

# ENDOKRİN SİSTEM FİZYOLOJİSİ

## I.BÖLÜM

Prof.Dr.Çiğdem ALTINSAAT

Bedende kontrol ve düzenleme görevli endokrin sistem, iç salgı bezlerinden salgılanan hormonlar aracılığı ile organizmada protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, hücrelerin yenilenmesi, büyüme, gelişme ve üreme, bağışıklık gibi işlevlerin düzenlenmesi ile görevlidir. Endokrin sistem, davranışların kontrolünde önemli role sahiptir. Hormonlar etkilerini sinirsel etkiye göre daha uzun sürede gösterir.

Sinir sistemi ile birlikte bedenin çeşitli tehlikelere karşı bedenin iç dengesini korumaya yönelik çeşitli mekanizmaları etkinleştirerek, kontrol eder. Endokrin hücrede sentezlendikten sonra hücrelerarası sıvıya ve kana geçip salındığı yerden ilgili **hedef hücreye** giderek programlanmış işlevleri başlatan, devam etmesini sağlayan ya da baskılayan, kimyasal haberci moleküllere hormon denir.

**Hedef hücre:** Belli bir hormon için özgün reseptörleri taşıyan hücre o hormonun hedef hücresidir.

### Hormonlar ve Homeostazis

- Geri bildirim sistemleri
- Glukoz homeostazisi
- Kalsiyum homeostazisi
- Su dengesinin kontrolü
- Vücut ısısının kontrolü
- Besin alımının ve beden ağırlığının kontrolü
- Cinsel davranış ve üremenin düzenlenmesi
- Büyümenin düzenlenmesi

### KİMYASAL İLETİŞİM SİSTEMLERİ (Hormonların dokulara geçiş şekilleri)

- Endokrin: salındıktan sonra doğrudan kana geçerek taşınan hormonların kullandığı yoldur.
- Nöroendokrin: Bazı sinir hücreleri hormon yapıp bu maddeyi kana salgılayabilme yeteneğindedir. Örn: Oksitosin hipotalamusta bulunan sinir hücresi gövdesinde (soma) yapılıp, bir nörotransmitter gibi akson boyunca taşınarak arka hipofizde bulunan akson sonlarında depolanabilir ve buradan hücrelerarası sıvıya ve kana bırakılır.
- Epikrin: Hormon ekstraselüler sıvıya geçmeden birbirine komşu hücrelerin 'gap junction' denilen deği boşluklarından geçebilir.
- Nöroktrin: Hormonların bazıları nörotransmitter maddelerde olduğu gibi nöronlar arasındaki sinaptik aralıktan yararlanabilir.
- Parakrin: bazı (öz: prostaglandinler gibi yerel hormonlar) hormonlar kana geçmeden önce interstisyel sıvıya diffüze olur. Çok yakındaki komşu hücre üzerinde özgün reseptörü olduğu için etkisini bu hücrelerde gösterir.
- Otokrin: Bazı hormon niteliğindeki maddeler sentez edildikleri hücreden interstisyel aralığa bırakıldıktan sonra tekrar kendisini salgılayan hücre üzerinde yer alan özgün reseptörüne bağlanarak bu hücredeki özgün işlevlerin otokontrolünde yer alır. Örn: Birçok bağışıklıkla ilgili düzenlemeler, sitokinler

## Kimyasal Haberciler

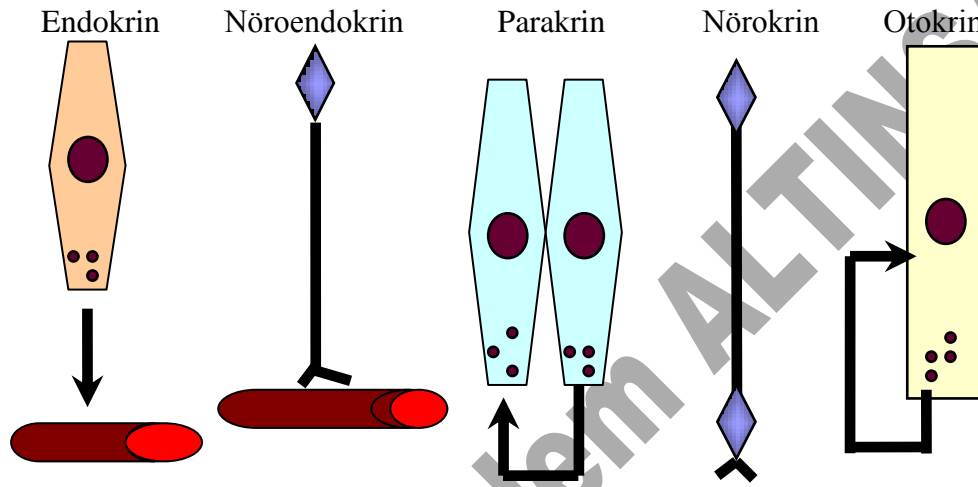
Feromonlar: organizmalar arası iletişim molekülleri

Hormonlar: hücreler arası iletişim molekülleridir. Endokrin bez(ler) ve hücrelerde yapılırlar. Sentez edildikleri yerden hücrelerarası sıvıya oradan kana geçerek taşınırlar. Hedefleri diğer dokulardaki kendisine özgün reseptörlerdir. Hedef hücrede ve dokuda fizyolojik cevaplar oluştururlar.

Nörohormonlar: Sinir hücrelerinde yapılan hormonlardır. Örn: Hipotalamustan salınan Salgılatıcı (-RH) ve inhibe edici (-IH) hormonlar CRH, GnRH, GHRH, GH-IH gibi.

Lokal Hormonlar: Etkilerini salındıkları yerde hücrelerarası sıvıya geçerek ya da yakın hücrelerde gösteren hormon niteliğinde haberci moleküllerdir. GI kanalda yer alan çeşitli hücrelerden salınan haberci moleküller (sekretin, CCK-PZ)

Birçok dokuda bulunan histamin, Büyüme faktörleri (endotelial büyüme F., nöral büyüme faktörü) ve eikosanoidler (prostaglandinler, prostasiklinler..) gibi



## HORMONAL ETKİLEŞİM

Aynı dokuyu hedef kabul eden farklı iki hormon, hücredeki işlevleri aralarındaki özel etkileşimlerle düzenleyebilir.

1.*Sinerjik (aynı yönde, eş) etkileşim*: İki farklı hormonun hücrede aynı etkiyi oluşturmak üzere beraber hareket etmeleridir. Herbir hormon tek başlarına aynı yanıt oluşturabilir. İki hormon hücreye beraberce etki ettiklerinde daha büyük bir yanıt oluşturabilirler. Örn: Norepinefrin ve Epinefrin beraberce birçok fizyolojik cevabın ortaya çıkmasını sağlar. LH ve FSH hormonlarının ovülasyona etkisi, tiroksin ve epinefrinin kan glukoz düzeyini artırıcı etkisi, büyüme hormonunun insülin ile büyüme üzerine etkileri sinerjik etkiye güzel birer örnektir.

2.*Permisif (izin verici) etkileşim*: Hormon, hedef dokunun ikinci bir hormonun işlevine izin verecek şekilde yanıt vermesini kolaylaştırır. Diğer hormonun işlevini izin verir. Örn: uterusun önceden östrojenle karşılaşması progesteron reseptörlerinin oluşumunu uyarır.

Toplamalı (Additif): Herbir hormon ayrı ayrı aynı yanıt oluşturabilir ancak beraberce daha büyük bir yanıt oluşturmak üzere etkinliği stimüle ederler. Norepinefrin (NE) ve Epinefrin

3. *Antagonist (zıt) etkileşim:* Bir hormonun etkisi ile diğer hormonun etkisinin azalması veya ortadan kalkmasıdır. Örn: İnsulinin kan glikoz düzeyini azaltıcı etkisine karşın ve glukagon ve epinefrin kan glikozunu yükseltici etkisi vardır. Kalsitonin ve parathormonun kan kalsiyum düzeyine zıt etkilidir.

Kandaki hormon düzeyi hormon salınımının direkt göstergesi olarak kabul edilir.

Yarılanma ömrü kandaki hormon düzeyinin referans düzeyin yarısına düşmesi için gereken süredir. Dakikadan günlere kadar değişik süreler olabilir.

Hormonun dokular üzerinde etkisini gösterebilmesi için fizyolojik sınırlar olarak kabul edilen bir düzeye sahip olmalıdır.

## **HORMONLARIN SINIFLANDIRILMASI**

Hormonlar başlıca kimyasal yapılarına ve polaritelerine göre sınıflandırılabilir.

### **KİMYASAL YAPILARINA GÖRE:**

**Peptid, polipeptid ve küçük yapı protein hormonlar:** yapılarında çeşitli sayıda aminoasit kalıntısı bulunur. Peptid ya da polipeptid zincirler halindedir.

- ADH (Vazopressin)
- Oksitosin
- Hipotalamustan salınan –RH ve –IH hormonlar (GnRH, CRH, GHRH, GH-IH...)
- Büyüme hormonu. (GH)
- Pankreastan
  - İnsulin, Glukagon
- Paratiroidlerden
  - Parathormon (PTH)
- Tiroid C Hücrelerinden;
  - Kalsitonin (CT)
- Kalpten Atrial Natriüretik Peptid (ANP)
- Adipoz Dokulardan;
  - Leptin, Resistin
- GI den salınan hormonlar; gastrin, sekretin, glukagon

**Glikoprotein hormonlar,** bir veya daha fazla karbonhidrat (CHO) grupları ile konjuge olmuş protein yapısındadır. Uzun polipeptidler (>100) dir.

