

## Doku Biyokimyası

Yusuf Öztürk<sup>1</sup>

Hüseyin Fatih Gül<sup>2</sup>

### Özet

Bitkilerin, hayvanların ve insanların organları, aynı kökten gelen, birbirleriyle çok yakın ilişkiler içinde olan, aynı şekil ve yapıya sahip, aynı işlevi yerine getiren hücrelerin bir araya gelmesinden oluşan ‘dokulardan’ oluşur. Hücre bölünmesi doku oluşumu ile sonuçlanır. Tek hücreli organizmalarda bölünen hücreler, yeni bir birey oluşturmak için birbirlerinden bölünürler. Çok hücreli organizmalarda ise bölünen hücreler, plazmodezma (plazmatik köprüler) gibi madde ve uyarıların geçişini sağlayan geçitler gibi bileşenlerle birleşerek birbirlerinden ayrılmayıp dokuları oluştururlar. Organlar, çeşitli dokuların füzyonunun yanı sıra belirli işlev ve süreçlerin bir sonucu olarak gelişir. Her organ, temel görevini yapan doku ve bu dokunun normal çalışması için gerekli olan diğer dokulardan oluşur. Rejenerasyon, dokuların başka bir özelliğidir. Bu sayede herhangi bir nedenle doku kaybı olursa, kaybedilen dokuyu telafi etmek için yeni doku oluşturulur. Sağlıklı bir vücutta, taze oluşturulmuş hücreler yaşlanmaya ve hasarlı hücrelere karşı koyar. Fizyolojik yenilenme bu duruma verilen addır. İnsan vücudu dört farklı doku türünden oluşur: epitel, bağ ve destek, kas ve sinir. Bu dokuların biyokimyasal yapısı ve işleyişi bu bölümde anlatılmıştır.

### DOKULAR

İnsan vücudunda yaklaşık olarak 200 farklı cins hücre mevcuttur. Bu hücreler çeşitli işlevleri üstlenmek üzere kendi aralarında gruplara ayrılırlar.

Bir ya da daha fazla fonksiyon gerçekleştirmek için organize olmuş hücre gruplarına doku (tissue) denilir. Dokular intersellüler materyal ile kaplanmış özelleşmiş hücre gruplarıdır.

1 Ardahan Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-1476-0524, yusufozturk@ardahan.edu.tr

2 Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.B.D, ORCID: 0000-0002-9828-1298, fth\_2323@hotmail.com

İntersellüler matriks, amorf ve fibröz intersellüler maddelerden meydana gelir. Bir araya gelen bu dokular organları oluşturur.

Çeşitli vücut organlarının genel görünümündeki, yapısal düzenlerindeki ve fizyolojik özelliklerindeki farklılıklara rağmen organları oluşturan dokular dört temel grup halinde sınıflandırılmıştır.

- Epitel Dokusu: Vücut yüzeyini örter ve vücut boşluklarını doldurur
- Bağ Dokuları: Diğer üç ana dokunun altında yer alır ve onları destekler
- Kas Dokusu: Kasılabilen hücrelerden meydana gelir ve hareket sağlar
- Sinir Dokusu: Vücudun kontrolü için vücuda dışarıdan ve içeriden gelen bilgiyi alır, taşır ve birleştirip düzene sokar (Eşrefoğlu,2009)

## **BAĞ VE DESTEK DOKUSU**

Bağ dokusu, memeli dokuları içindeki hücrelerin arasında bulunan ve onlara destek sağlayan kompleks bir yapıdır.

