

Fizyoloji

2. Ders: HOMEOSTAZ

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

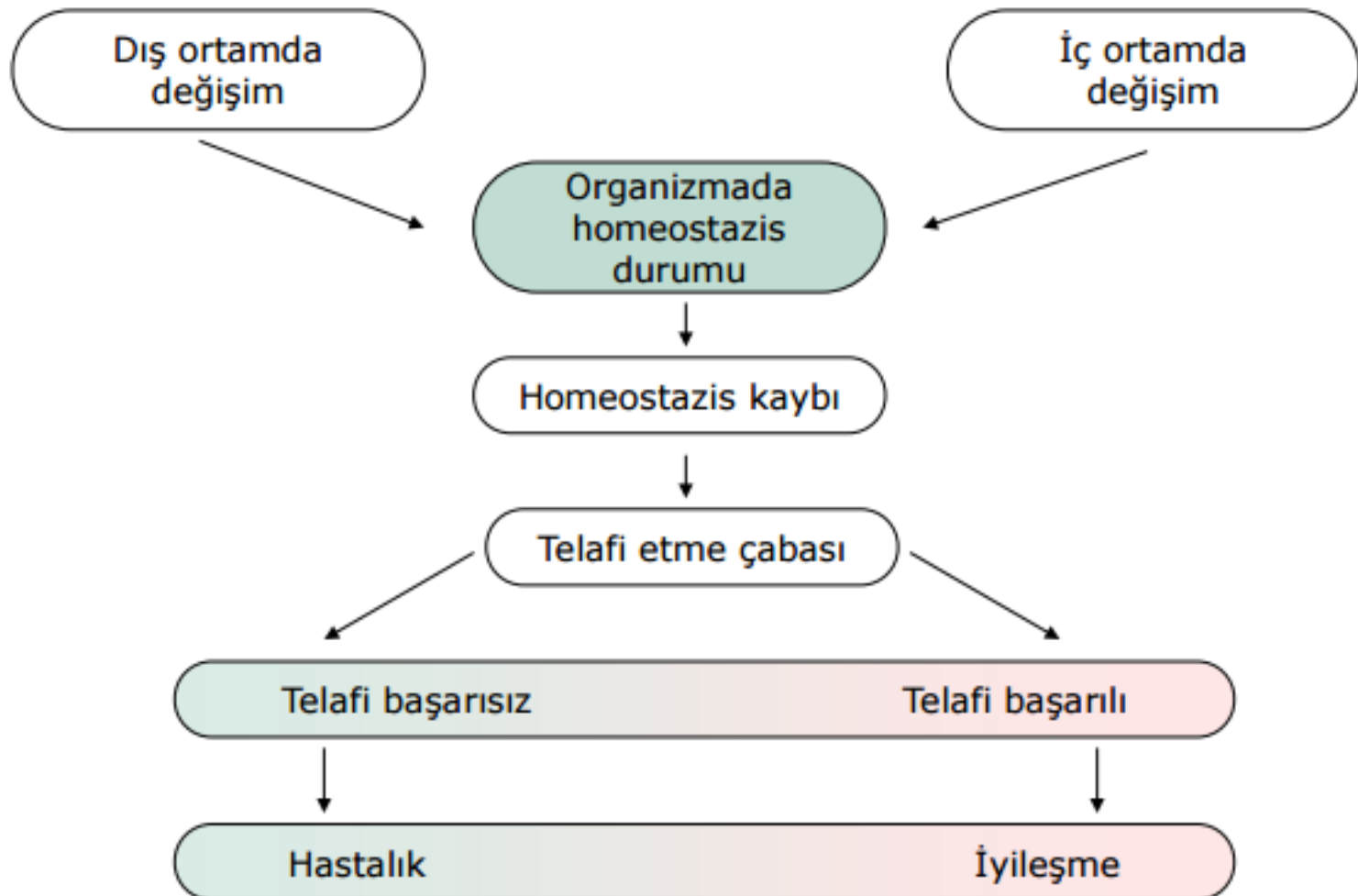
Homeostaz

- Fizyolojik bileşenlerin (kan basıncı, vücut sıcaklığı, glukoz miktarı, kan kaynaklı oksijen) veya değişkenlerin belli değerler etrafında dengede kalması sağlanarak oluşturulan iç denge olarak tanımlanabilir.

Homeostaz

- Gün boyunca kan glikoz düzeyindeki dalgalanmalar dikkate alınırsa, yemekten sonra kan şeker düzeyinde meydana gelen artış hormonlar ve dengeleyici mekanizmalarla normal değerine düşürülür.
- Bu nedenle homeostazın sabit bir değer olmayıp dinamik bir süreçten oluştuğunu söylemek daha doğrudur.

Homeostazis



Normal Arterial Blood Gas Values*

pH	7.35 - 7.45
PaCO ₂	35 - 45 mm Hg
PaO ₂	70 - 100 mm Hg **
SaO ₂	93 - 98%
HCO ₃ ⁻	22 - 26 mEq/L
%MetHb	< 2.0%
%COHb	< 3.0%
Base excess	-2.0 to 2.0 mEq/L
CaO ₂	16 - 22 ml O ₂ /dl

* At sea level, breathing ambient air

** Age-dependent

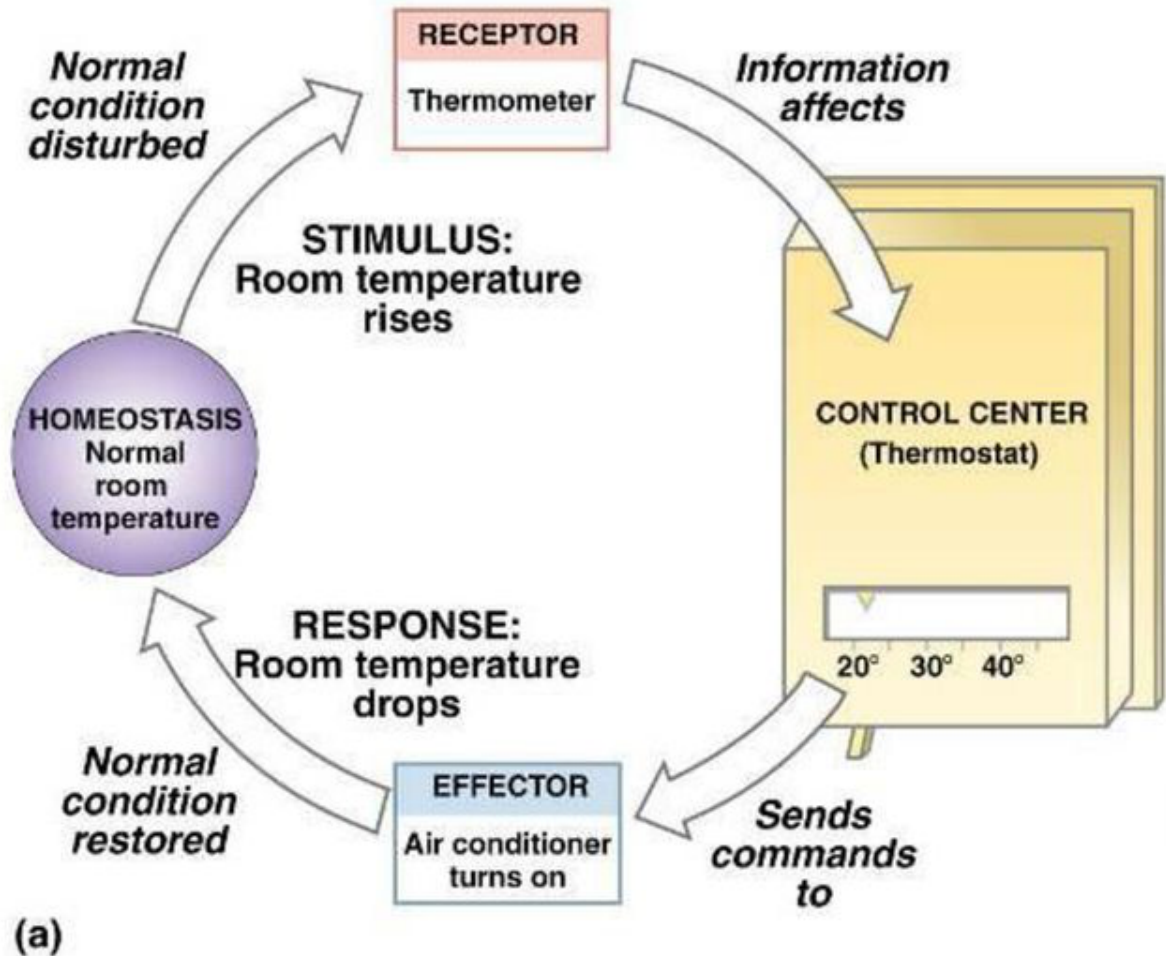
Homeostazis

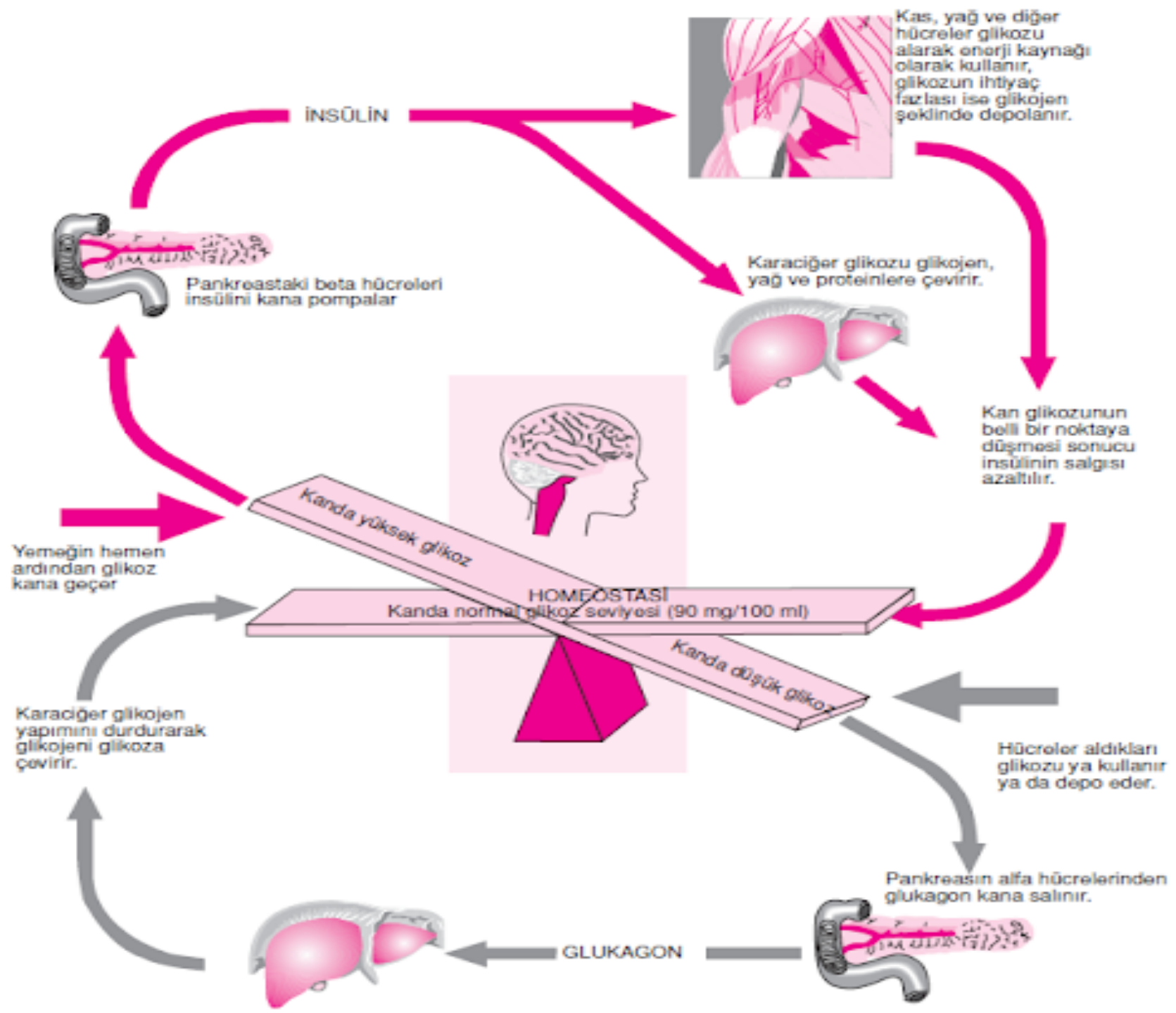
- Kanda, hücre dışı sıvıda ve hücre içindeki sıvılarda su, O_2 , CO_2 , pH (H^+), elektrolit (iyon), glukoz vs düzeyleri ayrıca vücut ısı, kan basıncı gibi iç ortama ait tüm parametreler belirli (normal) sınırlar içinde korunmaya çalışılır
- Bu parametrelerin herhangi biri normal sınırların dışına doğru kaymaya başladığında homeostatik mekanizmalar harekete geçer
- Parametre normalin üzerine çıkma eğilimine girince: parametrenin alımını/artışını sağlayan süreçler baskılanırken kaybını/azalışını sağlayacak süreçler harekete geçer
- Parametre normalin altına inme eğilimine girince: parametrenin kaybını/azalışını sağlayan süreçler baskılanırken alımını/artışını sağlayan süreçler harekete geçer