Bu gruptaki hormonlar, Ön Hipofizden salınan

- Tiroid Uyarıcı Hor.(TSH)
- Luteinleştirici Hormon (LH)
- Folikül Uyarıcı Hor. (FSH) örnek verilebilir.
- Böbreklerden - Eritropoietin
- Üreme Organlarından -İnhibin
- insan ve kısrak koriyonik gonadotropinleri (hCG, PMSG)

**Amin hormonlar;** belli bir amino asitten köken alan hormonlardır. Örneğin; tiroid hormonları (T3, T4) tirozin amino asitten, serotonin ve melatonin hormonları triptofandan, katekolaminler ise tirozin amino asitin enzimatik olarak dihidroksifenilalanine sonra Epinefrin ve norepinefrin (NE) dönüştürülmesi ile Adrenal Medulladan salınırlar.

**katekolaminler:** dihidroksifenilalanin (DOPA), dopamin, epinefrin ve norepinefrin

**Steroid hormonlar;** kolesterolden sentezlenen hormonlardır. Lipofilik hormonlardır. Protein yapıdaki hormona göre daha uzun ömürlüdürler. Örneğin; gonadlardan sentezlenen Gonadal Hormonlar

- Androjenler (Testosteron)
- Östrojenler
- Progestinler (Progesteron)

Adrenal bez Korteks Hor;

- Mineralokortikoidler (Aldosteron)
- Glukokortikoidler (Kortizon, Kortisol)
- Androjenler

Böbreklerden;

- Kalsitriol (D Hormon)

**Yağ asidi türevleri;** Araşidonik asitten köken alan **prostaglandin, prostasiklin**, tromboksan ve lökotrienler gibi hormonlar (**Eikozanoidler**)

### **AİLE OLARAK NİTELENEN HORMON GRUPLARI**

#### **Opiyomelanokortin ailesi**

Kortikotropin (ACTH) Melanosit stimüle edici hormon (MSH)  $\beta$ -endorfin

#### **Glikoprotein ailesi**

Tirotropin (TSH)

Gonadotropinler

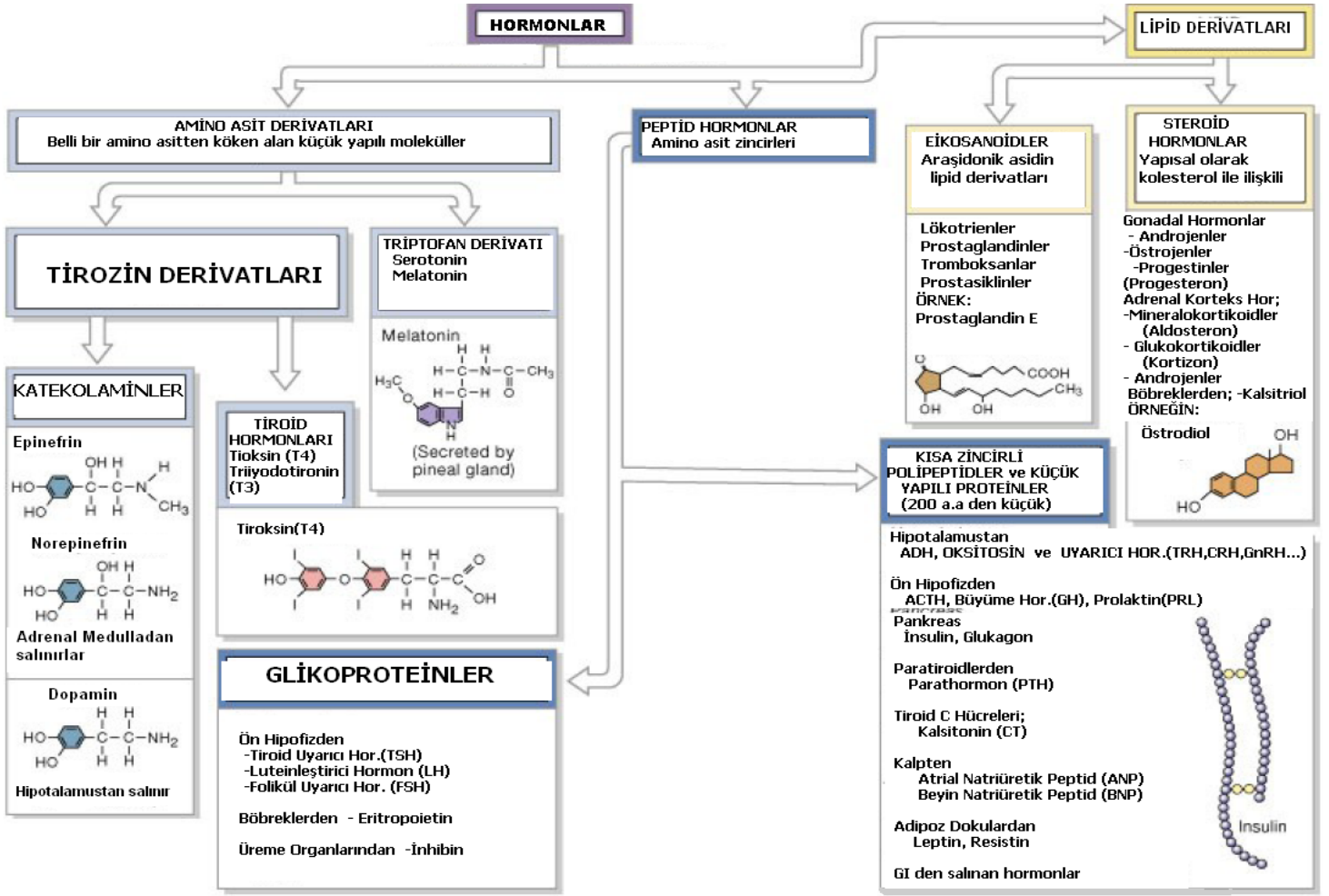
Luteinleştirici hormon (LH)

Folikül stimüle edici hormon (FSH)

#### **Somatomammotropin ailesi**

Somatotrop hormon (Büyüme hormonu, GH)

Prolaktin (PRL)



Şekil 1. Hormonların kimyasal Yapılarına göre sınıflandırılması

## Polaritelerine göre:

**Lipofilik hormonlar** – yağda eriyebilirler kan dolaşımında taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınarak hedef dokuya ulaştıklarında yağda eriyebilme özelliklerinden dolayı hücre zarını kolayca geçebilirler. Steroid hormonların reseptörleri sitozolde, T3 ve T4 hormonlarının reseptörleri hücre çekirdeğinde bulunur. – steroid hormonlar ile tiroid hormonları (T3,T4)

**Dikkat!** tiroid hormonları (T3,T4) amin hormon olmalarına rağmen lipofilik yapıdadır.

**Hidrofilik hormonlar** – suda eriyebilir özellikte – steroid hormonlar ile tiroid hormonlar dışında kalan peptid, protein, amin grubu hormonlar hidrofiliktir. Yani, suda eriyebilir özellik taşırlar. Bu hormonlar yağda eriyemedikleri için hücre zarını geçemezler ve hücre zarında bulunan hormonun kendisine özgün reseptörüne bağlanırlar. Hücrede hormona bağlı yanıt ancak ikincil haberciler aracılığı ile gerçekleştirilir. Siklik adenozin monofosfat (cAMP), kalsiyum, inozitol trifosfat (IP3), diasilgliserol (DAG), tirozin kinaz ikinci haberci olarak görev yapan moleküllerdir

Hormonların birçoğu kana geçtikten sonra bir proteine bağlanarak taşınır. Kortizol, aldosteron, kortikosteroid bağlayan globuline (Transkortin) bağlanır. Testosteron ve östrojen bağlayan proteinlere sex hormonu bağlayan globulin adı verilir. Gebelikte ve neonatal evrede

östrojenleri bağlayan proteinlerden biri 'alfa fütöprotein' dir. Tiroid hormonları olan T3 ve T4 ise tiroksin bağlayan globulin ve tiroksin bağlayan prealbümin ile taşınır.

## Hormon Reseptörleri yerleşimi

Kimyasal yapıları benzeyen hormonların etki mekanizmaları da benzerlik gösterir. Reseptör proteinlerin varlığı ve çalışma mekanizması hormonun doğal kimyasal yapısı ile ilgilidir. (Özgünlük):Hormonun hedef hücreyi tanıyabilmesi için özelleşmiş reseptörü bulundurması gerekir.