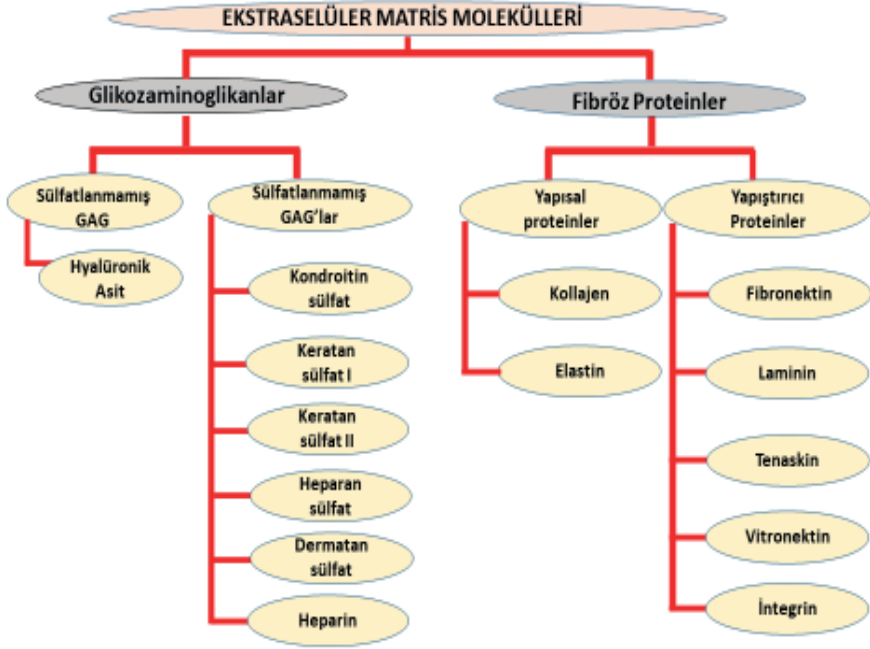
Kemik, kıkırdak, tendonlar, fibröz, deri, damar duvarında dağılım alanı gösteren bağ dokusunun hücrelerinden meydana gelen yapıya hücre dışı (ekstrasellüler) matriks; ECM adı verilir.

Bu yapı hücre tabakası altında ince bir destek tabakası oluşturur (Konukoğlu,2016).

### **ECM Görevleri**

- ✓ Birçok hücreyi sarar.
- ✓ Bağ dokusunun özelliği ve işleyişi büyük çoğunlukta burada belirlenir.
- ✓ Hücreler arasındaki boşlukları doldurarak hücrelerin birbirlerine bağlanmasına yardımcı olur
- ✓ İskelet dokusuna dayanıklılık ve sertlik verir
- ✓ Hücrelerin çoğalmasını düzenler

ECM; Proteinler, proteoglikanlardan ve bir dizi glikoprotein yapılmış moleküllerden oluşur (Konukoğlu,2016).



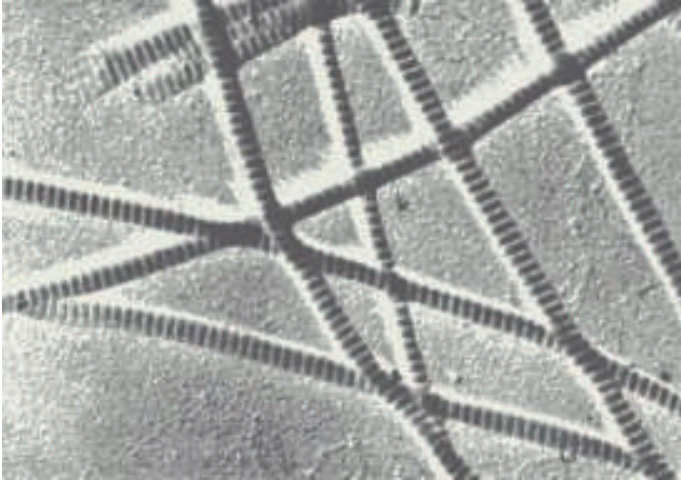
## ECM Proteinleri

### Kollajen

Kaynatıldığı zaman jelatin veren bağ dokusu proteini olarak tanımlanmıştır. Total vücut proteininin %30'unu, vücut ağırlığının %6'sını oluşturur. Kollajen, glikoprotein yapısında olup polipeptidlerin birleşmesi sonucunda 28 farklı kollajen tipi elde edilmiştir.

