyonunun artmasıdır. Kortizol sekresyonunda artışa neden olan herhangi bir olay stres olarak tanımlanır.



Strese yanıt olarak kortizol sekresyonunun artması esas olarak **hipotalamus-ön hipofiz sistemi** tarafından düzenlenir.

Hipotalamus : CRH (kortikotropin serbestleştirici faktör)

- CRH salgılayan nöronların gövdeleri başlıca paraventriküler çekirdeklerde bulunur.
- Bu çekirdekler limbik sistem ve beyin sapından birçok sinirsel bağlantılar alır.

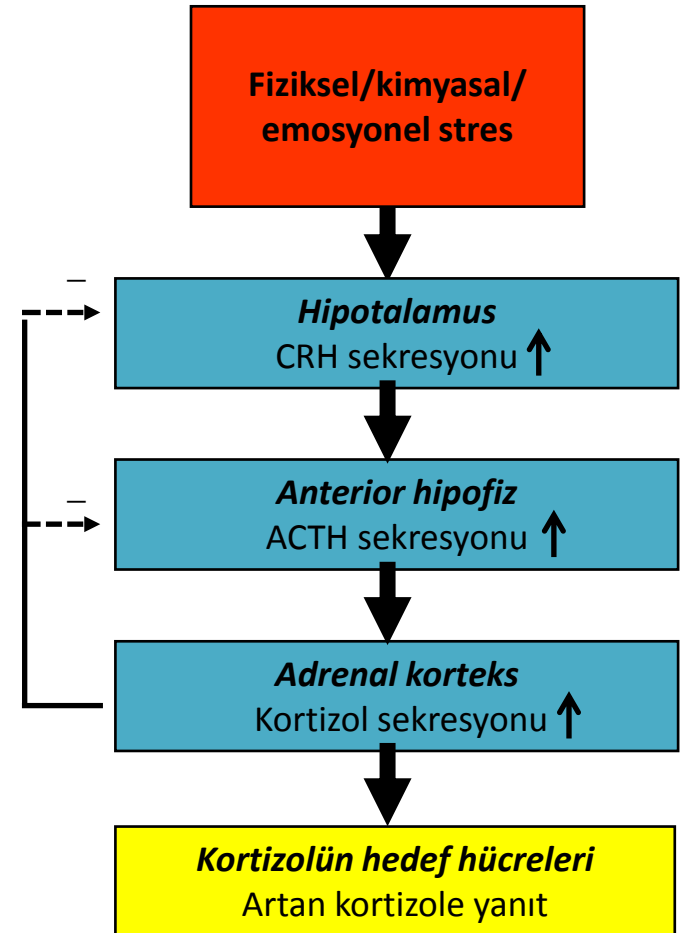
Ön hipofiz bezi: ACTH (adrenokortikotropin, kortikotropin)

- CRH yokluğunda küçük miktarlarda salgılanır.
- Herhangi bir fiziksel stres/mental stres CRH aracılığıyla ön hipofizden aşırı ACTH salgılanmasına neden olur.

Adrenal korteks: Kortizol

- Glukokortikoidlerin hem bazal sekresyonu hem strese uyarılan sekresyonu ACTH ya bağımlıdır.
- ACTH adrenokortikal hücrelerde : MC2R(Gs) → adenilil siklaz / cAMP / Protein kinaz A kaskadı ↑ :

- (1) KEH aktivitesini uyarır (lipit damlacıklarında depolanmış kolesterol esterlerinden serbest kolesterol oluşumu artar)
- (2) Kolesterolün pregnenolona dönüşmesini stimüle eder (hız kısıtlayıcı basamak)
- (3) Glukokortikoidlerin sentezi ile ilişkili enzimlerin sentezini artırır.





Kortizol Salgısının Düzenlenmesi

ACTH, CRH ya ek olarak başka hormonlar (stres koşullarında genellikle artan **vazopressin** ve **adrenalin**) tarafından da stimüle edilir.

Ayrıca birçok **sitokin** (IL-1 dahil) ACTH sekresyonunu doğrudan ve CRH sekresyonunu stimüle ederek uyarabilmektedir. İmmün sistemin dahil olduğu stres koşullarında strese yanıtın sağlanmasında önemlidir.

ACTH gün boyunca stres uyarılarına yanıt olarak düzensiz patlamalar şeklinde salgılanır. Kortizol salgılanma hızı da bu patlamalara yanıt olarak artar ve azalır. Bu patlamaların frekansı sabah erken saatlerde en yüksek, akşam saatlerinde en düşüktür (glukokortikoid salgısının sirkadiyen=diüurnal ritmi). Diüurnal ACTH ritminden hipotalamusun supra-kiazmatik nükleusu sorumludur.

Kortizol: Strese karşı koyma için esansiyeldir !