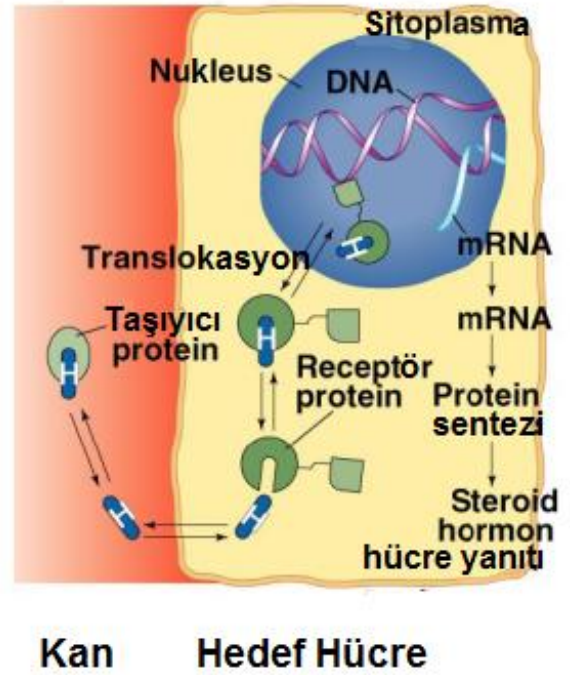
### Hormon–Hedef hücre seçiciliği

- Hormonların aktive edebildikleri hücreler hedef hücrelerdir. Hedef hücrelerde hormonun bağlanabileceği özgül reseptörler bulunmalıdır. Reseptörler hücre zarında, plazmada ya da çekirdekte bulunabilir.
- Hormonun hücresel reseptör proteininin yerleşim yeri kimyasal özelliği ile ilişkilidir.

## LİPOFİLİK HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMASI

**Lipofilik hormonlar;** Kan dolaşımı ile hedef dokuya ulaştıklarında hücre zarını kolayca geçebilirler. Bu grup hormonların özgül reseptörleri sitozolde ya da çekirdekte bulunur.

-Ovaryum, testis ve plesantadan, böbreküstü korteksinden salınan steroid hormonların reseptörleri sitozoldedir. Hormon (1. Haberci molekül) kanda taşıyıcı proteini ile taşınır. Taşıyıcı proteininden kurtulur ve yağda eriyebilir nitelikte olduğu için hücre zarını kolayca geçer ve sitozolde bulunan özgün reseptörüne bağlanarak çekirdeğe gider. Burada ilgili gen lokusuna bağlanır, proteinlerin sentez edilmesi yolu ile hücrenin çeşitli işlevlerini yerine getirmesini sağlar (Fizyolojik Yanıt). Şekil 2

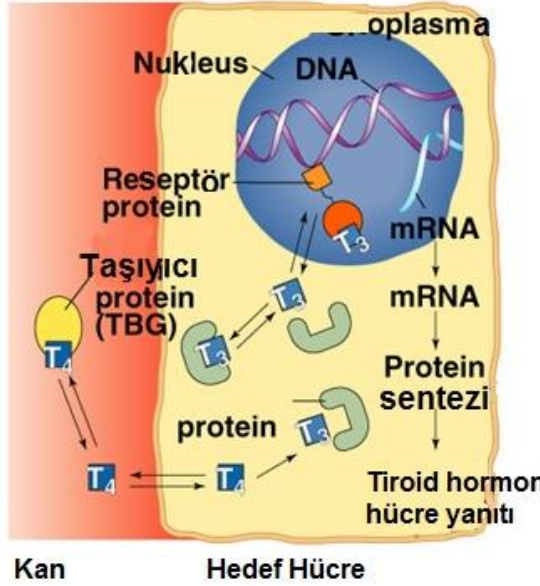


### **Şekil 2. Steroid hormonların etki mekanizması**

*Steroid hormonlara özgün reseptörlerin iki tipi ile bir araya gelerek homodimer denilen yapıları oluşturur. Aktif hale gelen bu reseptör sistemi transkripsiyon faktör gibi davranarak protein sentezini başlatır.*

Tiroid hormonları olan T3 ve tiroksin (T4) amin hormon olmalarına rağmen lipofilik özelliktedir. Reseptörleri hücre çekirdeğinde bulunur. Dolaşımdaki T3 ve T4'ün büyük bir kısmı taşıyıcı proteine bağlıdır. Hücreler gittiğinde taşıyıcı

proteinden kurtularak hücre zarını geçer. Tiroksin (T4→T3) hücrede aktif formu olan T3'e indirgenir ve sitozoldeki taşıyıcı proteini ile çekirdeğe götürülür ve çekirdekte bulunan özgün reseptörüne bağlanarak ilgili gen lokusunu aktive eder.

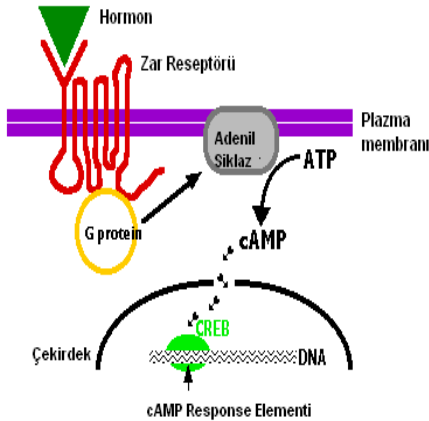


**Şekil 3. Tiroid hormonun etki mekanizması**

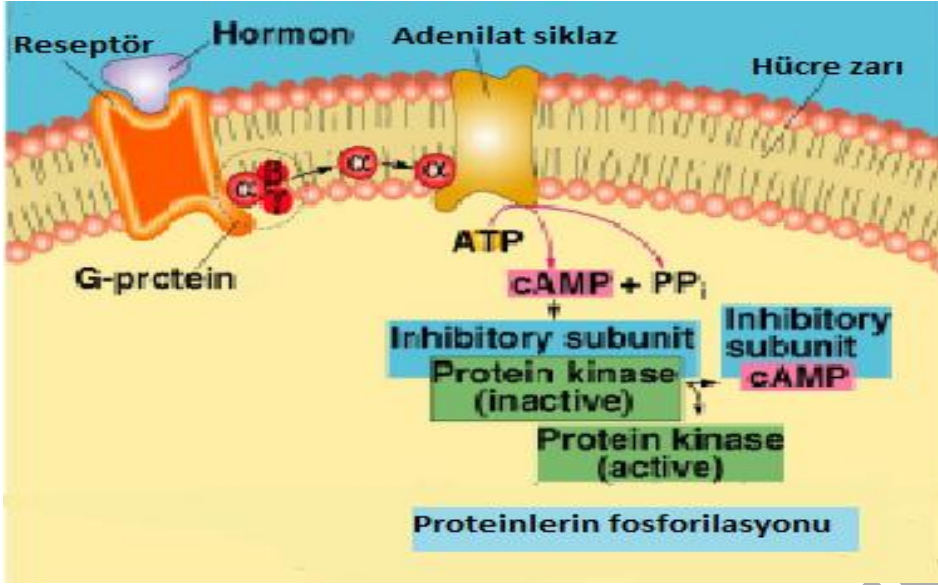
*Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiodothyronin (T3) hormonlarını sentezler. T3 hücre çekirdeğine girer ve reseptörün ligand bağlayıcı parçasına bağlanır. Protein sentezinin başlayabilmesi için Hetero-dimer'e ihtiyaç vardır. [Tiroid hormonu plus 9-cis-retinoik asit]*

**Hidrofilik hormonlar;** Bu hormonlar yağda eriyemedikleri için hücre zarını geçemezler ve hücre zarında bulunan hormonun kendisine özgün reseptörüne bağlanırlar. Hücrede hormona bağlı yanıt ancak ikincil haberciler aracılığı ile gerçekleştirilir. Siklik adenosin monofosfat (cAMP), Siklik guanozin monofosfat (cGMP), kalsiyum, inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3), diasilgliserol (DAG), tirozin kinaz ikinci haberci olarak görev yapan moleküllerdir.

**Şekil 4: Adenilat Siklaz yolu**

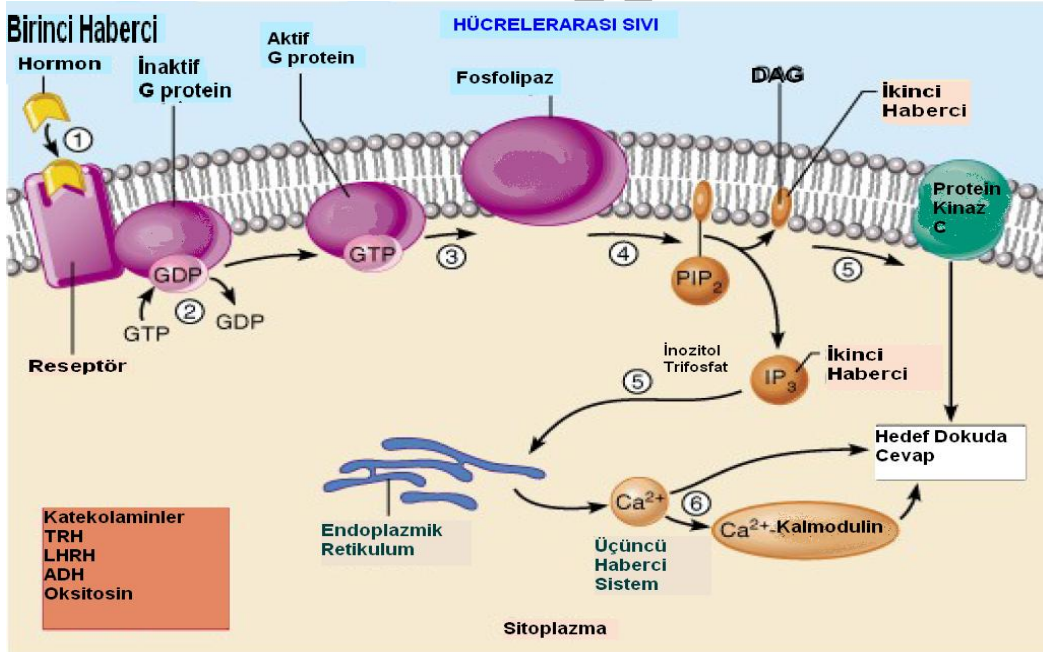






**A-Adenilat Siklaz (AC) yolu** – hormon reseptöre bağlanmak suretiyle G-proteine yapışık bir alt üniteyi aktive eder böylece AC’ı etkin hale gelir. AC;  $ATP \rightarrow cAMP + PP_i$  reaksiyonunu katalize eder. cAMP öncelikle protein kinazları aktive ederek sonrasında diğer enzimlerin etkinleşmesini sağlar.