Kollajen molekülleri prolin, lizin ve glisin amino asitlerini ihtiva eder. Mekanik etkilere karşı dayanıklıdır fakat esneme özelliği yoktur (Onat,2006).

Kıkırdak, kemik ve deride yer alan kollajen hücre dışında fonksiyon gösteren proteinlerdendir (Konukoğlu,2016).



*Deriden elde edilen kollajen lifleri (Konukoğlu,2016)*

### Kollajen Tipleri

Kollajen polipeptidlerinin birleşmesi sonucunda farklı kollajen tipleri meydana gelmiştir. Tüm vücut kollajenleri arasında en büyük kısmı %70 ile Tip 1, 2 ve 3 kollajenleri oluşturmaktadır.

Kollajen Tipi	Kollajen Doku Dağılımı
<i>Fibril Oluşturan Kollajenler</i>	
Tip I	Deri, kemik, damar, kornea, tendon
Tip II	Kıkırdak, intervertebral disk
Tip III	Damar, fetal deri
<i>Ağ Oluşturan Kollajenler</i>	
Tip IV	Böbrek ve akciğerlerdeki membranlar
Tip V	Skuamöz epitelin altında
<i>Fibrille İlişkili Kollajenler</i>	
Tip IX	Kıkırdak
Tip XII	Tendon, ligaman diğer dokular

*Kollajen Tipleri (Konukoğlu,2016)*

## Kollajen Sentezi

Kollajenin öncü molekülleri fibroblastlarda, osteoblastlarda ve kondroblastlarda bulunur ve daha sonra ekstrasellüler matrikse salınır. Kollajen hücre içerisine ve hücre dışında meydana gelen proteinlerinde oluşan yapısal değişiklikler neticesinde fibriller yapıyı kazanır. Bundan dolayı sentezi hücre içi ve hücre dışı olarak iki şekilde gerçekleşir (Paşaoğlu H,2017)

### *Hücre içi*

Kollajenin yapısındaki  $\alpha$  polipeptit zincirleri ribozomlarda preprokollajen şeklinde sentez edilir. Pre yapısı yapısı endoplazmik retikulum içerisine polipeptit zincirinin geçişinde sinyal peptidi gibi davranış sergiler ve ER içine girince bu sinyal peptidi yıkıma uğrayarak prokollajen meydana gelir. Prokollajende, polipeptid zincirinin iki tarafında yer alan N ve C terminal propeptid olarak isimlendirilen bölge, tekrarlayan yapı bulundurmeyen nonkollajenöz yapısındadır. Prokollajen, endoplazmik retikuluma ve daha sonradan geçtiği golgi cisimciğinde bazı değişiklikler gösterir (Nelson L,2016). Bu değişiklikler;

Prolin ve lizin rezidülerinin hidroksilaz enzimleriyle hidroksilasyonu,

Glikoliz ve galaktozil transferaz enzimleriyle hidroksilizin rezidülerinin glikolizasyonu

Oksidaz e disülfid izomeraz enzimleriyle sistein rezidüleri arasında disülfid köprülerinin meydana gelmesi.

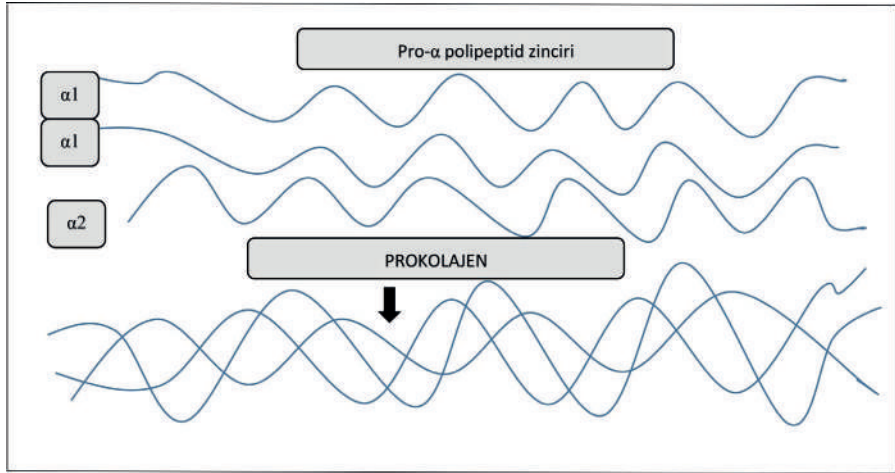
Bu değişiklikler neticesinde üç prokollajen moleküllü bir araya gelerek triple helix yapısını oluşturur. Prokollajenler arasında karboksi terminal ucundan başlayarak disülfid bağlarının oluşması triple helix yapımında önem arz eder. Fakat triple helix yapısının sağlamlığını kolaylaştıran önemli bağlar glisin ve prolin arasında oluşan hidrojen bağlarıdır (Paşaoğlu H,2017).