- Organik metabolizma üzerindeki etkileri
- Anti-inflamatuvar etkileri
- Spesifik immün yanıtın supresyonu
- İzin verici (permissive) etkisi
- Esansiyel olmayan fonksiyonların inhibisyonu

- Stresle ilişkili olmayan etkileri

Organik metabolizma üzerindeki etkileri

Anti-inflamatuvar etkileri

İmmünosupresif etkileri

Permisif etkisi

**Esansiyel olmayan
fonksiyonların
inhibisyonu**

**Stresle ilişkili olmayan
etkileri**

Organik metabolizma üzerindeki etkileri

Amino asit, glukoz ve yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarını artırır :

Vital organlar için gerekli glukozun sağlanması

Hücrel enerji kaynağı olarak yağ asitlerinin öncelikli olarak kullanılması

Hasara uğrayan dokunun onarımı

Anti-inflamatuvar etkileri

Fosfolipaz A₂ inhibitörüdür. Fosfolipaz A₂ membran fosfolipitlerinden araşidonik asidi serbestleten enzimdir.

Mast hücreleri ve bazofillerden histamin serbestlemesini inhibe eder.

Lizosomal zarları stabilize eder.

Hasarlı bölgede kapiller geçirgenliği azaltır.

Lökositlerin inflamasyon alanına göçünü ve harap olmuş hücrelerin fagositozunu azaltır.

İL-1'in serbestlemesini azaltarak ateşi düşürür.

İmmünosupresif etkileri

Sitokinlerin (IL-2) üretimini, lenfosit proliferasyonunu ve dolaşımdaki lenfosit sayısını azaltır.

Antikor yapımını inhibe eder.

Yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücrelerinin aktivitesini baskılar.

Permisif etkisi

Bazı hormonların etkileri ancak glukokortikoidlerin varlığında gerçekleşebilir:

Glukagonun ve katekolaminlerin kalorijenik etkileri

Katekolaminlerin lipolitik, pressör ve bronkodilatör etkileri

Esansiyel olmayan fonksiyonların inhibisyonu

Stresle ilişkili olmayan etkileri

Kemik: Kemik rezorbsiyonunu artırır.

Bağ dokusu: Fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu inhibe eder.

Su metabolizması: ADH sekresyonu ve ADH etkisini inhibe eder.

Gastrointestinal sistem: Gastrik asit sekresyonunu stimüle eder.

Fetal yaşam: Tip II alveolar hücre differansiyasyonu ve maturasyonunu indükler.



Kortizol: Organik Metabolizma Üzerindeki Etkileri

- Kan glukoz konsantrasyonunda artışa neden olur.
 - Glukoneogenezin uyarılması
 - Karaciğer-dışındaki dokularda protein katabolizmasını artırır. Karaciğere glukoneogenez için daha fazla amino asit sağlanır.
 - Lipolizi artırır. Karaciğere glukoneogenez için daha fazla gliserol sağlanır.
 - Karaciğer hücrelerinde glukoneogenez için gerekli tüm enzimleri artırır.
 - Hücrelerin (beyin dışında) glukoz alımını ve kullanımını inhibe eder.
- Yağ dokusunda trigliserit katabolizması artırır ve yağ asitleri ve gliserolün kana serbestlemesini hızlandırır. Plazmada yağ asitlerinin konsantrasyonu ve enerji için kullanımları artar. (büyük miktarda keton cisimleri oluşur)
- Hücrel protein depolarında ↓, karaciğer ve plazma proteinlerinde ↑
 - Karaciğer-dışındaki dokularda
 - Hücrelere amino asit taşınmasını inhibe eder. }
 - RNA oluşumunu inhibe eder. }
 - Protein katabolizmasını ve amino asitlerin plazmaya serbestlemesini hızlandırır. }
 - Karaciğer hücrelerinde
 - Karaciğer hücrelerine amino asit transportunu artırır. }
 - Protein sentezi için gerekli enzimleri artırır. }

protein sentezi ↓

protein sentezi ↑
plazma proteinleri sentezi ↑

Kortizol: Etki Mekanizması

- Genomik etki
 - Hücre içi reseptörlere bağlanır.
 - Hormon-reseptör kompleksi → belirli DNA segmentlerinin transkripsiyonu üzerinde etkili olur.
 - Çeşitli genlerin transkripsiyonunda artış/azalma
- Genom-dışı etkiler ?



Adrenal Seks Hormonları

- Böbreküstü bezi korteksinden adrenal androjenler denilen (en önemlisi **dehidroepiandrosteron**) testosterona göre androjenik aktivitesi daha düşük olan birçok erkek seks hormonu salgılanır.
- Normal koşullarda insanda etkileri zayıftır. Dişide koltuk altı ve genital kılların büyümesinde bu hormonların rolü vardır.
- Adrenal androjen **androstenedion** adrenal dışı dokularda testosteron ve estrojenlere dönüştürülür. Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda estrojenlerin önemli bir kaynağıdır.

KAYNAKLAR

Ganong's Review of Medical Physiology: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, 24. Edition, McGraw Hill

Tıbbi Fizyoloji: Guyton ve Hall, Çeviri Editörü: Prof.Dr.Berrak Ç. Yeğen, Onikinci Basım, Nobel Tıp Kitabevleri

Vander's Human Physiology: Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Eleventh Edition, McGraw-Hill

Berne & Levy Physiology: Koeppen BM, Stanton BA, Sixth Edition, Mosby Elsevier

Medical Physiology, Principles for Clinical Medicine: Rhoades RA, Bell DR, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins

Medical Physiology: Boron WF, Boulpaep EL, Third Edition, Elsevier