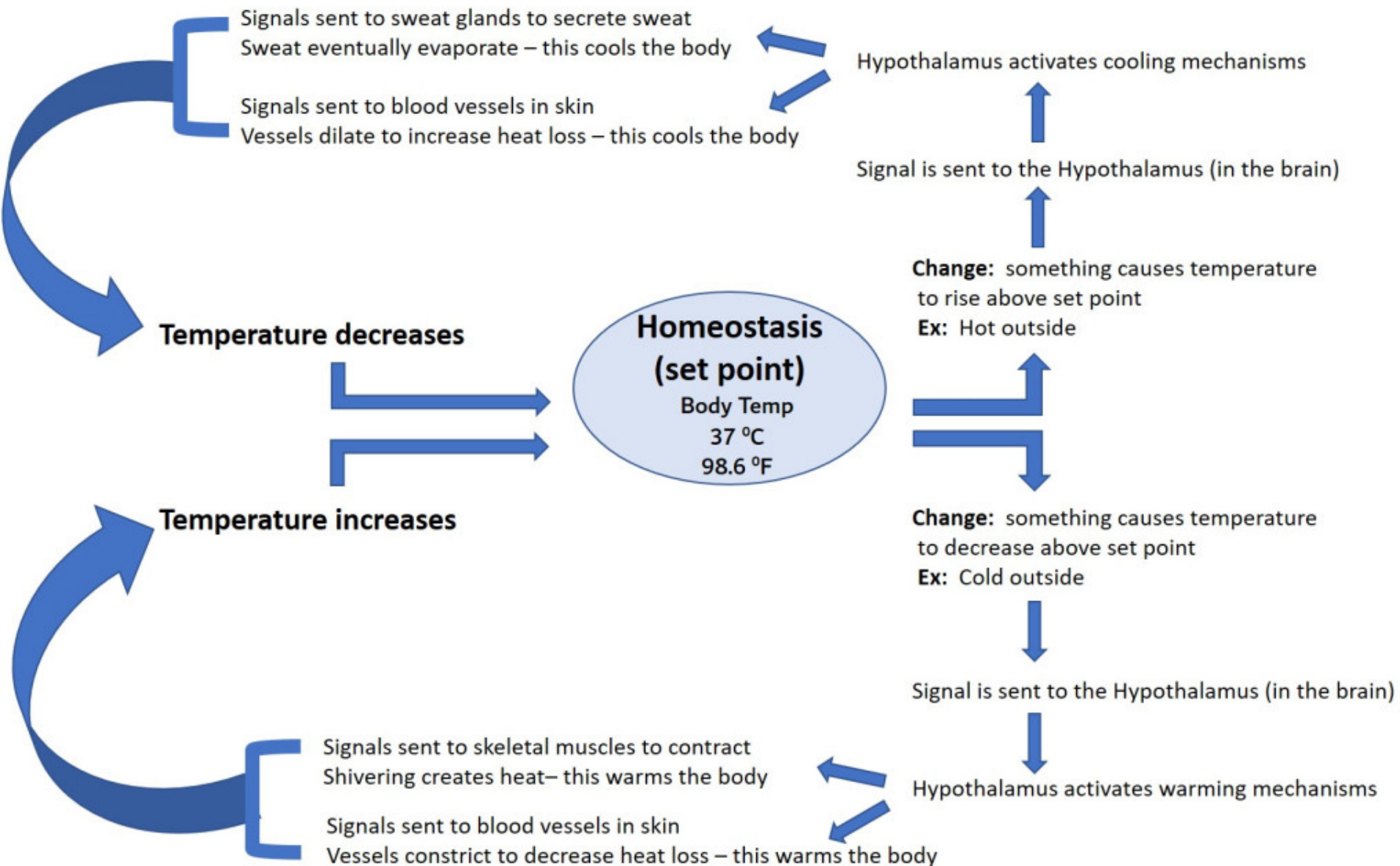
Homeostatic Regulation

Ex: Household temperature control

1. **Variable** that is regulated
2. **Receptor:** monitors the **variable** (receives and transmits “stimulus”)
3. **Control Center:** integrates information and compares it to a “set point” (decides on appropriate response) & transmits command
4. **Effector:** receives & executes response to stimulus

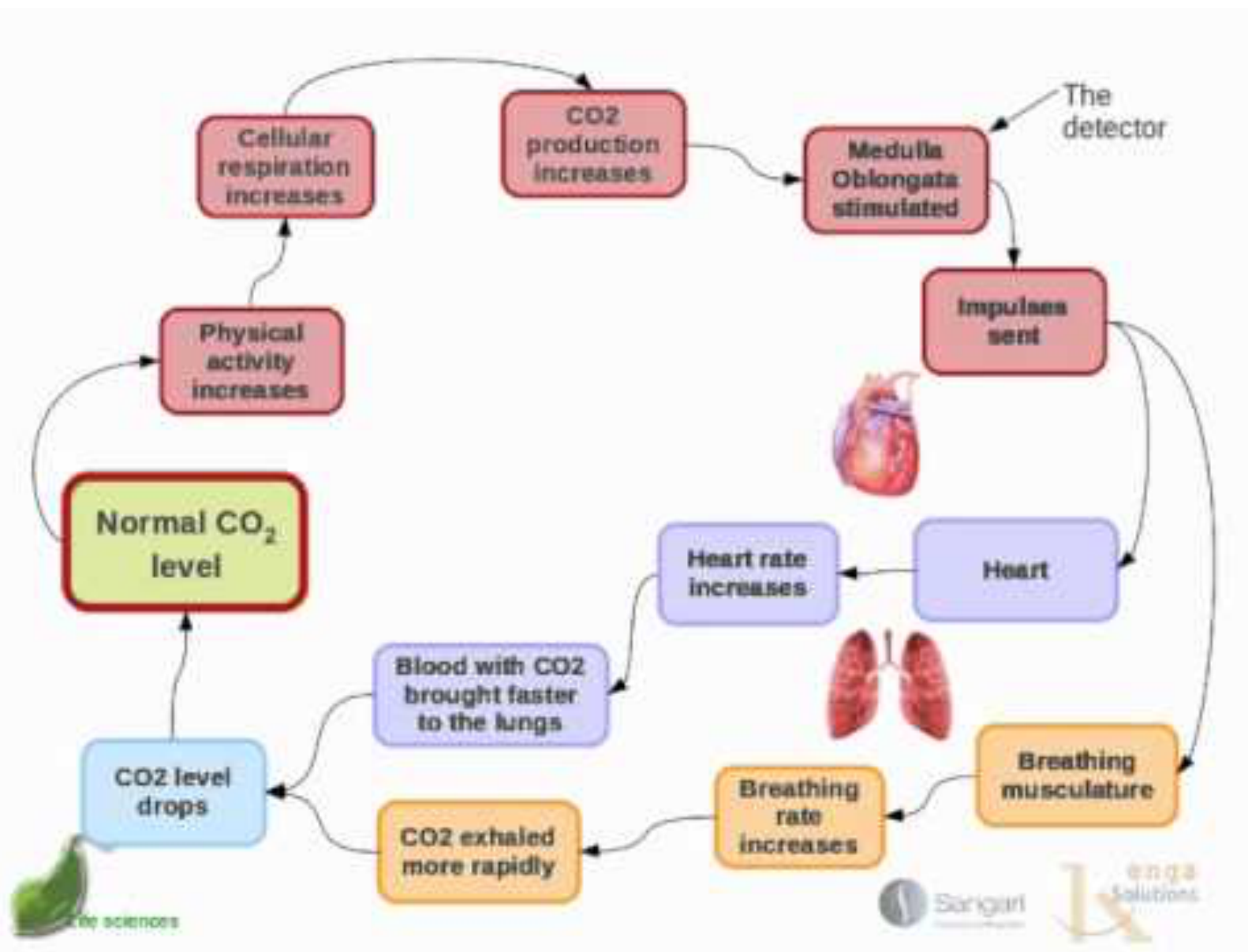






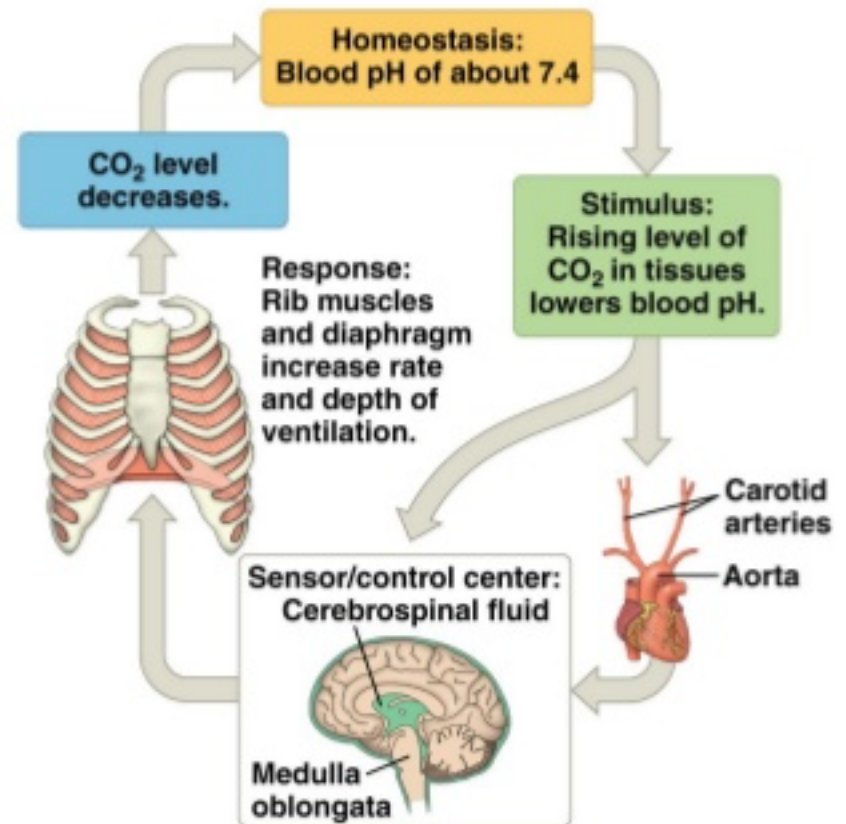
Homeostaz

- Bir kişinin homeostatik olarak dengede olduğunu söylemek için tüm değişkenleri göz önünde bulundurmak gerekir.
- Örneğin; **kandaki sodyum değeri normal sınırlara yakın kaldığı sürece sodyum homeostazı vardır ancak sodyum homeostazı olan bir kişinin kanında, CO₂ miktarı yüksek olabilir.**
- **Tanımlanabilecek birçok değişken arasında homeostatik olmayan bir değişken bile ölümcül sonuçlara sebep olabilir.**



CONTROL OF RESPIRATION

- Control center = **medulla oblongata**
- Responds to *pH changes in blood*
- High $\text{CO}_2 \rightarrow$ carbonic acid forms $\rightarrow$ lowers pH
- O_2 sensors in the aorta and carotid arteries