### *Hücre dışı*

Prokollajen yapısında olan triple helix, salgı keseciklerinden hücre dışına salgılanır. ECM'deki spesifik prokollajen peptidazlar aracılığıyla N ve C terminal propeptid yapıları yıkılır ve peptit zincirinin uçlarında telopeptid adı verilen kısa nonkollajenöz yapılar kalır. Böylelikle tropokollajen olarak adlandırılan olgunlaşmış kollajen moleküllü elde edilmiş olur (Harvey R,2014).

ECM'de oluşan tropokollajenler üzerinde bazı değişiklikler meydana gelir. Moleküllerin üzerindeki lizil ve hidroksilizil rezidülerinde lizil oksidaz enzimiyle oluşan bu değişiklikler, tropokollajen molekülleri arasında kovalent

çapraz bağ oluşumuna yol açar. Bu bağlar sayesinde öncelikle kollajen fibrilleri, daha sonra kollajen fiberleri oluşur (Paşaoğlu H,2017).



*Hücre içerisinde kollajen sentezi (Paşaoğlu H,2017)*

### Kollajen Metabolizma Hastalıkları

Kollajen sentezinde kullanılan enzimlerin ve kofaktörlerin eksikliğinde kollajen yapısı bozulur. Kollajen yenilenme sayısı büyüme ve gelişme çağında hızlı, erişkinlik dönemindeyse oldukça yavaştır. Genellikle kemik tutulumuna neden olan hastalık durumlarında kollajen yıkımı artar. Otoimmün bazı hastalıklarda ise vücudun kendine karşı oluşturduğu inflamasyon nedeniyle kollajen yapısında bozulmalar gerçekleşir (Gürdöl F,2019)

Kollajen tipi	Kollajen Bozuklukları	Etkilenen Dokular
<b>Tip I</b>	Osteogenesis imperfecta Ehlers-Danlos Sendromu Osteoporoz	Kemik,dermiş,tendon,ligament
<b>Tip II</b>	Kondroplaziler Osteoartrit	Kıkırdak,vitreus
<b>Tip III</b>	Ehlers-Danlos Sendromu	Dermiş,kan damarları,barsak
<b>Tip IV</b>	Alport Sendromu	Bazal membran
<b>Tip V</b>	Ehlers-Danlos Sendromu	Kemik,dermiş,kornea,plasenta
<b>Tip VII</b>	Epidermolizis Bulloza	Dermiş,mesane

*Kollajen bozuklukları ve doku dağılımı (Paşaoğlu H,2017)*

## **Elastin**

Elastinin bağ dokusundaki görevi esneklik sağlamaktır. Elastin, ligamanlarda, geniş damarların duvarlarında, ses tellerinde, deride, tendonlarda, akciğerlerde yer alır. Elastin lifleri normal uzunluklarının birkaç katına kadar uzayabilir ve germe kuvveti ortadan kaldırılınca tekrar eski haline döner (Yeo G.C,2015).

Elastinin spesifik yeri kıkırdak dokusudur.