**B-Fosfolipaz C (PLC) yolu–**



Şekil 5: Fosfolipaz C (PLC) yolu

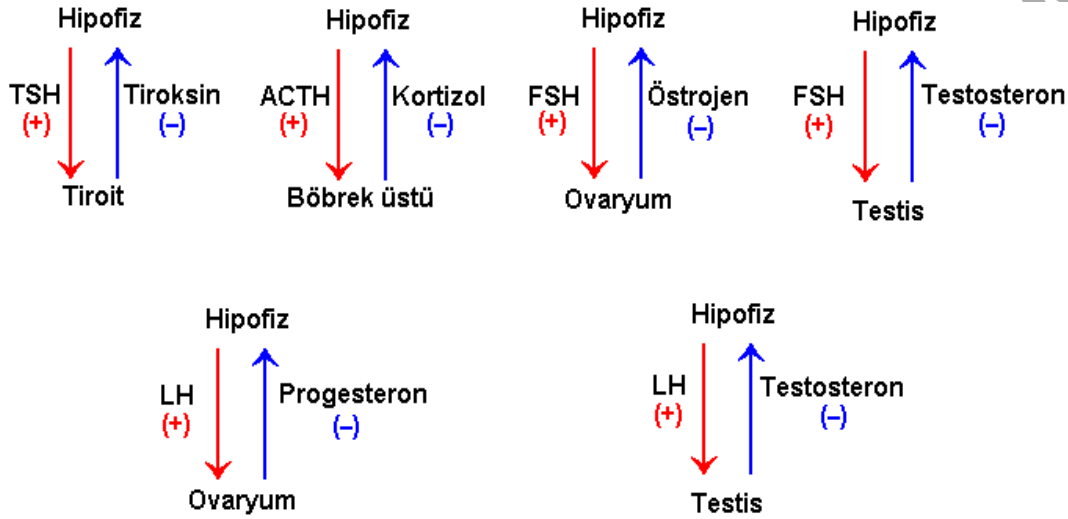


Hormon reseptöre bağlandığında G-proteine bağlı alt üniteyi aktif hale getirir. adjacent G-protein, PLC etkinleştirir. Substratları olan inositol trifosfat (IP3) ve diasil gliserol (DAG)'ü çalıştırır.

IP3, ER kalsiyum kanallarının açılmasını sağlar. Kalsiyum ER'dan dışarı çıkarak sito  $Ca^{++}$ . Kalmodulin molekülünü aktive ederek, diğer enzimleri değişiklikleri ortaya çıkmasını sağlayan protein kinazları etkinleştirir...

## HORMONAL KONTROLDE GERİ BİLDİRİM (FEED BACK) MEKANİZMASI

Endokrin bezlerin salgıladıkları hormonlarla birbirinin çalışmasını düzenlemesine **geri bildirim (feed back)** denir.



**Olumsuz Geribildirim:** Bir endokrin bezin salgıladığı hormon, kendisinin salgılanmasını kontrol eden endokrin bezin salgı yapmasını durduruyorsa buna **Olumsuz Geribildirim:** (negatif feedback) denir.

**Örnek:**

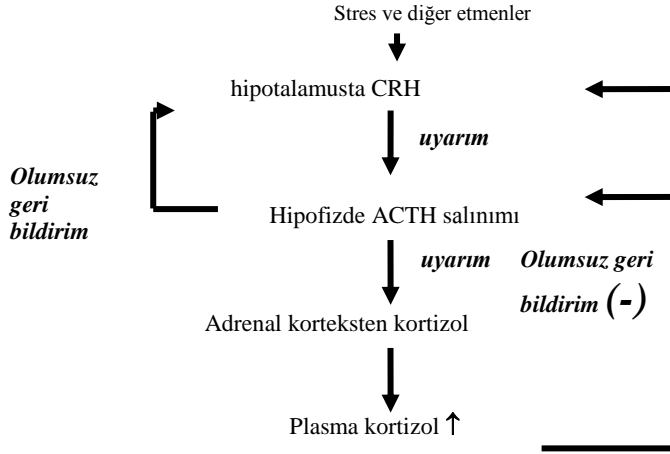
Tiroit bezi den salınan Tiroksin ( $T_4$ ) kana geçer → Hipofiz bezinden salınan -----> TSH salınımı aaltılır.

Hipotalamus -> TRH salınımı azaltılır.

Tiroid hormonları, böbreküstübezi korteks hormonları ve gonadal hormon salınımı hipotalamus-hipofiz-endokrin bez ekseninde (HPA) geri bildirim sistemi ile düzenlenir (Şekil 6).

**Olumlu Geribildirim:** Bir endokrin bezin salgıladığı hormon, kendisinin salgılanmasını uyaran endokrin dokunun hormon salınmasını **sağlıyor ve devamlılığını uyarıyor** ise buna **Olumlu Geribildirim (pozitif feedback)** denir.

**Örnek:** Ovaryumdan salınan östrojen düzeyinin artışı, hipotalamustan salınan GnRH 'ın salınım ritmini değiştirir. FSH salınımı baskılanırken LH salınımında ani bir yükseliş görülür. Östrojen LH salınımı için pozitif geribildirim oluşturur. Ani ve yüksek düzeyde LH salınımı ile ovulasyon oluşur.



**Şekil 6:** Hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks ekseninde kortizol salınımının düzenlenmesi ve olumsuz geri bildirim mekanizması

Hormon molekülleri genellikle aktif forma dönüştürülmesi için bazı aşamalardan geçer.

1. Salgılan hücre içinde değişim:

Prehormon  $\xrightarrow{\text{Ribozomlarda inaktif}}$  prohormon  $\xrightarrow{\text{Endoplazmik Retikulum az aktif}}$  hormon  $\xrightarrow{\text{Golgi aparatında bazı enzimler aktif form}}$

2. Hedef hücrede değişime uğrayanlar:

Prehormon  $\xrightarrow{\text{inaktif (T4)}}$  hormon  $\xrightarrow{\text{aktif form..(hedef hücrede T3)}}$

Hormonların bir kısmı diğer endokrin dokulardaki hormon salınımını kontrol eden **trofik** özellikle hormonlardır. Hormonunu adı genellikle ~ **tropin** olarak biter.

Örn: **Adrenokortikotropin (ACTH)**, **TSH (Tirotropin)**, **Gonadotropinler (FSH,LH)** Trofik hormon fazla salınacak olursa hedef dokuda (bezde) hipertrofiye, yetersiz salınması ise atrofiye neden olur.

## HORMONLARIN SALINIM RİTİMLERİ

- **Pulsatil Ritim (Nabız ritmi):** GnRH ve LH erkeklerde gün içinde 90 dak bir nabız şeklinde ani artışlar gösterir
- **Sirkadiyen Ritim :** 24 saatlik zaman dilimi içinde hormon salınımındaki değişiklikler Örn: Prolaktin hormonunun plazma düzeyi sirkadiyen ritm gösterir.
- **Diurnal Ritim :** Gün ışması ile hormon salınımının artması örn:ACTH ve Kortizolün diurnal ritmi
- **Nokturnal Ritim :** Gün ışığının azalması ile birlikte hormon salınımının artış göstermesi ile karakterizedir. Örn: melatonin, uykuda GH

- **Sirkannual Ritim** : Yıllık süreç içerisinde salınımı genellikle mevsimsel ritim gösteren hormonlar örn: üreme mevsimine bağlı olarak östrojen ve testosteron ve tiroid hormonlarının 1 salınımı

## **HİPOTALAMUS HORMONLARI**

Hipotalamus talamus, retiküler formasyon, **limbik sistem** ve optik sinirden aldığı bilgileri değerlendirerek homeostasisin korunmasını sağlar. Bedende başlıca ısı düzenlemesi, açlık, tokluk duyumunun oluşmasına bağlı besin alımının kontrolü, enerji ve su dengesi, cinsel davranışlar gibi birçok fizyolojik işlevin düzenlendiği merkezdir.

Hipotalamusun bedenin ısı, enerji ve su dengesini düzenleme görevi yanı sıra nöroendokrin bir doku olma özelliğini değerlendirdiğimizde;

1. Hipotalamustaki bazı sinir hücreleri aynı zamanda hormon üretebildikleri için **nöroendokrin hücre (pepdiderjik nöronlar)** olarak nitelendirilirler. Hipotalamustaki nöroendokrin hücrelerde yapılan bazı hormonların hedef hücreleri ön hipofizdedir. Sentezledikleri salınımını uyarıcı (serbestleyici, salgılatıcı, releasing) (RH) ve kısıtlayıcı (salınımı durdurucu, inhibiting) inhibe edici (IH) hormonların hedef dokusu ön hipofiz bezidir. Bu hormonlar ön hipofizde hormon yapımını ve salınımını düzenlemekle görevlidirler.