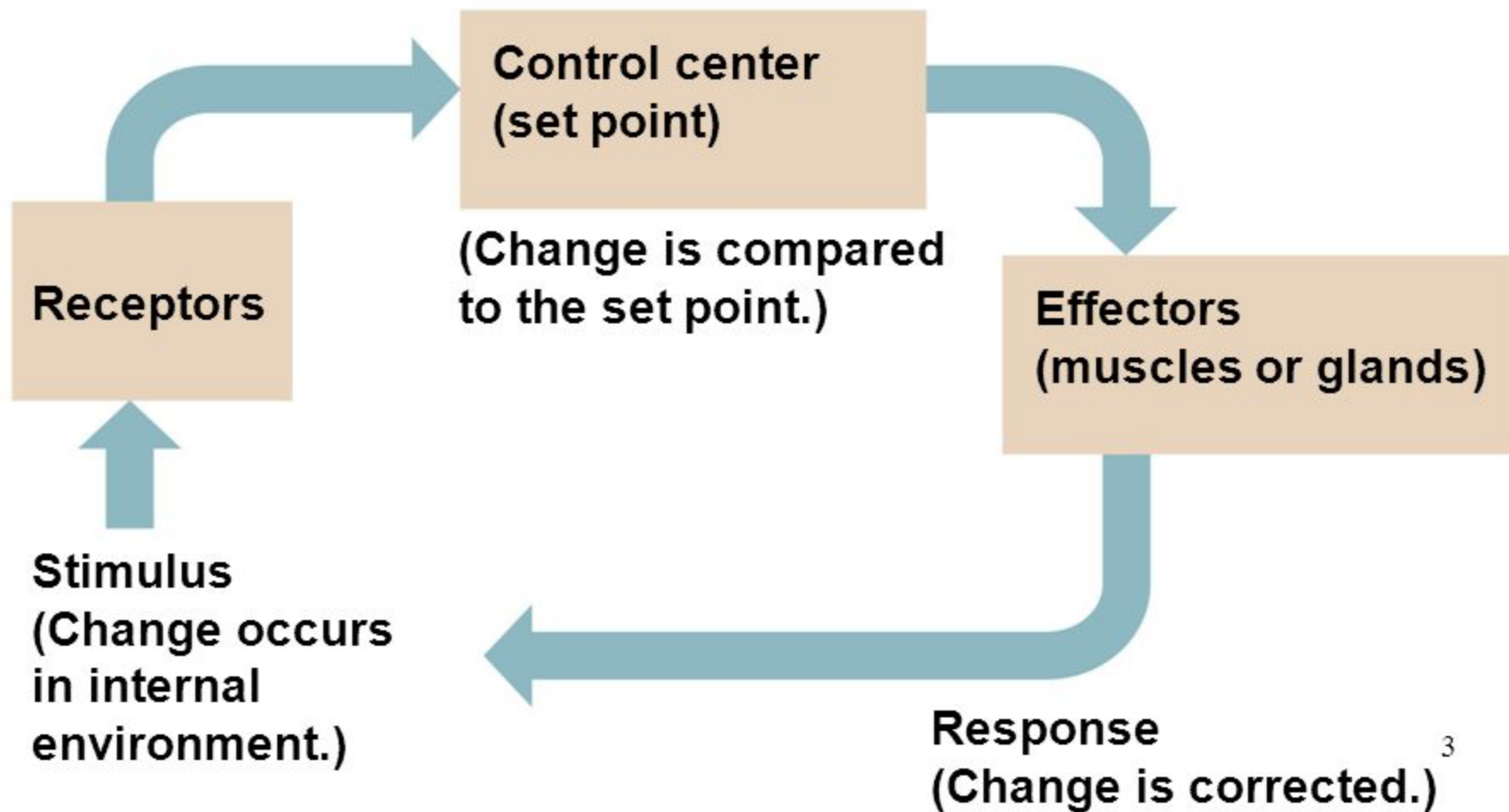


Homeostatik Kontrol Sistemlerinin Genel Özellikleri

- Hücrelerin, dokuların ve organların aktiviteleri birbirleri ile bütünleştirilmeli ve düzenlenmelidir. Ancak bu şekilde, hücre dışı sıvıdaki herhangi bir değişiklik, düzeltecek tepkileri başlatır.
- Dolayısıyla homeostaz, homeostatik kontrol sistemleri tarafından oluşturulan dengeleyici yanıtlarla sağlanan göreceli olarak sabit iç ortam koşullarını ifade eder.

Homeostatic Control Mechanisms

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



İç ortam değişkenlerinin sabitliği, girdi ve çıktıların dengelenmesi ile sağlanır.

✓Örneğimizde ise;

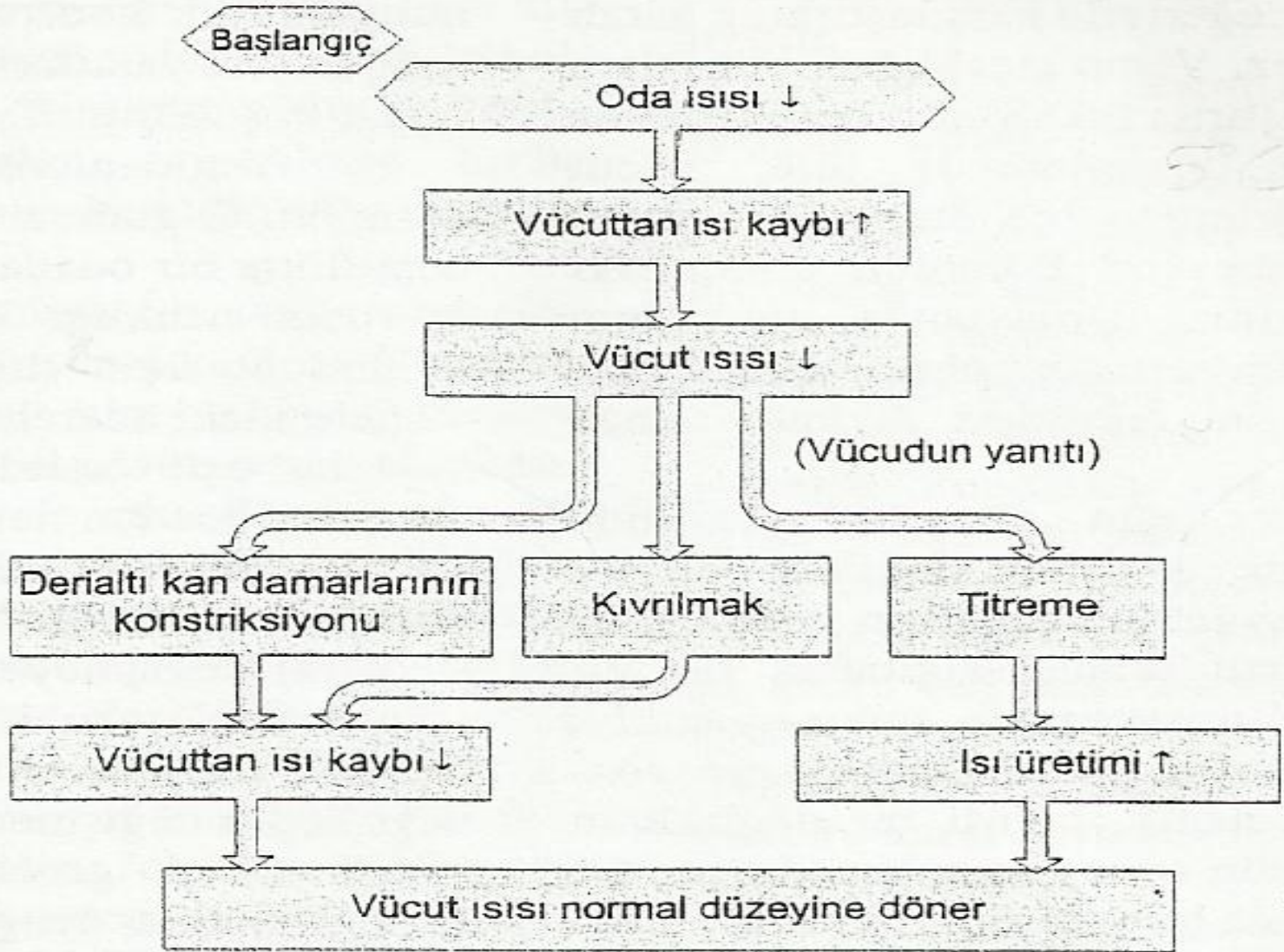
Vücut sıcaklığı (değişken), sabit kalır çünkü metabolik ısı üretimi (girdi) vücuttan kaybedilen ısıyı (çıktı) dengeler.

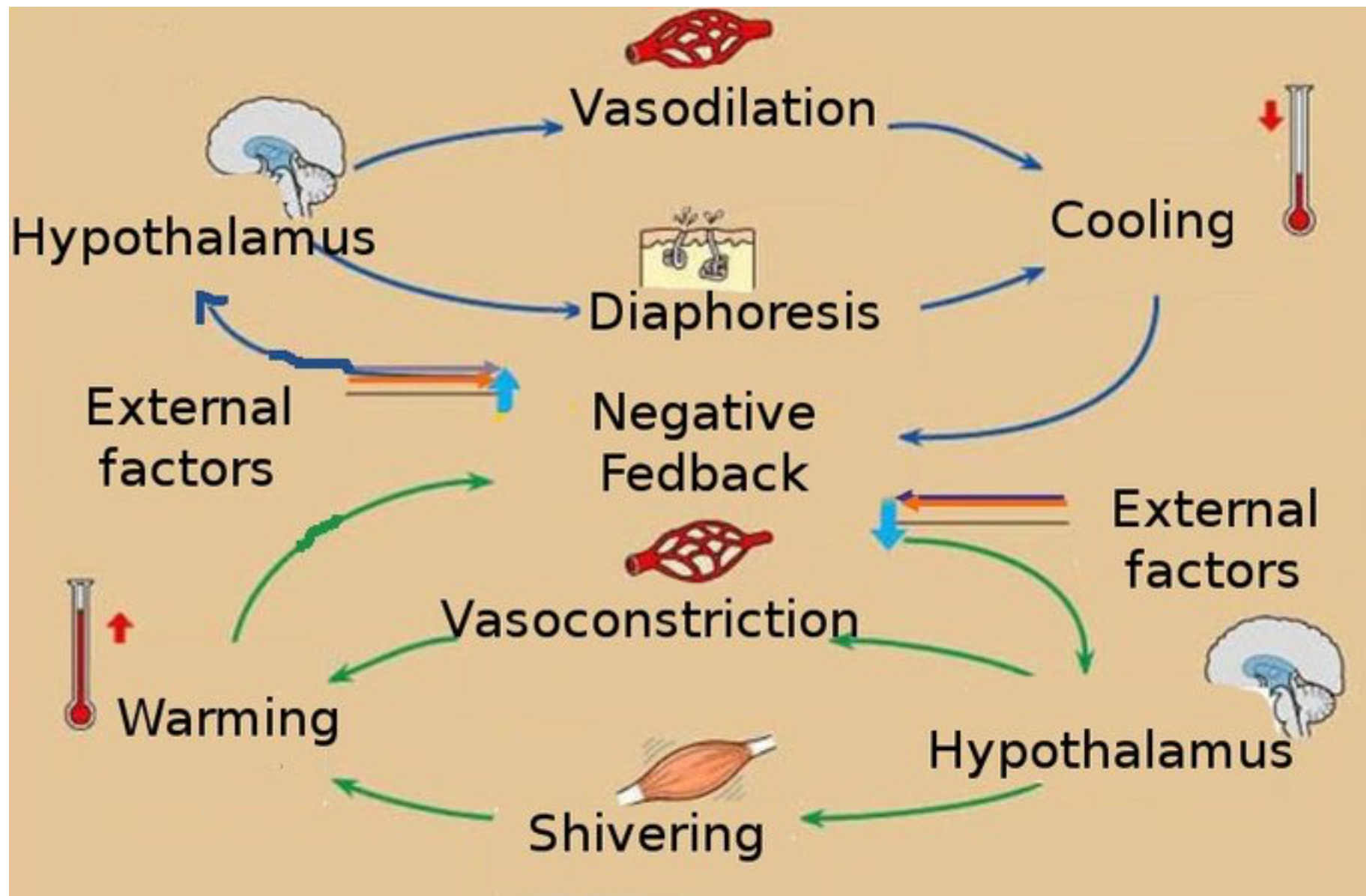


Örnek:

Oda sıcaklığını hızla, 5°C 'ye düşürdüğümüzü ve orada tuttuğumuzu düşünelim.

- ✓ Ilık deriden ısı kaybı hemen artar. Isı kazancı ve kaybı arasındaki dinamik denge bozulur.
- ✓ Buna bağlı olarak vücut sıcaklığı düşmeye başlar ve düşüşü sınırlandırmak için çeşitli yanıtlar ortaya çıkar.





Homeostatik Kontrol (Denetim) Sistemleri

1. Negatif Geribildirim Sistemi
2. Pozitif Geribildirim Sistemi
3. Adaptif Kontrol Sistemi

Geribildirim Sistemleri

- ✓ Geribildirim, homeostazın temel özelliğidir.
- ✓ Çeşitli organizasyon düzeylerinde meydana gelebilir.
- ✓ Negatif veya pozitif olabilir. Ancak; negatif geribildirim daha yaygındır.