- Çözünmeyen protein polimerlerinden meydana gelir.
- Elastin başlıca glisin, alanin ve valin gibi mikro aminoasit kalıntılarında oluşur.
- Kollajene benzeyen yönü glisin ve alaninden zengin olmasıdır.
- Elastinde hidrosiprolin çok az miktarda bulunurken, hidrosilizin ise hiç bulunmaz
- Elastin ayrıca karbonhidrat içermez. Bu elastini kollajenden ayıran önemli farklardan biridir.

## **Elastin Sentezi**

Tropoelastinler elastik liflerin temel yapı üniteleridir. Fazla uzayıp kısalmalarından dolayı kollajenin aksine lastiğimsi bir yapıdadır.

Tropoelastin bir polipeptid zincirinden meydana gelir ve nonpolar amino asitleri ihtiva eder.

Olgun elastin, elastin polipeptid zincirlerini bir ağına bağlayan kovalan çapraz bağlar içerir.

Tropoelastindeki lizin yan zincirleri lizil oksidaz enzimiyle birlikte allizin kalıntılarını meydana getirir.

Daha sonra üç ayrı elastinden gelen allizil kalıntısı ve farklı bir elastinden gelen lizin kalıntıları kovalent bağ yaparak desmozini oluşturur.

Elastini parçalayan enzim elastaz enzimidir (Yeo G.C,2015).

## **$\alpha$ 1- Antitripsin ve Elastin Yıkımı**

Kan ve diğer vücut sıvıları  $\alpha$ 1- Antitripsin proteinini içerir. Bu proteinler proteolitik enzimlerin inhibe edilmesini sağlar.  $\alpha$ 1- Antitripsin , nötrifil elastazını inhibe ederek, alveoler duvar elastininin yıkılımına engel olur.  $\alpha$ 1- Antitripsin eksikliğinde amfizem ve ileri vakalarda siroza yol açabilir (Konukoğlu,2016).

## **Proteoglikanlar**

Proteoglikanlar, kovalent bağlı glikozaminoglikanlar içeren peptid zincirlerinden oluşur. Yapılarında % 95 karbonhidrat, % 5 oranında protein bulunur. Hyalüronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat I ve II, heparin, heparan sülfat ve dermatan sülfat olmak üzere yedi çeşit glikozaminoglikan (GAG) vardır (Wang H,2017).

Yüksek miktarda polianyon ve hidroksil içermelerinden dolayı fazla miktarda su ve katyonu bağlarlar.

## **ECM Glikoproteinleri**

### **Fibronektin**

ECM için adhesif glikoproteinlerdendir. Plazmada çözünür formda yer alır.

Yapısında disülfid bağıyla bağlanmış benzer iki polipeptid zincir vardır.

Bağ dokusunda bulunan fibroblastlar tarafından sentez edilir. Ayrıca, yara iyileşmesi, homeostaz metastaz, ve doku gelişiminin kontrolünde görev alır (Wolanska KI,2015).

Fibrinojen ve kollajenin makrofajlara bağlanması ve fibroblastların fibrin pıhtılarının retraksiyonunu düzenler (Konukoğlu,2016).

### **Laminin**

Laminin, temel zarların önemli glikoprotein bileşeni, iyi bir yapışma molekülü olarak tanınır. Epitel hücrelerinin tutanmasını sağlar ve 3 zincirden meydana gelir (Konukoğlu, 2016).

Laminin hücre yüzey reseptörlerine ve diğer matris proteinlerine bağlanarak ECM oluşumuna dahil olur.

Hücrenin adezyonundan, hareketinden ve farklılaşmasından sorumludur (Kalaycı T,2018).

### **Fibrillin**

Fibroblastlar tarafından sentezlenen ve ECM'ye salınan bir glikoproteindir.

Aortada, lenste, periostta yer alır ve esnek liflerle ilişkilidir.

Fibrillin sentezinin bozulmasına yol açan bir mutasyonla ilişkili olup genel olarak 15. kromozomdaki FBN-1 genindeki hasar Marfan sendromu adı verilen kardiyovasküler bir hastalığa neden olur (Thomson J,2019).