Bu nöronlarda sentezlenen hormonlar nöronların aksonu boyunca taşınarak akson sonlanmalarından kan dolaşımına bırakılır. Ön hipofizin hormon salınımını denetlemekle görevli salgılatıcı ve salınımı kısıtlayıcı hormonları sentezleyen hipotalamustaki nöronların aksonları '**Mediana Eminensia**' olarak adlandırılan bölgede sonlanır. Bu hormonlar, buradaki akson sonlanmalarından '**Hipotalamohipofizeal Portal Sistem**e' bırakılır. Böylece bu hormonlar genel dolaşıma aktarılmadan doğrudan ön hipofizdeki hedef hücrelere ulaşır.

Hipotalamustaki nöroendokrin hücrelerde yapılan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), büyüme hormonu salınımını kısıtlayıcı hormon (GHRH, somatostatin), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), prolaktin salgılatıcı hormon (PRH) ve prolaktin salınımını kısıtlayıcı hormon (PIH) **ön hipofize** etki eder.

**CRH** stres durumunda fazla salınır ve **ön hipofizden ACTH** salınımını uyarır.

**TRH** ön hipofizden **TSH** salınımını uyarır.

**GHRH** salınımı uykuda artar. ön hipofizden **GH** salınımını uyarır. Kan glikoz düzeyinin azalması salınımını uyarır. Tiroksin düzeyinin artması ise GHRH salınımını azaltır.

**GH-IH (Somatostatin)** uyku, egzersiz, insulin fazlalığına bağlı hipoglisemi salınımını azaltır. Görevi ön hipofizden **GH** salınımını baskılamaktır.

**GnRH** ön hipofizden **FSH ve LH** salınımını uyarır. Dişilerde folikülogenez, ovulasyonu ve döngüyü, erkeklerde ise spermatogenezi düzenler

**PRH ve PIH** ön hipofizden **PRL (prolaktin)** salınımını uyarır. Stres, anestezi ve laktasyon PRH salınımını artırır (Tablo 1).

Yine hipotalamusta yapılan melanosit uyarıcı hormonu salgılatıcı hormon (MSH-RH) ve melanosit uyarıcı hormonun salınımını kısıtlayıcı hormon (MSH-RIH) ise **ara hipofizde** hormon yapımını denetler (Tablo 1).

**MSH-RH** ara hipofizden **MSH** salınımını uyarır.

**MSH-RIH** ara hipofizden **MSH** salınımını kısıtlar.

2.Hipotalamusta bulunan **nukleus paraventricularis** ve **nukleus supraoptikus** adı verilen iki çekirdekteki nöroendokrin hücrelerin aksonları ise oldukça uzundur ve hipofiz sapını geçerek hipofiz arka lobunda sonlanır. Bu hücrelerde sentezlenen **oksitosin** ve **antidiüretik hormon(ADH,vazopressin)** taşıyıcı proteinlere (**nörofizin I**, **nörofizin II** ) bağlanarak nöronların aksonları boyunca taşınır ve doğrudan hipofiz arka lobuna ulaştırılır. Bu iki hormonu taşıyan aksonlar arka hipofizde sonlanır ve buradan genel kan dolaşımına bırakılırlar. (Şekil 7)

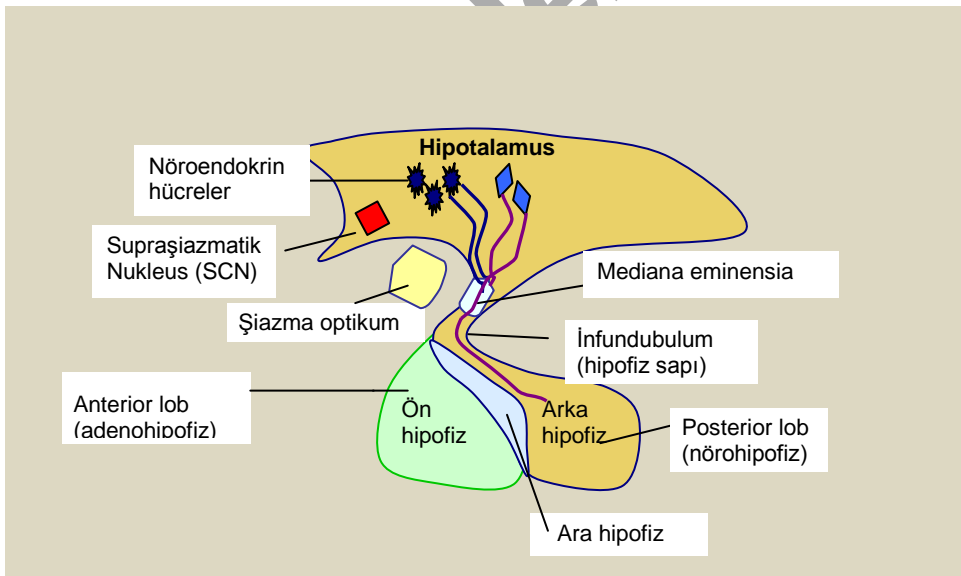
## HİPOFİZ BEZİ HORMONLARI

Hipofiz, 'sella tursica' denilen kemik doku içinde yer alan endokrin bir bezdir. Üç bölümden oluşan bu bezin hipotalamus ile olan ilişkisi şekil'de gösterilmiştir.

- Ön lob (adenohipofiz)
- Ara lob (pars intermedia)
- Arka lob (nörohipofiz)

Ön hipofiz, embriyolojik gelişim sırasında ağız boşluğu (**Rathke kesesi**) ektoderm dokusundan koparak gelişir. Arka hipofiz ise beyinin oluşumu sırasında nöroektoderm dokudan gelişir.

1 Hipotalamustaki nöronlar tarafından salınan salgılatıcı ve salınımı inhibe edici hormonlar **Hipotalamohipofizeal portal sisteme** bırakılır.



Şekil 8: Hipotalamus ve hipofiz bezi arasındaki ilişki

**Mediana Eminensia:** ventral hypothalamusun portal damarlaşmanın başladığı, köken aldığı noktadır.

- Paraventricular (PVN) and Supraoptik Çekirdekler = Oksitosin ve Vazopressin
- Preoptik alanın uyarılması GnRH ani yüksek salınımına neden olur.
- Arkuat Çekirdek= GnRH (tonik), GHRH, PIF, TRH hormonlarını yapar.

## ÖN HİPOFİZ HORMONLARI

İmmunohistokimyasal boyamalar ön hipofizde farklı histolojik özelliklere sahip hücreler bulunduğunu göstermiştir (Tablo1). Bu hücreler ve salgıladıkları hormonlar aşağıda verilmiştir.

- Somatotrop hücreler- Büyüme hormonu (GH)
- Tirotrop hücreler – Tiroid uyarıcı hormon (TSH)
- Kortikotrop hücreler – Adrenokortikotrop hormon (ACTH)
- Gonadotrop hücreler – Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve Luteinleştirici hormon (LH)
- Laktotrop (mammotrop) hücreler – Prolaktin (PRL)

### **ADRENOKORTİKOTROP HORMON (Kortikotropin, ACTH)**

Hipotalamustan salınan CRH, önhipofizdeki **kortikotrop** hücreleri uyararak proopiomelanokortin (POMC) adı verilen öncü maddenin enzimatik olarak parçalanmasına neden olur. Bu uzun molekülün parçalanması ile ön hipofizde ACTH'nun yanı sıra,  $\beta$ -lipotropin (LPH),  $\beta$  endorfin, ara hipofizde ise MSH sentezlenir.

ACTH, polipeptid yapıda bir hormondur. Salgılanması **diurnal ritim** gösterir. Adrenokortikotrop hormon, hedef dokusu olan böbreküstü bezi (adrenal bez) korteksinden özellikle kortizol ve diğer glukokortikoidlerin, adrenal cinsiyet hormonları ve aldosteron yapımını ve salgılanmalarını uyarır. Kanda kortizol düzeyi yükseldiğinde negatif geribildirim yolu ile sekresyonu kısıtlanır (Şekil 2). Hayvanların sıcak, soğuk, besin yokluğu, yer darlığı gibi nedenlerle stres altına girmesi veya çeşitli travmalar hipotalamustan CRH ile ön hipofizden ACTH salınımını artırır.

## SOMATOMAMMOTROPİNLER

### **1.BÜYÜME HORMONU (GH, somatotropin)**

GH, ön hipofizdeki **somatotrop hücrelerde** yapılır. Plazmada GH bağlayıcı protein ile taşınarak, yıkılmadan hedef doku olarak kabul ettiği bütün beden hücrelerine ulaşır. Bu hormonun salınımı hipotalamustan salınan GHRH ve GHRIH (**somatostatin**) tarafından denetlenir. Büyüme hormonu salınımı kan glikozunun azalması ve aminoasit alımının artması, egzersiz, uyku ve stres etkisi ile artar. Kan glikoz düzeyini artması, hipotalamustan salınan GHRIH, kortizol ve yaşlanma etkisi ile büyüme hormonu salınımı azalır.