Yüksek rakım



Düşük oksijen

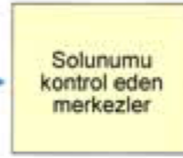
Oksijene duyarlı hücreler



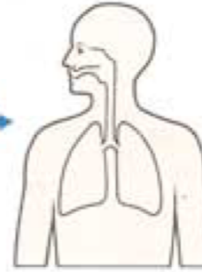
Sinirsel uyan



Solunumu kontrol eden merkezler



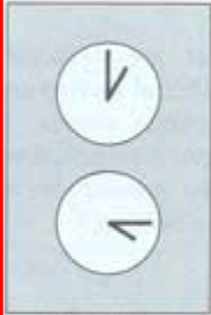
Solunumun uyanılması



Oksijen alımında artış

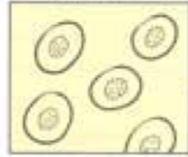


Besin yokluğu



Kan glikoz düzeyinde azalma

Glikoza duyarlı hücreler



Hormon salınımı



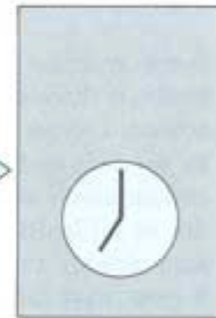
Glukagon



Karaciğerde glikojen yıkımı



Glikoz düzeyinin korunması



Kanda kontrol edilen değişken
Ör: Oksijen, glikoz

Negatif geri besleme döngüsü

İlgili organın işlevi
Ör: Solunum kasları, karaciğer hücreleri

Sinirsel uyanılar, hormonlar

Duysal reseptörler veya endokrin hücreler tarafından izleme

1. Negatif Geribildirim

Negatif geribildirimde kontrol edilen değişkendeki artma veya azalma, değişkeni orijinal değişim yönünün tam tersi yöne doğru (“negatif”) harekete geçirir.

- ✓Örneğimizdeki vücut sıcaklığındaki düşüşün, vücut sıcaklığını yükselten yanıtlara yol açması da negatif geribildirimdir.

- ✓ Negatif geribildirim, organ, hücresel veya moleküler seviyede gerçekleşebilir ve sadece hormonal yollara özel değildir.
- ✓ Birçok enzimatik işlemi de düzenler.
- ✓ Bir enzim ile bir substrattan oluşturulan ürün, enzimin daha fazla etki göstermesini önlemek üzere negatif geribildirim yapar.

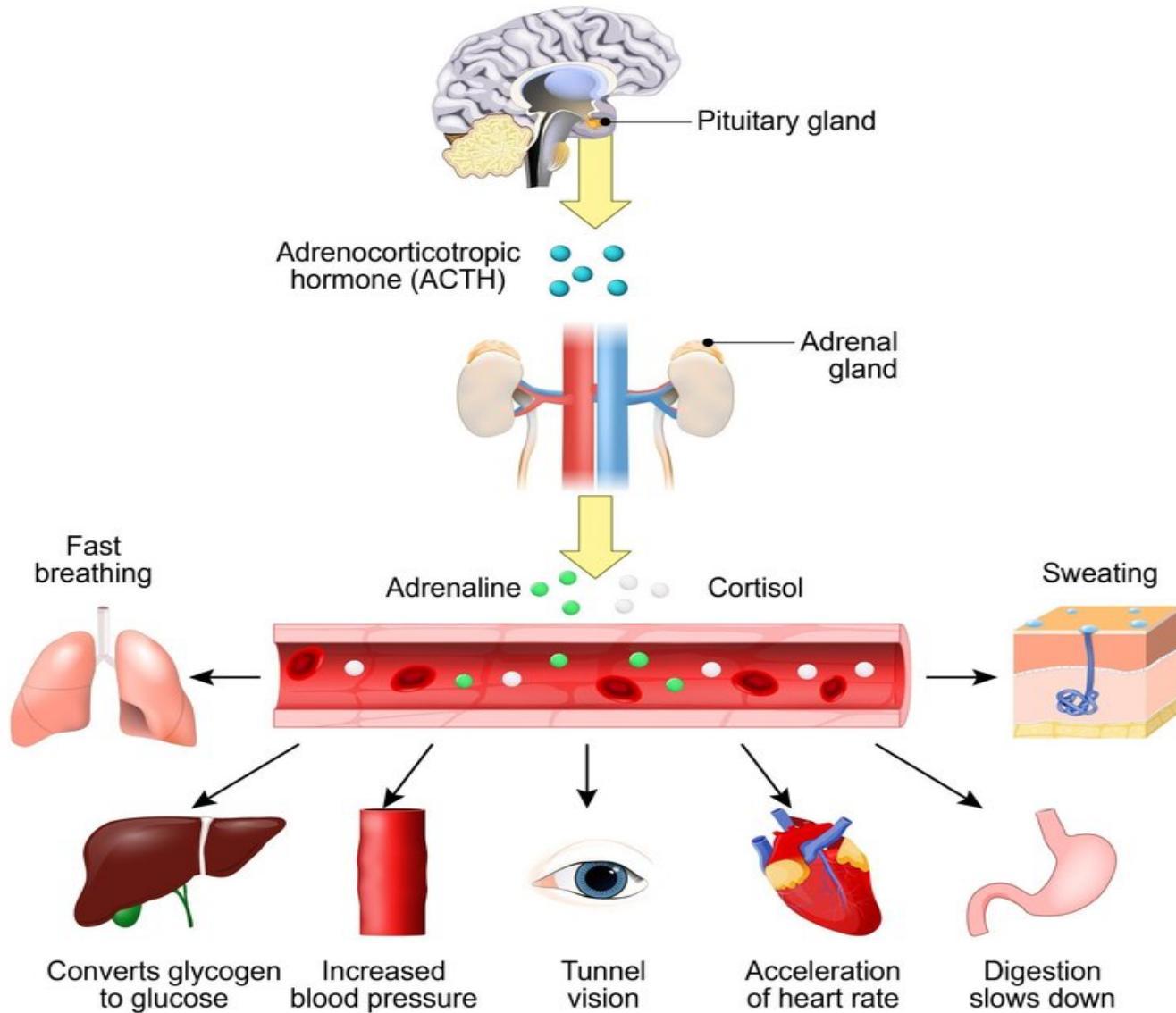
Negatif Geribildirim İnhibisyonu

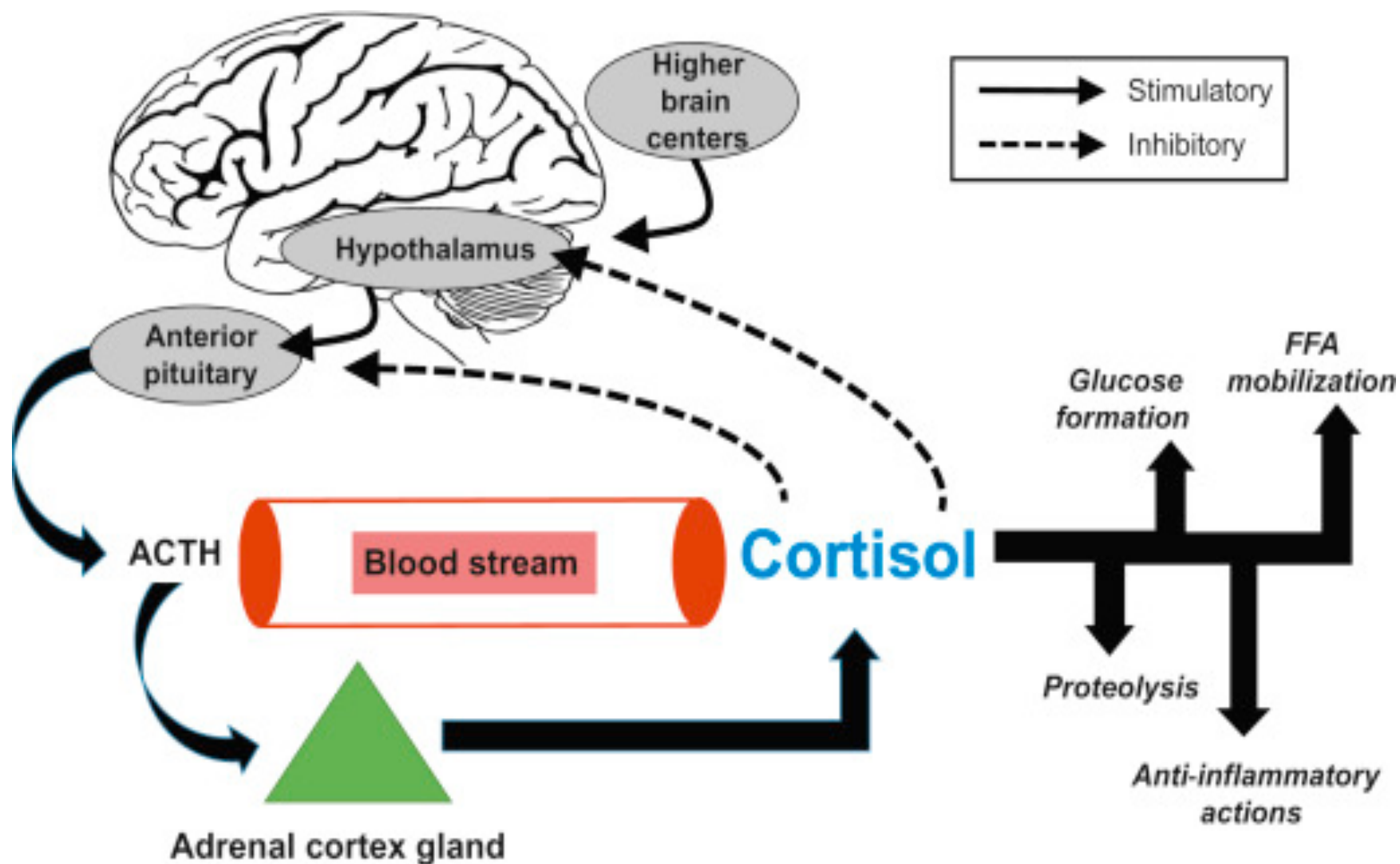
- Geribildirim, homeostaz kaybına karşı dengeleyici yanıtları giderek azalmaktan da korur. Bu negatif geribildirim inhibisyonu işlemi ile başarılır.
- Örneğin; birçok değişkende homeostaz kaybına karşı yaygın dengeleyici yanıtlardan biri, kanda kortizol hormonu artışıdır.

Negatif Geribildirim İnhibisyonu

- Kortizolün metabolik, kardiyovasküler, solunumsal ve immün aktiviteleri kapsayan yaygın etkileri vardır. Bu etkiler homeostazi yeniden kurmaya çalışır.
- Ancak kortizolün fazlası tehlikeli olabilir. Dolayısıyla, kortizolün görevini yaptıktan sonra dolaşımdan uzaklaştırılması ve normal düzeylerine döndürülmesi gerekir.

STRESS RESPONSE





2. Pozitif Geribildirim

Pozitif geribildirim bazı durumlarda bir süreci kolaylaştırmak amacıyla devreye girer. Buna örnek olarak doğum sürecini verebiliriz.

- ✓ Doğum sürecinde uterus kasları kasılır ve duvarları gerilirken, uterustan yayılan sinyaller beyindeki arka hipofiz bezine iletilir.
- ✓ Bu bez uterus kasılmalarının güçlü bir uyarıcısı olan oksitosin hormonunu salgılayarak yanıt verir.
- ✓ Bu da uterus kaslarının daha da kasılmasına neden olur ve hipofize daha fazla sinyal gönderilir.
- ✓ Bu kendine sürdüren döngü bebek doğana kadar devam eder.