## Trombospondin

Trombospondin (TSP) trombositler, megakaryositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar, pnömositler, makrofajlar, monositler ve tümör hücreleri tarafından salgılanan adhesiv özellik gösteren bir tür glikoproteindir (Batman A,2015).

TSP'nin tümör metastazında çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Düz kas hücrelerinin çoğalmasında görev alır (Konukoğlu,2016).

## Vitronektin

Vitronektin, serum, hücre dışı matris ve kemikte bol bulunan hemopexin ailesinin bir glikoproteindir. Trombositlerin ECM'ye tutunmasını sağlayarak hemostazda rol alır (Capone C,2016).

## İntegrinler

Vitronektin reseptörü olan integrin, 5 alt birimden oluşan bir heteromerdir. Bu alt birimler 2 tane  $\alpha$  ve 3  $\beta$  tane şeklindedir. Bu polipeptid zincirleri birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmıştır. ECM'den gelen uyarıların hücre içerisine iletilmesinden ve moleküllerin ECM'ye tutunmasında görev alır (Albert B,2015).

Kollajene, fibronektin, vitronektin ve laminine bağlanan integrinler, trombositlerin kümeleşmesi ve yaraların iyileşmesi için de gereklidir (Konukoğlu,2016).

## KAS BİYOKİMYASI

Kas dokusu kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren ve kasılma yapabilen bir dokudur. Vücut kütlelerinin yaklaşık %40'ını oluşturan kaslar vücut yakıtlarının ve ATP'nin tüketicisi konumundadır.

Kas dokusu mezoderm tabakadan gelişir ve lifini oluşturan hücrelere miyoblast denilir (Konukoğlu,2016).

Kaslarda önemli miktarlarda filamentöz yapısındaki aktin ve miyozin proteinleri yer alır. Bu proteinler  $Ca^{+2}$  varlığında ATP kullanarak kas kasılmasında görevlidir

İnsan vücudunda iskelet, kalp ve düz kas hücresi olmak üzere üç çeşit kas hücre tipi yer alır. İskelet ve kalp kası mikroskopta çizgili bir görüntü sergiler, bundan dolayı bu kaslara *çizgili kaslar* adı verilir. İskelet kası istemli sinir denetiminde olmasına rağmen hem kalp hem de düz kasların denetimi istemsizdir.

Düz kaslar sindirim sistemi, solunum sistemi, ürogenital sistem, damarlar, deri ve gözde yer alır ve hızlı kasılabilen tüünit kaslar ve yavaş kasılan visseral düz kaslar olarak da kategorize edilir. Düz kaslar ve kalp kası otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır (Onat,2006).

### **Kas yapısı**

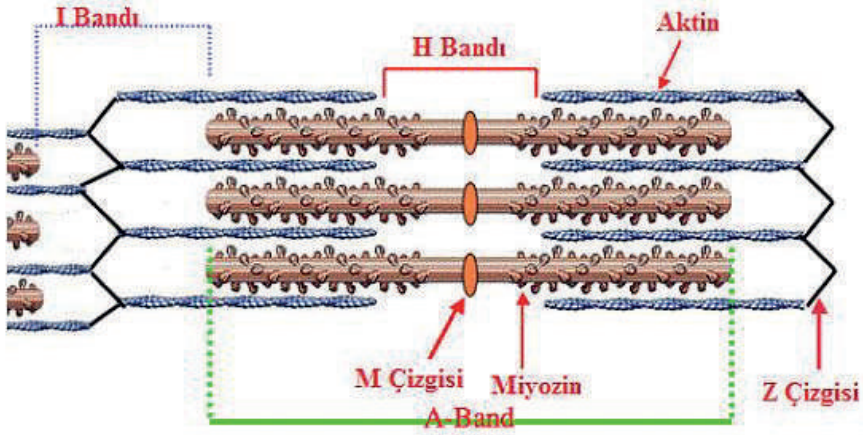
Çizgili kas hücrelerine miyozit adı verilir. Hücre elektriksel olarak uyarılabilen sarkolemma denilen bir membranla çevrelenmiştir. İskelet kas hücreleri uzun, silindirik ve çok sayıda çekirdek bulundurmaktadır. Hücrelerinde zar yapısındaki tübül sistemden oluşan sarkoplazmik retikulum ile çevrelenmiş miyofibril denilen çok sayıda silindirik yapılar yer almaktadır (Campbell ve Reece, 2008)