Büyüme hormonu etkisini dolaylı olarak **somatomedinler** aracılığı ile gösterir. Büyüme hormonu karaciğer ve kemik dokuda yapılan İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (**IGF-1**), fötusta **IGF-2** yapımını artırır. Büyüme hormonu salınımı ile ekstremitelerin uzunlamasına büyümesi, kemikleşme hızlanır (Mitojenik etki)

**Somatomedinler:** IGF-1,IGF-2 gibi karaciğer, kemik gibi dokularda yapılan ve büyüme hormonun etki göstermesi için aracılık eden moleküllerdir.

**Etkisi:** Özellikle kemik, kıkırdak doku ve iskelet kasını uyararak büyümeyi sağlar. Tüm yaşam boyunca anabolik etki gösterir.

Büyüme hormonunun önemli metabolik etkileri vardır. Kan glikoz düzeyini yükseltir ve karaciğerde glikoz yapımını artırır. Büyüme hormonunu etkisi altında dokularda amino asitlerin proteinlere dönüşümü hızlanır. Kas kitlesi artar (anabolik etki). Yağlar üzerine lipolitik etkilidir. Lipolitik etkisi özellikle karaciğerde ketonejik yolların çalışmasına neden

olur. Büyüme hormonunun fazla salınımı çevresel dokularda insuline olan duyarlılığı azaltır (Diabetojenik etki). Prolaktine benzer etkileri de vardır. Androjenlerle birlikte ergenlik döneminde protein metabolizmasını hızlandırarak kemikleşme, kas gelişimini artırır.

**BÜYÜME = GH + somatomedinler + İnsülin+ T3,T4 + eşey hor.**

Büyüme hormonu, büyüme çağında fazlaca salınacak olursa kemiklerde uzama devam eder ve devlik (**gigantizm**) oluşur. Büyüme çağından sonra fazla salınmaya devam ederse **akromegali** adı verilen durum ortaya çıkar. Akromegalide özellikle yassı kemiklerde kalınlaşma vardır.

Büyüme hormonu büyüme döneminde yetersiz salgılandığında uzun kemiklerin epifiz plakları erken kapanır ve kemik büyümesi durur. Bu duruma bağlı büyüme geriliğine, **dwarfizm** (**nanismus**, cücelik) denir. Erişkinlerde GH yetersiz salınımı ile ortaya çıkan özellikle el ve ayaklarda incelme, kıkırdaksı yüz kemiklerinde (küçülme) ile kendini belli eden durum ise **akromikri**'dir.

Ön hipofizin, çeşitli viral veya bakteriyel etmenlere maruz kalması, tümoral oluşumlar, kafa travmaları gibi nedenlerle birçok hormonu sentezleyememesi durumuna ise **Panhipopituiterizm** denir.

## **2.PROLAKTİN (PRL)**

Hipotalamustan salgılanan PRH, ön hipofizdeki laktotrop (mammotrop) hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak prolaktin yapımını ve salgılanmasını uyarır. Özellikle gebelik ve **laktasyon** sırasında ön hipofizdeki bu hücreler sayıca artar. Hipotalamustan salgılanan PRH ise prolaktin salgısını baskılar. Hipotalamusta yapılan PIH'un dopamine çok benzer yapısı vardır. PRH aktivitesinin TRH ile olabildiği konusunda bildirimler vardır. Kana verilen prolaktin hormonunun hedef dokusu meme bezleridir. Gebelikte östrojen ve progesteron ile birlikte süt bezlerinin gelişimini ve süt yapımını artırır. Oksitosin de PRL salınımı uyarır. **Postpartum** dönemde süt proteinleri ve laktoz sentezini artırarak laktasyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Memelilerde annelik içgüdü, kanatlılarda yuva yapma ve kuluçkaya yatma davranışını uyarır. İmmünostimülan etkisi vardır. Steroid bağımlı hedefler ve steroid yapılı hormonlarla sinerjik etkileri vardır.

## **GONADOTROPİNLER** [ *Folikül Uyarıcı Hormon (FSH)* ve *Luteinleştirici hormon (LH)* ]

Glikoprotein yapısında olan FSH ve LH ön hipofizde *gonadotrop hücrelerden* salgılanır. Hedef dokusu erkek ve dişide gonadlardır. Ovaryumlar üzerinde **eş etkinlik** gösterirler. Folikül stimüle edici hormon dişilerde ovaryum foliküllerinde proliferasyonu uyararak folikül gelişimini sağlar. Luteinleştirici hormon, olgun folikülün atılmasına yani ovulasyona neden olur.

FSH erkeklerde ise testislerde seminifer tubülleri etkileyerek spermatogenezi düzenler. Sertoli hücrelerinde inhibin hormonu sentez ve salgılanmasını uyarır. LH ise leydig hücrelerinde testosteron sentez ve salgılanmasını uyarır.

## **Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH, Tirotropin )**

TRH'nin ön hipofizdeki tirotrop hücreleri uyarması ile salgılanır. Ön hipofizden kana bırakılan tirotropin, hedef dokusu olan tiroid bezini uyararak Tiroksin (T4), Tri-iyodotironin (T3)



yapım ve salınımını artırır. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasına etkiyerek bazal metabolizma hızını değiştirir. Fazla salındığında taşikardi oluşur, sinir sisteminde uyarım hızı yavaşlar, karaciğer glikojeni azalır.

Kandaki tiroid hormonları (T3 ve T4) düzeyleri artacak olursa ön hipofizdeki tirotrop hücrelerin TRH'ya duyarlılığını azaltarak ya da hipotalamustan TRH salgısını azaltarak tirotropin salgısını inhibe ederler (olumsuz geribildirim).

## **ARKA HİPOFİZ HORMONLARI**

Hipotalamusta çok sayıda **nukleus** (çekirdek) vardır. Nukleus paraventricularis ve nukleus supraoptikus adı verilen iki çekirdekdeki nöronların aksonları oldukça uzundur ve hipofiz sapını geçerek *hipofiz arka lobunda* sonlanır. (Şekil 9)

**Nukleus:** Benzer fizyolojik ve histolojik özellikler gösteren, ortak işlevlere sahip nöron grupları örn: Arkuat nukleus, nukleus ventrolateralis, nukleus ventromedialis, nukleus preoptikus ...

Peptid yapıda olan oksitosin ve antidiüretik hormon (ADH, vazopressin) hipotalamustaki supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerdeki nöron gövdelerinde sentezlenir. Oksitosin'in % 60'ı paraventricüler çekirdekte, ADH'nun %60'ı ise supraoptik çekirdekte yapılır. Bu hormonlar nörofizin I ve nörofizin II adı verilen taşıyıcı proteinlere bağlanır ve nöronların aksonları boyunca taşınarak doğrudan hipofiz arka lobuna ulaştırılır. Arka hipofize gelen sinirsel uyarımlar aksonlarda veziküller içerisinde bekletilen oksitosin ve antidiüretik hormonun akson sonlanmalarından genel kan dolaşımına salgılanmasına neden olur.

### **Antidiüretik Hormon (ADH, vazopressin)**

**Antidiüretik** hormon salgılandığında böbreklerden suyun kana geri emilimi sağlanarak, idrarla su atılımı azaltılır. Böylece, suyun bedende kalması sağlanır, kan hacmi korunmuş olur ve kan basıncının düşmesi engellenir. ADH, yeterince salınmayacak olursa "**Diabetes insipidus**" (yalancı diyabet) hastalığı ortaya çıkar. Dehidrasyona neden olan diyare, aşırı kan kayıpları, büyük yanıklar ve hipovolemik şok gibi kan sıvı miktarının azaldığı durumlarda ADH salınımı artar.

**Antidiüretik:** İdrar çıkarımının engellenmesi, -anti, olumsuzluk; diüretik ise idrar çıkarma anlamındadır.

### **Oksitosin**

Yavrunun memeyi emmeye başlaması ile duyuşal reseptörlerden çıkan afferent uyarımlar hipotalamustaki nukleus paraventricularis ve nukleus supraoptikusa ulaşır. Oksitosin'in % 60'ı paraventricüler çekirdekte yapılır., Oksitosinin bu çekirdeklerdeki yapımı artar. Oksitosin, arka hipofizden kana verildiğinde meme alveollerini çevreleyen miyoepitelial hücrelerin kasılmasını sağlar ve **sütün inmesine** neden olur. Oksitosin, doğumda uterus düz kaslarını uyurarak kuvvetli ritmik kasılmalara neden olur. Ayrıca

- Sosyal biliş ve sosyal davranışın gelişimi
- Annelik davranışı
- Bağlanma, özgüven oluşumu
- Üreme davranışları , çiftleşme
- Ödül sistemi

**Sütün inmesi:** Süt hayvanlarda yavrunun memeyi emmeye başlamasından ancak birkaç dakika sonra meme kanallarından meme ucuna ulaşır.