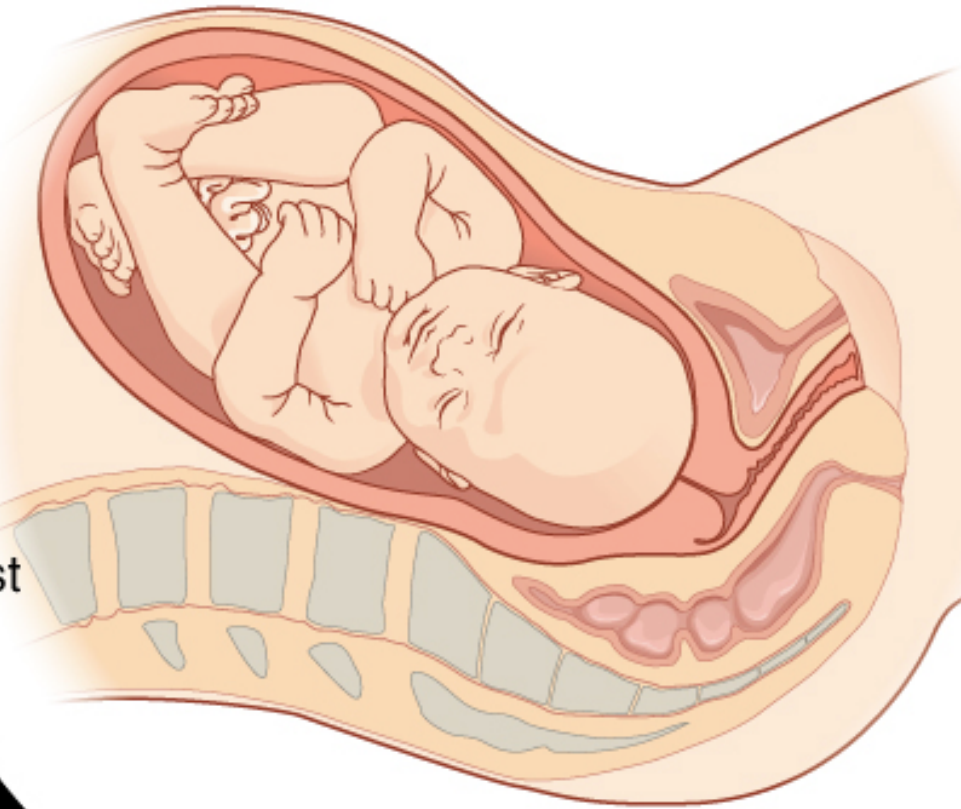
Nerve impulses from
cervix transmitted
to brain

Brain stimulates
pituitary gland to
secrete oxytocin

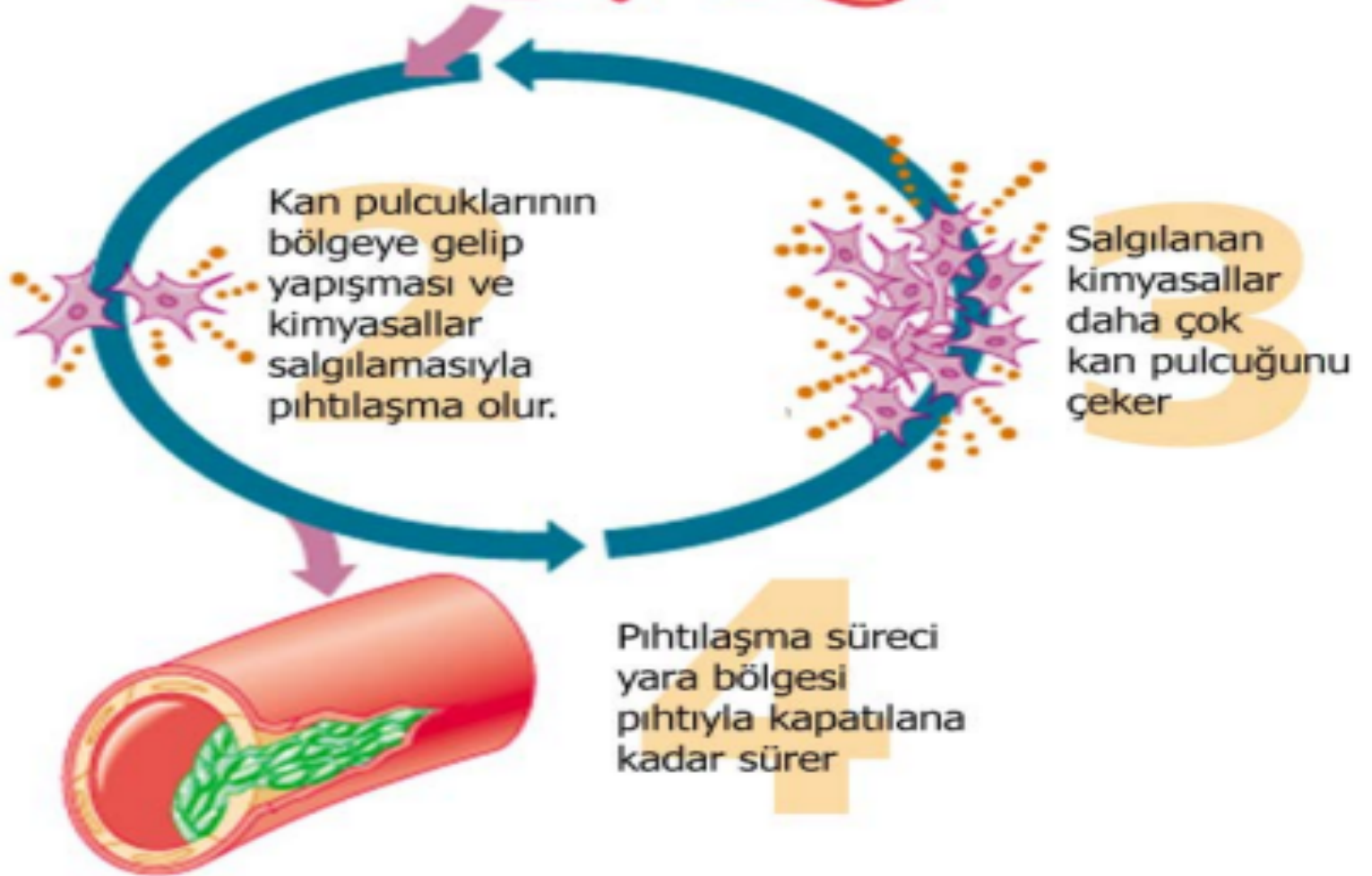
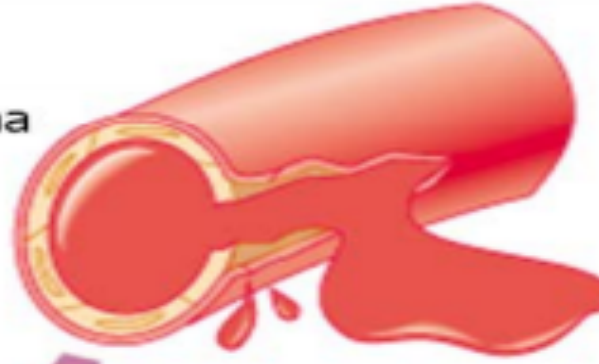
Head of baby
pushes against
cervix

Oxytocin carried
in bloodstream
to uterus

Oxytocin stimulates
uterine contractions
and pushes baby
towards cervix

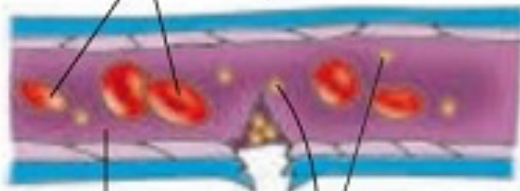


1
Kan damarı
duvarında yırtılma
veya yaralanma



Zedelenme sonucu kan damarlarının çeperinde yırtılma oluşur.

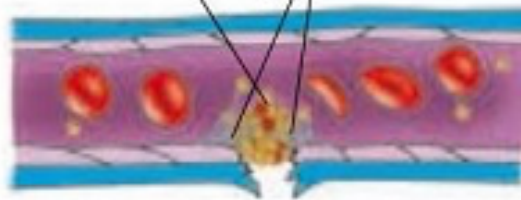
Alyuvarlar



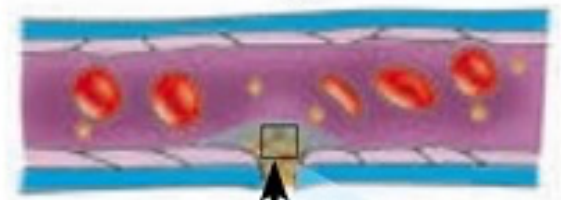
Hasarlı bölgede trombosit tıkaç ve fibrin iplikçikleri oluşmaya başlar.

Trombosit tıkaç

Fibrin iplikçikleri



Oluşan fibrinler, trombositlerle birlikte damar tamir oluncaya kadar hasarlı kısmı kapatarak kanın dışarıya akmasını ve içeriye mikroorganizmaların girmesini engeller.



Pıhtılaşma faktörleri

Trombositlerden salgılanan tromboplastin

Hasar gören damar çeperinden salgılanan tromboplastin

Plazmadaki Ca^{++} iyonu, K vitamini ve pıhtılaşmada görev alan enzimler

Protrombin

→ Trombin

Fibrinojen

→ Fibrin

Fibrin ağ örgü

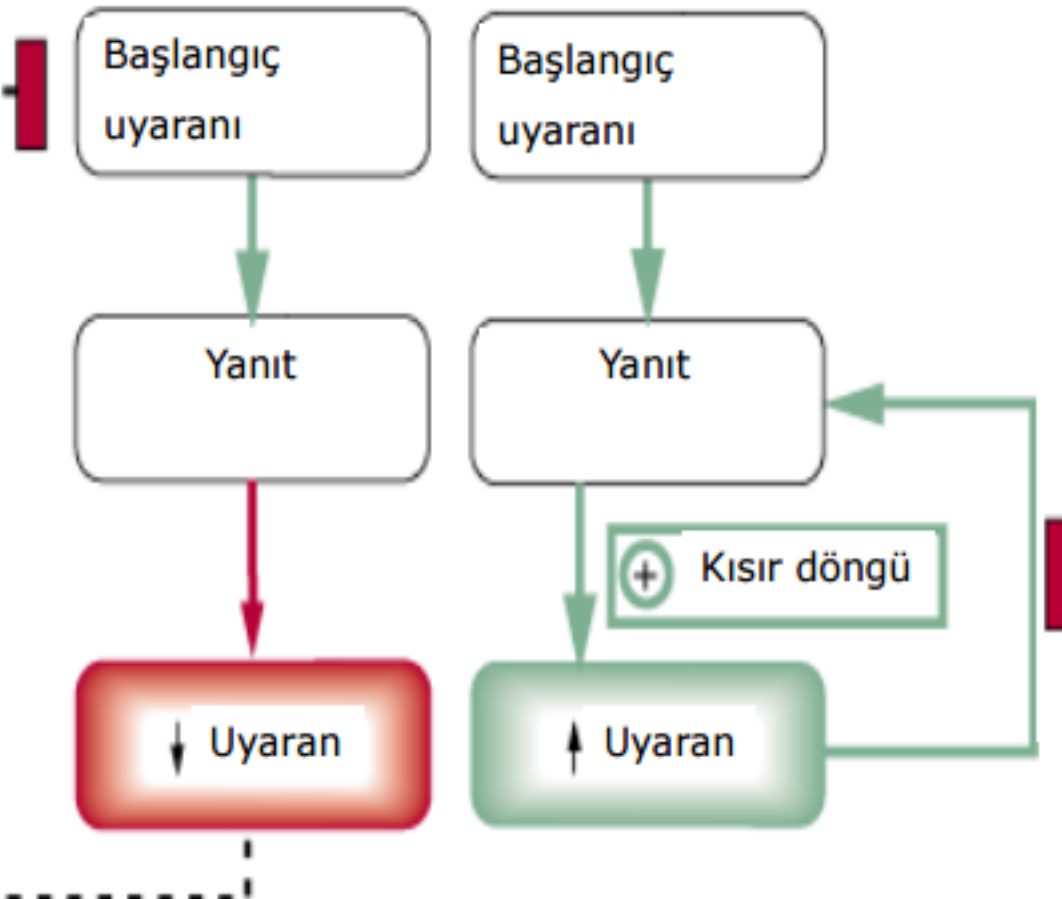


Fibrin ağı içerisindeki kan hücreleri

Geribildirim (feedback) prensipleri

(a) Negatif geribildirim (b) Pozitif geribildirim

Döngü
durdurulur



+ kısır döngüyü
durduracak bir dış
faktör gerekir

Ayar Noktaları

- İnsanlarda $37,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerindeki vücut ısılarında ısı kaybı ısı oluşumdan fazladır. Bu düzeyin altında ise tam tersi şeklindedir ve vücut ısı $37,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye yaklaştırılır.
- **Bu nedenle bu ısı derecesine kontrol mekanizmasının ayar noktası denir.** Bütün ısı kontrol mekanizmaları vücut ısını bu düzeyde tutmaya çalışır.