Miyofibrillerin içinde bulunduğu hücre içi sıvı sarkoplazma olarak adlandırılır. Sarkoplazmada ATP, fosfokreatinin glikojen ve glikoliz enzimleri yer alır.

Aktin ve miyozin filamentleri, kas lifi boyunca paralel uzanan miyofibrillerde bulunur. Her miyofibrilin içinde 1500'e kadar miyosin ve bunun iki katı kadar aktin filamentleri bulunur.

İskelet kasının kasılma birimi aktin ve miyozinden oluşan sarkomerdir. Kas lifi, uzunlaşmasına kesitlerde koyu ve açık renkli bantlar arasında değişen enine şeritler olarak görünür. Koyu ve açık renkli A- ve I-bantları çizgili görünümünden sorumludur. Z çizgileri sarkomerin sınırlarını oluşturur.

Sarkomerin merkezinde bulunan kalın filamentlerin aksine, ince filamentler Z çizgileriyle birleşir ve orada uzar. I bandını sadece aktin filamentleri meydana getirmektedir. A bandı, kalın filamentlerin uzunluğuna karşılık gelen geniş bölgedir. A bandının merkezinde yer alan H bölgesi sadece kalın filamentlere sahiptir çünkü ince filamentler sarkomerin tüm uzunluğu boyunca uzanmaz (Ünal N,2018).



*Sarkomer'in Yapısı (Köse, 2015)*

İskelet kası lifleri: Lifin miyozin ATPaz reaksiyon hızı ve metabolik özellikleri, kasılma hızını sınıflandırmak için kullanılır. Bu özellikler, kas liflerinin üç tipte sınıflandırılmasına izin verir: hızlı kasılan glikolitik, hızlı kasılan oksidoglikolitik ve yavaş kasılan oksidatif. Üç tip kas lifi—Tip I (yavaş oksidatif), Tip IIa (hızlı oksidatif glikolitik) ve Tip IIb (hızlı glikolitik) tanımlanmıştır. (Ross ve Pawlina, 2014).

Küçük ve kırmızı görünümlü Tip I lifler, yavaş oksidatif liflerdir. Birçok mitokondride yüksek konsantrasyonlarda miyogloblin ve sitokrom kompleksleri görülür. Bu lifler çok zor yorulur ve yavaşça kasılırlar (Şen U, 2015).

Hızlı oksidatif glikolitik lifler veya tip IIa lifleri ara liflerdir. Ortalama büyüklüktedir ve çok sayıda miyogloblin ve mitokondri içerir. Bu lifler hızla kasılır ve çok miktarda glikojen içerir (Serbest ve Eldoğan, 2014).

Büyük, açık pembe, Tip IIb lifleri (hızlı glikolitik lifler), Tip I ve Tip IIa liflerinden daha az miyogloblin ve mitokondriye sahiptir. Yüksek miktarda glikojen depo eder. Bu lifler hızla kasılır. Nöromüsküler bağlantı, bu kaslarda tip I liflerinden daha yaygındır (Ünal N,2018).