## Ara Hipofiz (Pars Intermedia)

Ara hipofiz, tüm hipofizin %5'lik bir bölümünü oluşturur. Melanosit uyarıcı hormon (MSH) salgılamakla görevlidir. MSH sentezi, hipotalamustan salınan MSH-RH ile uyarılır. MSH-RIH'in etkisi altında ise kısıtlanır (Tablo1). Hipotalamustan salınan MSH-RH'in da etkisi ile, proopiomelanokortin (POMC) adı verilen öncü maddenin enzimatik olarak parçalanarak ara hipofizde ise MSH sentezlenir. MSH, aşağı omurgalılarda deriye renk veren melanofor hücrelerdeki melanin dağılımını değiştirir. Memelilerde ise hedef hücresi olan melanositlerdeki melanin sentezini artırarak derinin koyu renk almasını sağlar. MSH, antipiretik ve antienflamatuar etkiye sahiptir. Aynı zamanda CRH ve LHRH sekresyonunu inhibe eder . Yeme davranışını inhibe eder MSH yetersizliği kronik ağrı ve yorgunluk yaratır

**Proopiomelanokortin (POMC)** 241 aa içeren bir öncül polipeptiddir. Hipofizin ön lobundaki kortikotrop hücrelerde ve ara lobundaki melanotrop hücrelerde sentezlenir

Hipotalamusun arkuat çekirdeği, dorsomedial hipotalamus ve beyin sapındaki hücrelerde yoğun olarak bulunur. POMC ürünü hormonlar;

- Melanosit stimüle edici hormonlar (MSH)
- Endorfinler
- Enkefalinler } Opioid peptidler
- Lipotropinler

**'Opioid Peptidler' [Doğal (Endojen) Sistem]:** Adını, 'Opium' Türkçe haşhaş bitkisinden alır. Bu bitkinin kabuklarının çizilmesi ile elde edilen alkaloid içeren bir sıvı, morfin ve kodeinin ham maddesi olarak kullanılır. **Opioid peptidler** kısa zincirli amino asit zincirlerine sahiptir ve beyindeki opioid reseptörlere bağlanırlar. Opiat adı verilen dışarıdan verilen morfin. Kodein gibi maddeler bu peptidlerin etkisini taklit ederler. Opioid peptidler bedende doğal olarak sentezlenebilen endorfin ve enkefalinlerdir.

Beyinde tanımlanan opioid peptid sistemin duygusal motivasyon ve bağıllık davranışının ortaya çıkmasında, stresle başa çıkma ve besin alımının kontrolü üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Enkefalin ağrı yolları, duygusal davranış ve motor kontrolde önemli rolü olan kısa ara nöronlarda bulunur

Bedende doğal analjezik (ağrı giderici), anestezi (uyuşturucu) etkili maddeleri olarak da düşünülebilir. Endorfinin en çok bilinen tipi  $\beta$ -endorfindir. Mutluluk hormonu olarak bilinir. Beyinden başka plentadaki sinsityotrofoblast hücrelerden de salındığı bilinmektedir. hipofizden strese karşı ACTH ile birlikte salgılanır

Enkefalinle birlikte ağrı duyusunun düzenlenmesinde görev almaktadırlar. Morfin benzeri etki oluşturan endojen maddelerdir. Beyindeki opiat reseptörlerine bağlanıp analjezi sedasyon, solunum depresyonu ve miyozis oluştururlar. $\beta$  endorfin, strese yanıt olarak ACTH ile birlikte salgılanır.

## **PİNEAL BEZ (EPİFİZ) HORMONU**

### **MELATONİN**

Memelilerde melatonin sentezinin primer bölgeleri pineal bez ve retinadır. Memelilerde melatonin ritmi hipotalamusun suprachiasmatic nükleusunda (SCN) bulunan bir sirkadyen biyolojik saat tarafından ayarlanır. SCN, günlük aydınlık/karanlık siklusu ile 24 saatlik bir periyoda ayarlanmıştır. Bu senkronizasyon, ışık sinyalinin retinadan optic sinirler vasıtası ile şizma optikuma ve oradan SCN'ye iletilmesi ile olur. Epifizde triptofan amino asidinden

gündüz ve ışık varlığında, sentezlenen serotonin, karanlıkla birlikte epifiz bezinde enzimatik olarak melatonin sentez edilir Etkileri:

- Biyolojik saatin ayarlanması, aydınlık-karanlık kontrolü ve fotoperiyodizm
- Uykuya giriş (Jetlag tedavisinde kullanılır)
- Puberteye giriş, üremesi mevsime bağlı hayvanlarda kızgınlık siklusunun düzenlenmesini sağlar. Atlarda ilkbaharla birlikte melatonin sentezindeki azalma üreme etkinliğini tetikler. Küçük ruminantlarda ise yaz sonu, sonbaharla birlikte melatonin sentezindeki artış üreme sezonunun başlamasına neden olur.
- yaşlanmayı geciktirici etki
- Antioksidan enzim sentezini uyarmaktadır -İmmun sistemi düzenler.

## **BESİN ALIMINI DÜZENLEYEN HORMONLAR**

**LEPTİN** Yağ hücrelerinden salgılanan bir polipeptiddir İnterlökin ailesindedir. Bedndeki total yağ kitlesihakkında hipotalamusa bilgi götürür. Plazma sirkadiyen ritmi vardır. ACTH ve kortizolle zıt fazlarda salgılanır Etkileri ;İştahı inhibe eder. GHRH ve GnRH salınımına etki ederek, büyümede metabolizmanın hızlamasını, puberteye giriş ve üreme fonksiyonlarını diğer hormonlarla düzenler.

**GİRELİN** Midede üretilir. Açlıkta artar, toklukta azalır. Leptinle antagonist etkilidir. Tokluk etkisini melakortinin etkisini inhibe ederek sağlar. Santral olarak verildiğinde hipotalamusta NPY'yi artırır.Uzun süreli beden ağırlığının düzenlenmesinde rol oynar

Prof.Dr.Çiğdem ALTINSAAT

## HİPOTALAMUS

Hormon	CRH	TRH	GH-RH / GH-RIH		PRH / PIH	GnRH		MSH-RH	MSH-RIH
Hedef Doku	<b>ÖN HİPOFİZ</b>							<b>ARA HİPOFİZ</b>	
Hedef Hücre	Kortikotrop	Tirotrop	Somatotrop		Laktotrop	Gonadotrop			
Hormon	ACTH	TSH	GH		PRL	FSH	LH	MSH	
Hedef Doku	Adrenal Korteks	Tiroid	Karaciğer ve Kemik	Tüm hücreler	Meme	Gonadlar	Gonadlar	Melanositler	
Hormon	Kortizol	T3 ve T4	IGF - I			Östrojen ve Testosteron	Östrojen ve Testosteron		
Etki	Karbonhidrat metabolizması, İmmunosupresyon, Anti-inflamatuvar	Isı yapımı, Metabolik hız, Büyüme ve Gelişme	Büyüme ve Gelişme		Süt yapımı, Uterus kasılması Analık içgüdüsü	Üreme işlevleri, Anabolizan etki	Üreme işlevleri, Anabolizan etki	Deri renginin koyulaşması	

CRH	(Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)	ACTH	(Adrenoektotrop hormon)
TRH	(Tirotropin Salgılatıcı Hormon)	TSH	(Tiroid uyarıcı hormon)
GHRH	(Büyüme hormonu Salgılatıcı Hormon)	GH	(Büyüme hormonu)
GHRIH	(Büyüme hormonu Salınımını Kısıtlayıcı Hormon somatostatini)	PRL	(Prolaktin)
PRH	(Prolaktin Salgılatıcı Hormon)	FSH	(Folikül uyarıcı hormon)
PIH	(Prolaktin Salınımını Kısıtlayıcı Hormon)	LH	(Luteinleştirici hormon)
GnRH	(Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)	MSH	(Melanosit uyarıcı hormon)
MSH-RH	(Melanosit uyarıcı hormonu salgılatıcı hormon)	MSH-RIH	(Melanosit uyarıcı hormonun salınımını kısıtlayıcı hormon)

**Tablo 1.** Hipotalamus, ön hipofiz ve ara hipofiz hormonlarının hedef doku ve hücreleri, salınımını düzenledikleri hormonlar ve ana etkileri

## TİROİD HORMONLARI

Tiroid bezi soluk borusunun iki yanına doğru uzanmış iki lobdan oluşan bir endokrin dokudur. Tiroid bezi kübik epitel hücrelerinin sıralanması ile oluşan foliküllerden oluşmuştur. Folikül hücreleri triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) hormonlarını yapar ve salar. Hormon sentezi için ön hipofizden salınan TSH hormonunun folikül hücrelerinde bulunan reseptöre bağlanması ile uyarım alması gerekir (Şekil 10). Tiroksinin yarılanma ömrü yaklaşık 7 gün, T3'nin yarılanma ömrü ise 10 ila 24 saat kadardır.

Tiroksin ve T3'ün yapımı için İyod ve Tirozin amino asite ihtiyaç vardır. Gıdalarla İyodin şeklinde alınan I elementi, İyodide çevrilerek GI sistemden emilir.

Hücrenin TSH ile uyarılması ile **tiroglobulin** adı verilen protein sentezlenmeye ve hormon yapımı için gereken iyod kandan hücre içine alınmaya başlar. Tiroglobulin ile birleşen iyoddan önce monoiyodotironin (MIT) ve diiyodotironin (DIT) molekülleri sonra da T3 ve T4 oluşturulur. Folikül lumeninde bekletilen T3 ve T4, folikül hücresine doğru alınır ve hücrenin bazal kenarından kana doğru verilir (Şekil 6.3). Tiroid hormonlarının % 99.8'i plazmada bulunan tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumin adı verilen taşıyıcı proteinlere bağlanarak kanla hedef dokuya taşınır.

Tiroksin hormonunun yarılanma ömrü 5-7 gün kadardır. T3 ise 24 saattten daha az bir sürede yarılanır.