Ayar Noktaları

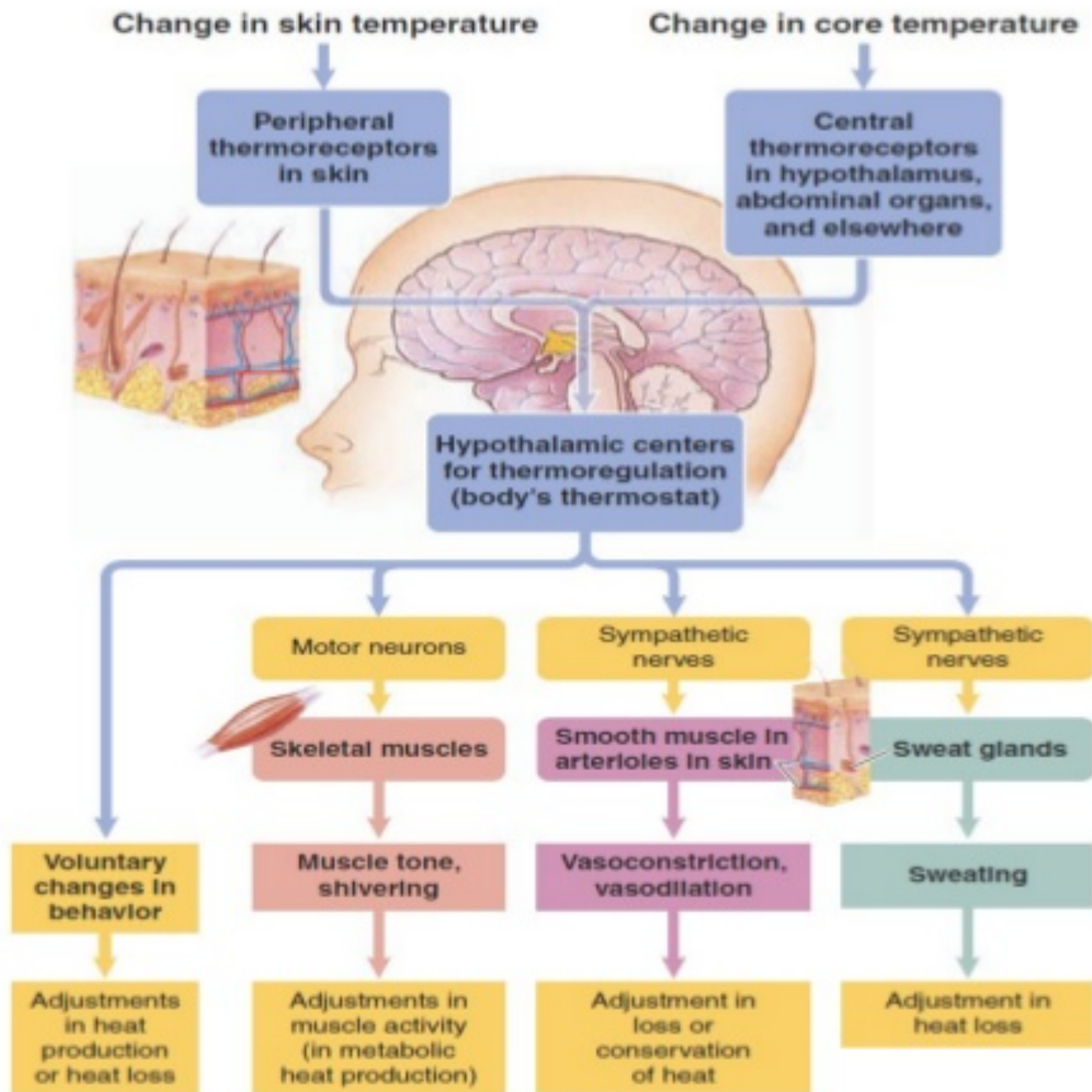
- Deri ısısı düşükse ayar noktası yükseltilir. Deri ısısı 33 °C'den yüksekse ayar noktası 36,7 °C'nin üzerindedir. Deri ısısı 29 °C'ye düştüğünde merkezi ayar noktası 37,4 °C'ye yükselmektedir.
- Yani deri ısısı yüksek olduğu zaman çok daha düşük hipotalamus sıcaklığında terleme başlar. Deri ısısı düştüğünde ise bu sistem terlemeyi baskılar. Eğer deri sıcaklığı düştüğünde terleme olsaydı, zaten düşük olan çevre ısısında terlemeyle fazlaca ısı kaybı olacaktı.

Ayar Noktalarının Yeniden Ayarlanması

Homeostatik kontrol sistemlerinin sürdürmeye çalıştıkları değerler değiştirilebilir.

- ✓ Dış çevredeki düzensizlikler bir değişkeni var olan ayar noktasından başka bir yere götürebilir.
- ✓ Ayrıca birçok kontrol edilen değişkenin ayar noktası fizyolojik olarak değiştirebilir veya yeniden ayarlanabilir.

Birçok değişken için ayar noktaları, her gün ritmik olarak değişmektedir. Örneğin vücut sıcaklığı için ayar noktası gündüz gecedan daha yüksektir.



● **FIGURE 17-5** Major thermoregulatory pathways.

Dışsal uyaranlara yanıt olarak ayar noktasının değiştirilmesi için örnek: Ateşlenme

- ✓ Vücut sıcaklığını düzenleyen homeostatik kontrol sistemleri ateş sırasında da hala çalışır, ancak sıcaklığı daha yüksek bir değerde tutar.
- ✓ Bu kontrollü yükselme, enfeksiyona karşı mücadele için bir uyumdur.
- ✓ Artan sıcaklık bazı patojenlerin çoğalmasını engeller.

3. Adaptif (İleri Beslemeli) Kontrol Sistemi

- İleri beslemeli **kontrol**, vücudun gelecek bir durum değişikliğine göre hazırlanmasıdır (karanlıkta merdiven çıkarken görmediğiniz bir basamak için vücut durumunun ayarlanması gibi). Bu kontrol mekanizması öğrenme ile yakından bağlantılıdır.

İleriye Doğru Düzenleme

- İleri doğru düzenleme iç vücut sıcaklığı veya besin gibi kontrol edilen değişkenlerdeki farklılıkları sezer, vücudun homeostatik yanıtlarının hızını artırır ve değişken düzeyindeki dalgalanmaları en aza indirir.
- Örneğin; yiyecek kokusu burundaki koku reseptörlerinden sindirim sistemi hücrelerine giden sinirsel yanıtları tetikler. Bu, mide ve bağırsakları sindirim sürecine hazırlar.

İleriye doğru kontrol, iç veya dış çevre algılayıcıları kümesini kullanır.

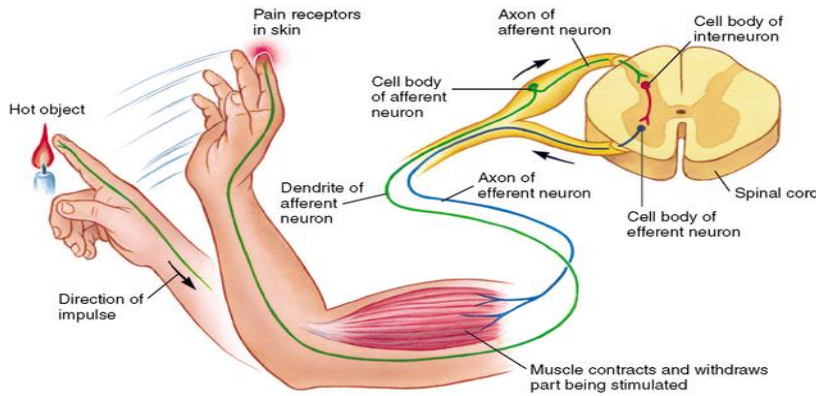
Birçok ileriye doğru düzenleme “öğrenme” sonucu oluşmuştur.

Dış çevredeki düzensizlikler yaşamın erken dönemlerinde ilk kez oluştuklarında, büyük bir olasılıkla, kontrol edilen iç çevre faktörlerinde göreceli olarak daha büyük değişikliklere neden olur ve b değişikliklere yanıt vermede, merkezi sinir sistemi onları sezmeyi ve daha etkin olarak karşı çıkmayı öğrenir.

Homeostatik Kontrol Sistemlerinin Bileşenleri

1. Refleksler

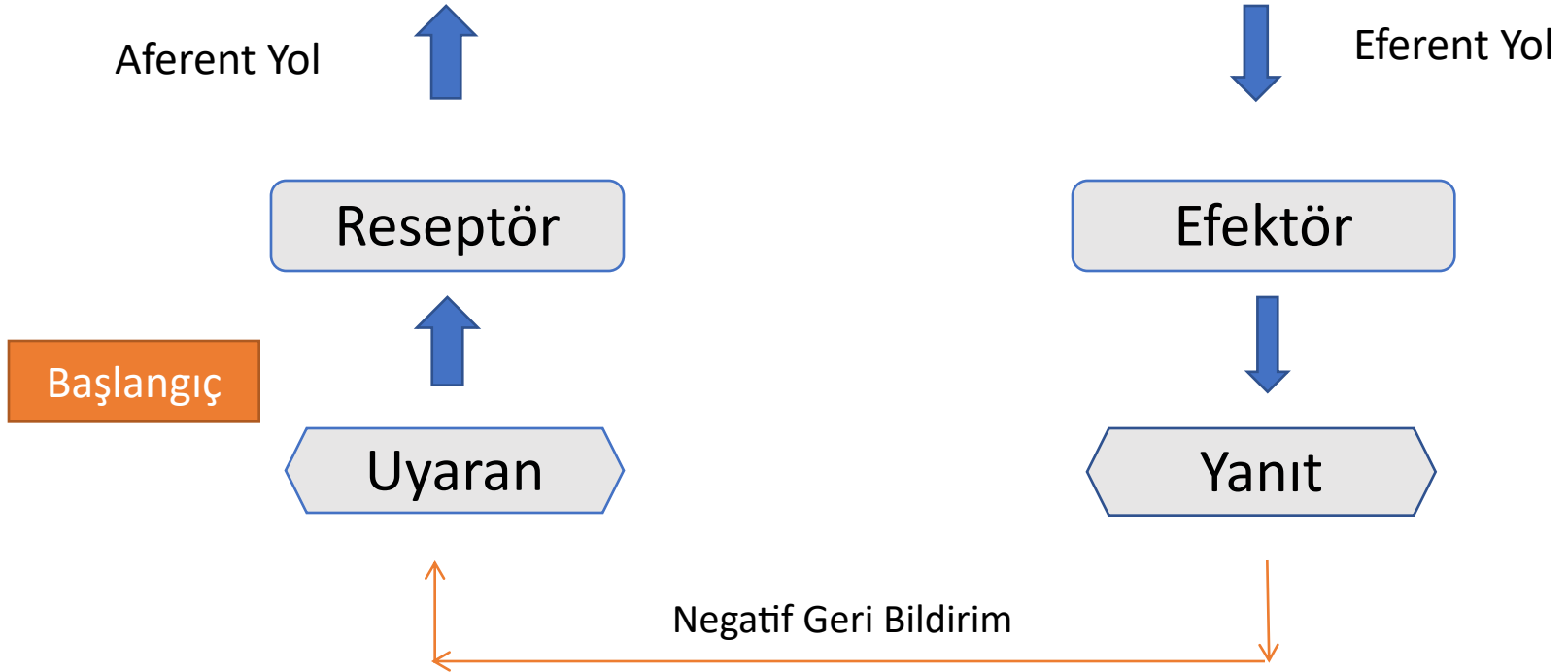
Refleks, belirli bir uyarana özgü istemsiz, önceden tasarlanmamış, öğrenilmemiş yapıda bulunan yanıtlardır.



Otomatik ve kalıplaşmış olarak ortaya çıkan fakat gerçekte öğrenme ve uygulama sonucu oluşan birçok başka yanıt da vardır. (Örneğin; araba kullanmak) Bu tür refleksler **öğrenilmiş** ya da **edinilmiş** olarak adlandırılır.



Entegrasyon Merkezi



Bir reflekse aracılık eden yol **refleks yayı** olarak bilinir.