### Günlük Normal Tiroid hormonları Salgılanma Hızı: (İnsanda)

T4 = 100 ug/gün

T3 = 6 ug/gün

( oransal olarak T4:T3 = 14:1 )

Tiroksinin dolaşımında serbest (freeT4) kısmı % 0.03 iken T3 ün ise yaklaşık %0.3 'ü serbest (FT3) haldedir. T4

TSH ölçümünün normalden düşük olması tiroid bezinin aşırı çalıştığını gösterir. TSH düzeyinin normalden yüksek bulunması ise tiroid bezinin az çalıştığını gösterir.

Kanda T4 ve T3 düzeyleri yüksek, TSH ise düşük bulunursa **hipertiroidi** adı verilen durum ortaya çıkar. Serbest T4 düzeyi ise kanda düşük bulunur. Serbest T4 düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksek bir hastada ise belirgin hipotiroidi vardır **TSH düzeyinin normalin üstünde çıkması halinde ise hipotiroidi düşünülür.**

Ancak sadece TSH testinin yüksek fakat T4 ve T3 düzeylerinin normal olduğu durumlara ise **subklinik hipotiroidi** denir. Bu durum da önemsenmeli ve hasta tedavi edilmelidir. TSH testi sonuçları çok önemlidir. Hipertiroidi ve hipotiroidide ilk bozulan ve tedavi sonrası son düzelen TSH testidir. Bu nedenle, tiroid bezi hastalıklarında tanı koymada en değerli test TSH'dır.

Anti-TPO (Tioid Peroksidaz antikoru) ve Anti-Tiroglobulin antikoru da tiroid bezi hastalıklarında önemli olan testlerdir. Bu antikoru yüksek olması tiroid bezi hastalığının **otoimmün bir hastalık** olduğunu gösterir. Otoimmün hastalıklarda, insan vücudu kendi dokusunu yabancı bir doku olarak algılayıp ona karşı reaksiyon vermektedir. **Hashimoto tiroiditi** olarak da bilinen bu otoimmün hastalıkta, tiroid bezinde tiroid hormonlarının yapımındaki basamaklarda kullanılan protein yapısındaki tiroglobulin (TG) ve enzim yapısındaki Tiroid peroksidaz (TPO) yabancı bir doku olarak algılanmaktadır. Bağışıklık sistemi bu yapıları savaşa açar ve onları yok etmek için antikor salgılar. Bu nedenle bu

hastaların kanlarında anti-TPO ve anti-Tiroglobulin antikorları normalden yüksek olarak bulunur. Hipotiroidi tablosuyla seyreder. Tiroid bezinde B ve T lenfosit infiltrasyonu gözlenir.

Tiroksin hormonu tüm dokulara etki eder. Vücudun pek çok hücresinde hücrel reaksiyonları hızlandırır. Böylece;

- ✓ Tiroksin ve triiyodotironin, hedef hücrede genel olarak protein sentezini ve hücrelerde O<sub>2</sub> kullanımını artırır. Bedende metabolizma hızı yükselir. T4 düzeyi kanda arttığında dokuların metabolizma hızı arttığı için soluk alış-verişi hızlanır.
- ✓ Bazal metabolizma hızı (BMR) artar, azaldığında BMR azalır.
- ✓ Termojenik etkilidir.
- ✓ Tiroid hormon salınımı ile besin alımı ve ısı yapımı artar. Karbonhidrat ve yağ metabolizması uyarılır (kalorijenik- termojenik etki).
- ✓ Hem fetal evrede hem de neonatal büyüme ve gelişme için gereklidir.
- ✓ Kemiklerin iskelet kasların büyüme ve gelişimi hızlanır.
- ✓ Hücrelerde farklılaşma, mitoz bölünme ve protein sentezi uyarılır.
- ✓ Soğuk, stres ve gebelik gibi durumlarında enerji ihtiyacı artar. Hipotalamusta TRH yapımı artar, ön hipofizden TSH salgısı uyarımı ile tiroid bezinde hormon yapımı artar. Çevre ısısı düştüğünde mevsimsel olarak tiroid hormonları salınımı artar.
- ✓ Kalp atışları hızlanır ve kan basıncı artar. Kalp atım sayısı artar, kalbin vurumu güçlenir.

Tiroksin hormonun yapısında iyot bulunduğu için iyot eksikliğinde yeteri kadar tiroksin üretilmez. Bu nedenle **hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi** arasındaki geri bildirim mekanizması çalışmaz olur, hipofiz bezinin TSH salgısı aşırı artar ve tiroit bezi fazla uyarılır. Bunun sonucunda tiroit bezi büyür. Oluşan bu hastalığa basit guatr hastalığı denir.

**Guatr**, tiroid bezinin hiperplazisidir. Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi durumunda bez büyüyebilir.

**Hipotiroidi:** Tiroid hormonlarının az salınmasıdır. Yeterince iyod alınmadığında gerçek hormon sentezi gerçekleştirilemediği için tiroid bezinin büyümesi ile kendini gösteren 'Guatr' şekillenir. Hipotiroidi olan hayvanlarda bazal metabolizma hızı düşer, soğuğa dayanıksızlık, sinirsel uyarılabilirliğin azalması, uyuşukluk ve kilo artışı görülür. Dişilerde döl tutma, erkeklerde dölleme kabiliyeti azalır. Süt verimi azalır. Deri, kıl, tüy ve yapağı kalitesi bozulur.

**Miksödem:** Tiroid hormonları büyüme çağından sonra az salgılandığında özel bir hipotiroidi durumu olan miksödem, hastalığı oluşur. Bu hastalarda, şişmanlama, saç dökülmesi, vücutta ödem ve bilişsel işlevlerde güçlük ortaya çıkar.

Derialtı dokuda mükoproteinler ve sıvı birikiminin görüldüğü hipotiroidi durumudur.

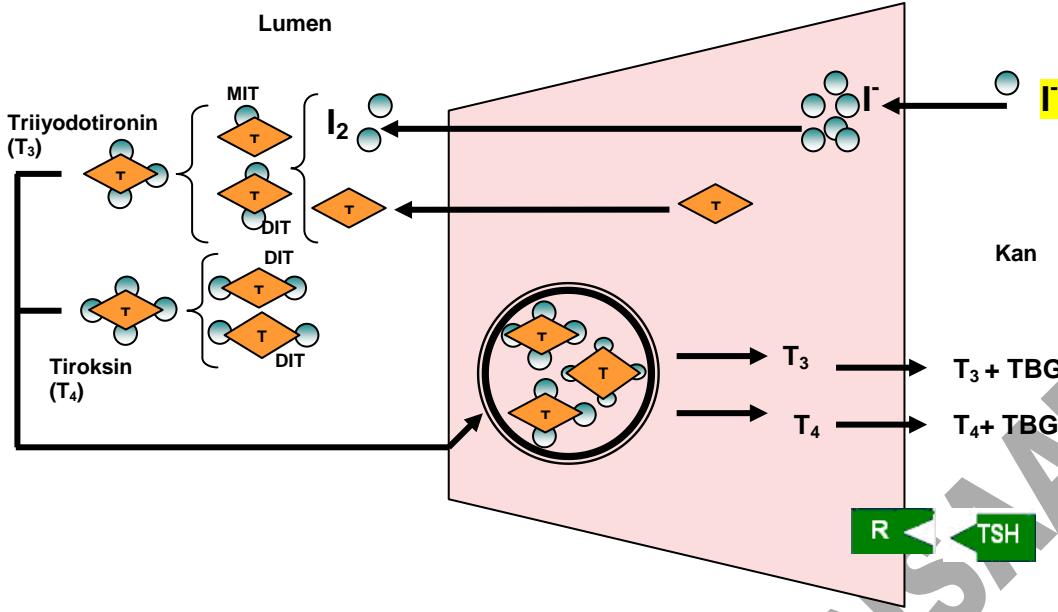
**Kretinizim:** Tiroid hormonu yetersizliği zeka geriliği ve gelişme bozuklukları ile kendini gösteren, büyüme gelişme geriliği, cücelik tipi ortaya çıkar.

**Hipertiroidi:** Tiroid hormonun fazla salınmasıdır. TSH hormonunun tiroidi fazlaca uarması BMR artışı kalpte atım ve kan basıncı artar. Solunum sayısının artmasına neden olur. İştah artmıştır ancak kilo kaybı görülür. Hayvan ısıcağa duyarlıdır. Sinirsel uyarılabilirlik artışına Bez büyümüştür. Guatr şekillenir.

Tiroid hormonları salınımını etkileyen otoimmün hastalıklardan biri de hipertiroidiye neden olan Graves hastalığı ve geçici tiroidite sebep olabilen sessiz tiroidittir. İnsanda göz yuvarının dışarı doğru büyümesinin (ekzoftalmik) de eşlik edebildiği hipertiroidiye **Graves hastalığı** denir.

Otoimmün tiroid bozuklukları yıllar içinde birbirine dönüşebilirler. Yani daha önce hipertiroidi olan hastada zaman içinde hipotiroidi gelişebilir.





**Şekil 10:** Tiroid hormonlarının yapımı. TG: tiroglobulin, MIT: monoiodotironin. DIT: diiodotironin, TBG tiroksin bağlayıcı globulin, R reseptör, TSH tiroid stimule edici hormon (Tirotropin) I: İyod

Prof. Dr. Çiğdem ALTINSTAT