Refleksler

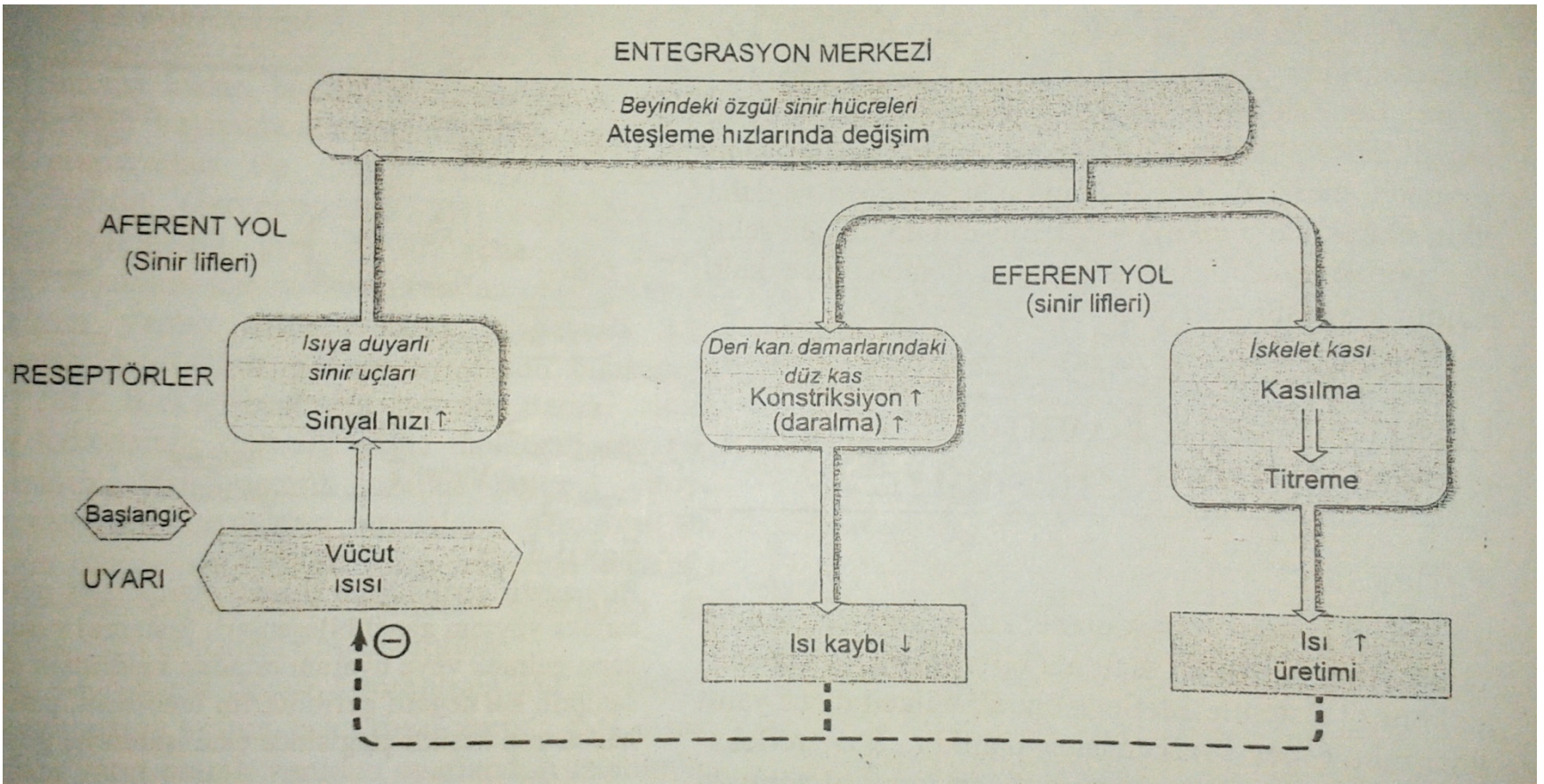
- ✓ Uyarın, iç veya dış çevredeki ölçülebilir değişikliklerdir.
- ✓ Reseptör, çevresel değişiklikleri algılar.

Bir uyarın reseptöre entegrasyon merkezine iletilen bir sinyali üretmek üzere etki eder.

- ✓ Reseptörden entegrasyon merkezine götürülen sinyalin izlediği yol aferent yoldur.
- ✓ Entegrasyon merkezinin çıktısının götürüldüğü ve yanıtı oluşturan bileşen ise **efektördür.**
- ✓ Entegrasyon merkezinden efektöre taşınan bilginin izlediği yol ise eferent yoldur.
- ✓ Sonuç olarak refleks yayını, uyaranı yanıtı bağlayan olaylar zinciri olarak tanımlayabiliriz.

Refleksler

- Efektör tarafından oluşturulan yanıt, olaylar zincirini tetikleyen uyarının şiddetinde bir azalmaya neden olursa, refleks negatif bildirime yol açar ve tipik bir homeostatik kontrol sistemine sahip oluruz.



Şekil: Vücut sıcaklığındaki düşmeyi azaltmak için refleks

- Hemen hemen bütün vücut hücreleri homeostatik reflekslerde efektör olarak rol alabilir.
- Bununla beraber biyolojik kontrol sistemlerinin ana efektörleri olan iki özelleşmiş doku sınıfı vardır : **kaslar ve bezler.**
- Isı düzenlenmesi örneğinde, entegrasyon merkezi sadece sinir lifleri yoluyla sinyaller göndermez, ayrıca birçok hücreye kan yoluyla ulaşan hormonun salınmasına da neden olur. Hormon, bu hücrelerin ürettiği ısı miktarını artırır. Dolayısıyla bu hormon, sıcaklık düzenleyici reflekslerde eferent yol olarak hizmet eder.

2. Yerel Homeostatik Yanıtlar

- Yerel homeostatik yanıtlar, dış veya iç çevrede bir değişiklikle başlatılır ve uyarana karşılık veren bir net etki ile hücre aktivitesinde değişmeye neden olur.
- Yerel yanıt da bir uyarandan türeyen olaylar zincirinin bir sonucudur. **Refleksten farklı olarak bütün seri, sadece uyarın alanında meydana gelir.**

Örnek

- Bir dokunun hücreleri metabolik olarak aşırı etkinlik gösterdiğinde bölgedeki kan damarları genişler.
- Damardan geçen kanın miktarı artar ve bölgeye çeşitli besin maddeleri ve oksijen gelir.
- Atık maddeler toplanır.

3. Hücreler Arası Kimyasal Haberciler

- a. Hormonlar
- b. Nörotransmitterler
- c. Parakrin ajanlar
- d. Otokrin ajanlar

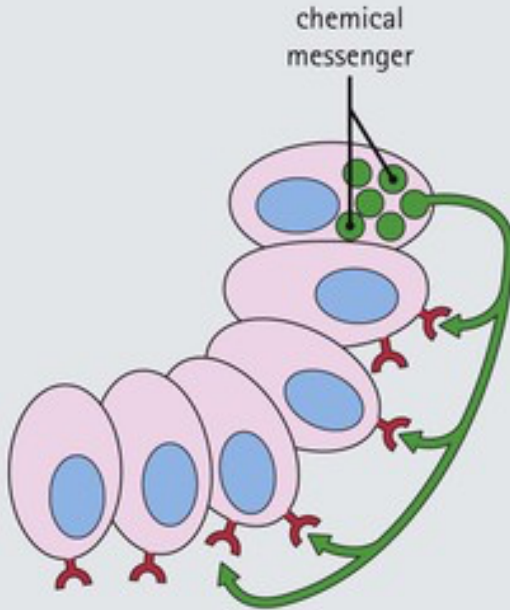
3. Hücreler Arası Kimyasal Haberciler

- ✓ Homeostaz için hücrelerin birbirleriyle haberleşebilmesi gereklidir. Bu sayede, beyindeki hücreler, beyin dışındaki yapıların aktivite durumlarının farkına varabilirler ve aktivitelerini düzenlemeye yardım ederler.
- ✓ Çoğu durumda bu haberleşme – iletişim – kimyasal habercilerle gerçekleştirilir. Bu haberciler; hormonlar, nörotransmitterler ve parakrin ajanlardır.

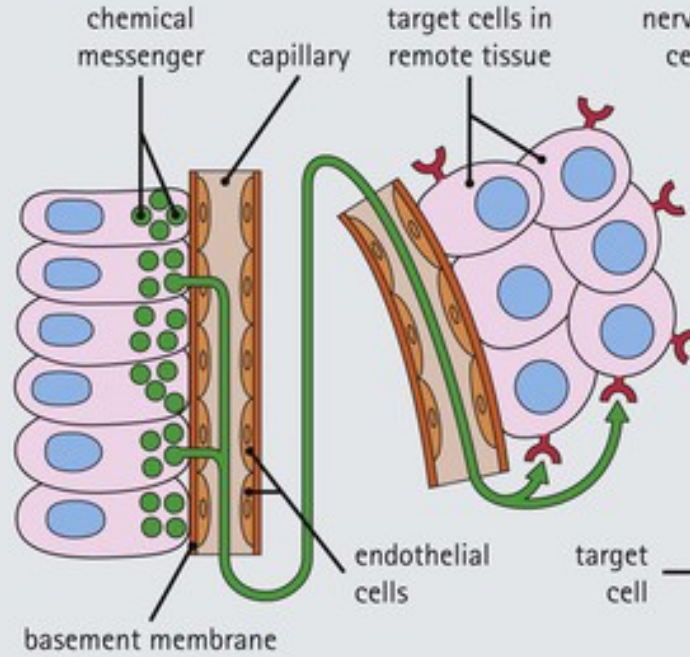
autocrine secretion



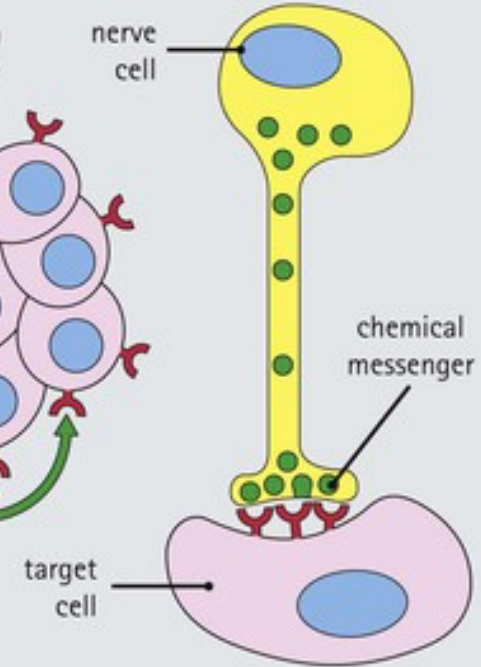
paracrine secretion



endocrine secretion



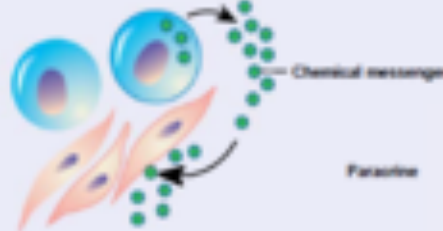
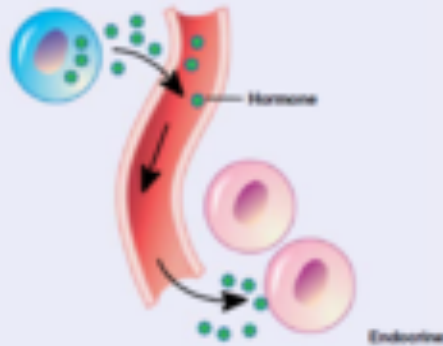
synaptic secretion



Şekil: Kimyasal haberci sınıfları.

TABLE 17.1

Classes of Chemical Messengers

Chemical Messenger	Description	Example	
Autocrine	Secreted by cells in a local area ; influences the activity of the same cell from which it was secreted	Eicosanoids (prostaglandins, thromboxanes, prostacyclins, leukotrienes) <u>Ex: white blood cells during an infection</u>	
Paracrine	Produced by a wide variety of tissues and secreted into extracellular fluid ; has a localized effect on other tissues	Somatostatin, <u>histamine</u> , eicosanoids	
Neurotransmitter	Produced by neurons ; secreted into a synaptic cleft by presynaptic nerve terminals; travels short distances; influences postsynaptic cells	Acetylcholine, epinephrine	
Endocrine	Secreted into the blood by specialized cells ; travels some distance to target tissues; results in coordinated regulation of cell function	Thyroid hormones, growth hormone, insulin, epinephrine, estrogen, progesterone, testosterone, prostaglandins	

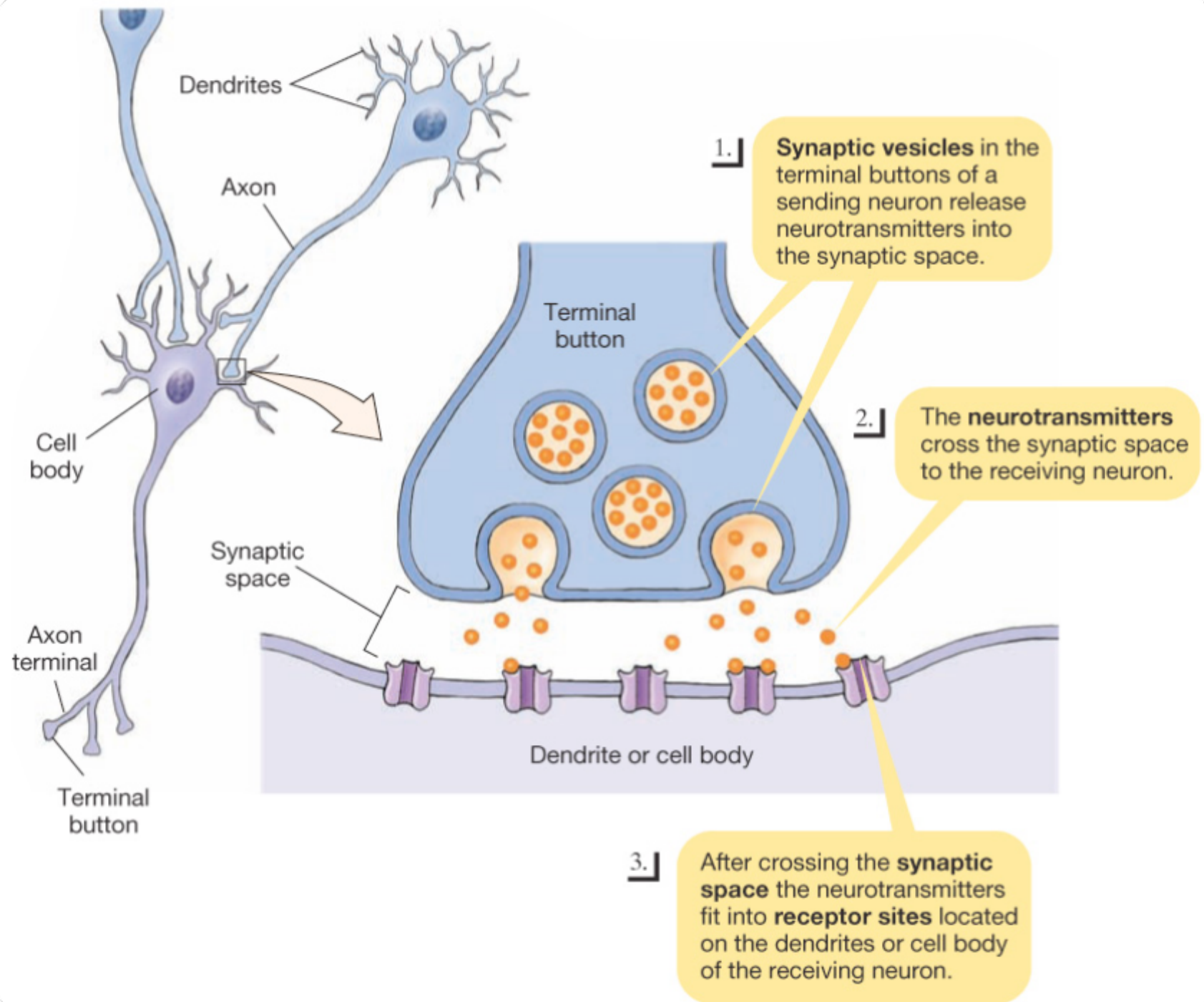
- ✓ **Hormon**, hormon salgılayan hücrenin hedef hücreler ile iletişimini mümkün kılan bir kimyasal habercidir. Kan aracılığıyla taşınır.
- ✓ Çoğu sinir hücresi birbiri ile veya efektör hücreler ile **nörotransmitterler** denilen kimyasal habercilerle iletişim kurarlar.
- ✓ Kimyasal haberciler yalnız reflekslere değil yerel yanıtlara da katılır. Hücreler arasındaki yerel iletişimde yer alan kimyasal habercilere **parakrin** **ajanlar** denir.

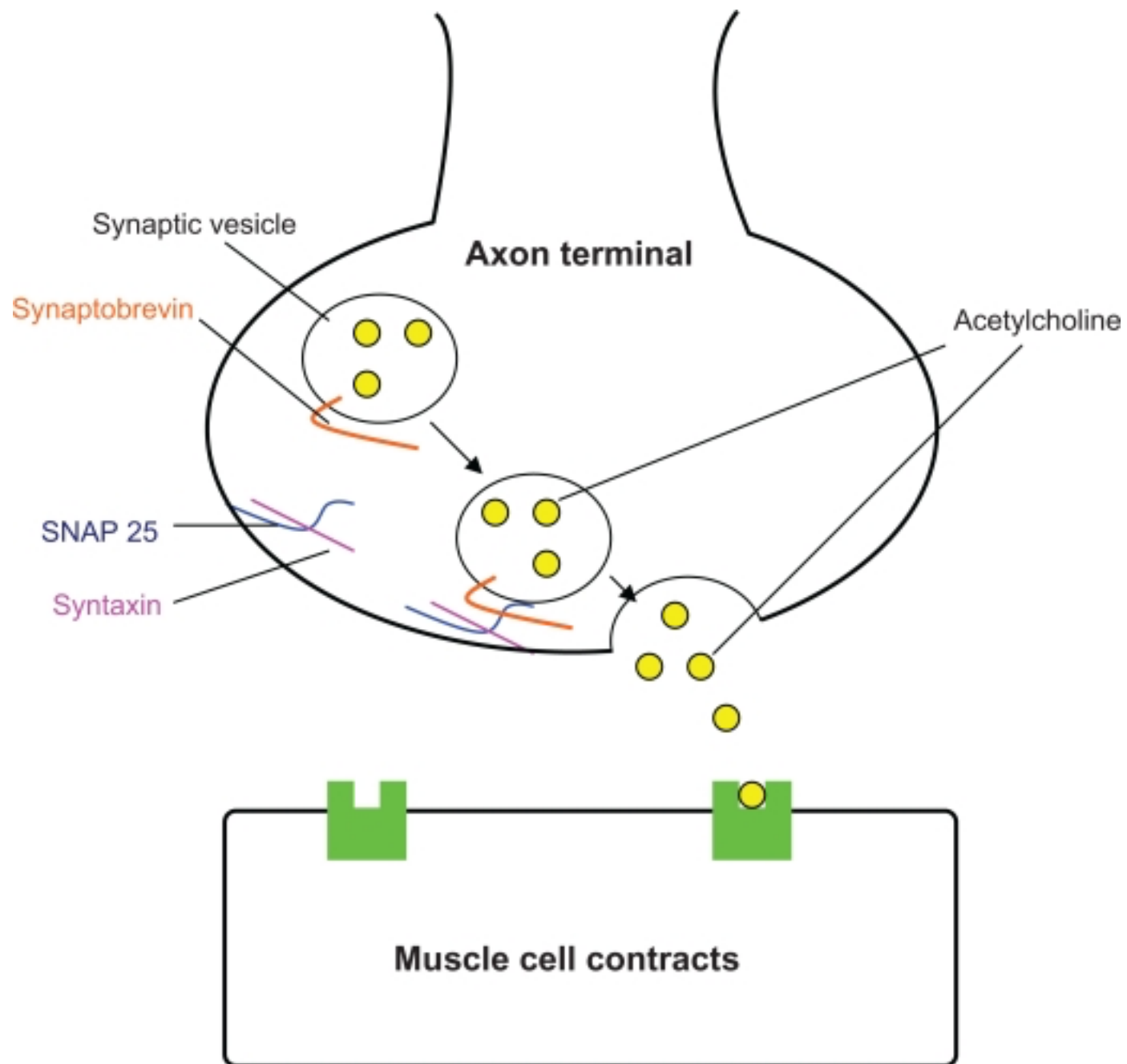
Hormonlar

- Kan dolaşımı ile hedef hücreye taşınan ve hedef hücre ile iletişimi sağlayan kimyasal habercidir.
- Hormonlar iç salgı bezleri ya da bir organ etrafına dağılmış şekilde bulunan hücreler tarafından salgılanır.
- Büyüme, üreme, metabolizma ve kan basıncı düzenlenmesi gibi hemen hemen tüm fizyolojik olaylarda rol alırlar.

Nörotransmitterler

- Nöron uçlarındaki sinaptik keselerde bulunurlar.
- Nöronun bağlandığı diğer nöronlara, kas hücrelerine ya da bez hücrelerine salınan kimyasal habercilerdir.
- Nörotransmitterler sinaptik keselerden nöron ile hedef hücrelerini ayıran hücre dışı sıvıya geçer.
- Homeostazın dengelenmesi sırasında bazı reflekslerin gerçekleştirilmesinde ve özellikle egzersiz sırasında kalp ve akciğerin daha fazla çalışması gibi yanıtların oluşumunda etkilidir.



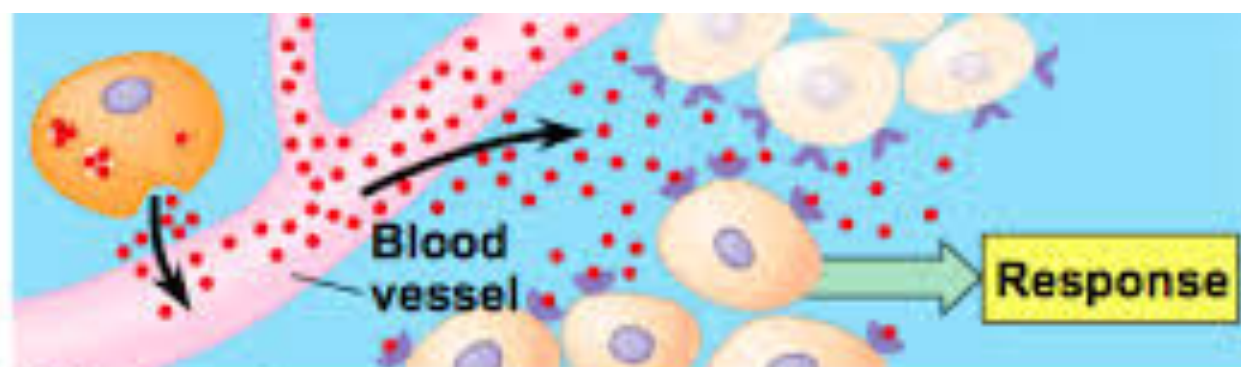


Parakrin Maddeler

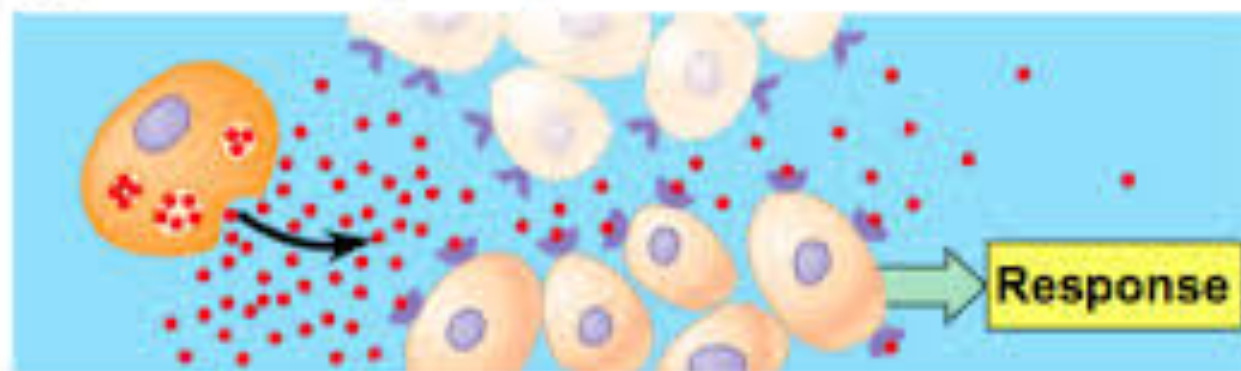
- Hücreler arası yerel iletişime katılan kimyasal habercilere parakrin maddeler adı verilir.
- Bu maddeler hücreler tarafından üretilir ve gerektiği zaman hücreler arası sıvıya bırakılır.
- Bazıları çevredeki hedef hücrelere kadar ulaşırlar ve hedef hücrede işlem görürler.
- Parakrin maddeler görevlerini yerine getirdiklerinde çevredeki enzimler ile parçalanarak ortadan kaldırılırlar.

Otokrin Maddeler

- Otokrin maddeler hücre dışı sıvıya salgılanırlar ancak bu maddelerin hedef hücreleri yine salgılandıkları hücrelerdir.
- Aslında bir haberci hem parakrin hem de otokrin olarak işlev görebilir.
- Yani; bir hücre tarafından salınan moleküller hem yerel olarak hedef hücreye etki eder
- hem de salındığı hücre üzerine etki eder.



(a) Endocrine signaling



(b) Paracrine signaling

- ✓ Parakrin ve otokrin ajanlar sıklıkla, nörotransmitter veya hormonun yerel olarak oluşturduğu etkilere engel olmaya çalışır.



Örneğin; nörotransmitter olan norepinefrin böbrekte kan damarlarını kuvvetle daraltır, fakat aynı zamanda bazı böbrek hücrelerinin aynı damarlarda genişlemeye neden olan parakrin ajanları salgılamasına neden olur. Bu, parakrin ajanlar tarafından norepinefrinin etkisinin fazla yoğun olmasını önleyen yerel bir negatif geribildirim sağlar. Dolayısıyla bu, oldukça yerel bir homeostaz örneğidir.