Özellikler	Tip I	Tip IIA	TipIIB
<b>Kasılma Tipi</b>	Yavaş	Hızlı	Çok Hızlı
<b>Motor Nöronların Boyutu</b>	Küçük	Büyük	Çok Büyük
<b>Aktivite Kullanımı</b>	Aerobik	Uzun Dönem Anaerobik	Kısa Dönem Anaerobik
<b>Güç Üretimi</b>	Düşük	Yüksek	Çok Yüksek
<b>Mitokondri Yoğunluğu</b>	Yüksek	Yüksek	Düşük
<b>Enzimatik Özellikler</b>			
<b>Myosin ATPase</b>	Düşük	Yüksek	Yüksek
<b>Oksidatif</b>	Yüksek	Orta	Düşük
<b>Glikolitik</b>	Düşük	Orta	Yüksek

*Tip I, tip II A ve tip II B kas liflerinin bazı metabolik ve fiziksel özellikler(Şen 2015)*

## Kas Proteinleri

Kas kasılması, aktin ve miyozin etkileşimi neticesinde meydana gelir. ATP molekülünün kimyasal enerjisini kasın mekanik hareketine aktomiyozin kompleksi çevirmektedir. Bu iki miyofilament proteini toplam kas proteininin %90 kadarını meydana getirir. Diğer aktomiyozin proteinleri, kas proteinlerinin etkileşimi ve kasılmasının koordine edilmesine yardımcı olur (Şen, 2015).

### Aktin

Globüler aktin (G-aktin) ve Fibriller yapı (F-aktin) olmak üzere iki çeşittir. Bunlar birlikte sarmal bir yapı meydana getirirler. G- aktin  $Mg^{+2}$  iyonları ve ATP varlığında, kas kasılması esnasında F-aktine çevrilir (Can Z,2019).

### Miyozin

Kas proteinlerinin %55 kadarını meydana getirir. Sarmal yapıda olup 2 ağır ve 4 hafif zincirden oluşur. Globüler yapıdaki baş kısmı kasılma esnasında aktinle birleşen kısım olup aynı zamanda hareketlidir ve ATP'nin parçalanmasında gerekli ATPaz aktivitesindedir (Koçak A,2019).

### Troponin

Sadece çizgili kasların ince filamentinde bulunur ve aktomiyozin etkileşimini sağlar. 3 çeşidi vardır.

*Troponin T* : Tropomiyoziye ve diğer troponinlere bağlanır.

**Troponin I:** F-aktin-miyozin etkileşiminin inhibisyonunda görevlidir ve diğer troponinlere ve aktine bağlanır.

**Troponin C:** Yapısı kalmodüline benzer.  $Ca^{+2}$  bağlayıcı peptid'dir. 4 kalsiyum iyonu bağlar (Ünal N,2018).

### Kas Yapısındaki Diğer Proteinler

**Tropomiyozin:** F-aktin filamenti caldesmon ve calponin ile bağlantılıdır. Aktin polimerizasyonu ve aktin-miyosin etkileşimi, diğer aktin bağlayıcı proteinlerin aktin filamentlerine erişilebilirliğini düzenlemekten sorumlu olan tropomiyosin tarafından mümkün kılınır. (Can Z,2019)

**Troponin:** Hem iskelet hem de kalp kasında, miyozin ve aktin arasındaki kasılabilir ince filaman, üç farklı yapısal proteinden oluşan troponin kompleksine ev sahipliği yapar. Kalsiyum iyonları troponin C tarafından bağlanır. Aktin-miyosin etkileşimi, aktine bağlanan troponin I tarafından bloke edilir. Troponin kompleksini ince filamentte birleştirerek, troponin T tropomiyozini bağlar (Koçak A,2019).

**Titin:** Titin 3000 kilodaltonluk moleküler ağırlığa sahip olup bilinen en büyük proteindir. Sarkomer elastisitesinin regülasyonundan sorumludur (İşeri P,2012).

**Nebulin:** Z diskinin iki yanında bulunup miyozin ve aktini Z diskinin bağlayan proteindir (Karımışaklı N, 2018).

**Desmin:** Kas hücrelerindeki birincil ara filament proteini desmin'dir. İskelet kası, kalp kası ve düz kas bu 53 kDa'luk proteini içerir. Desmin, miyofibrilleri sarkolemmaya bağlama işlevi görür ve olgun iskelet kasında Z disklerindeki miyofibril yapıları bir arada tutar. (Kural E,2017).

**Distrofin:** Kas hücrelerinin ve plazma membranının güçlendirilmesinde görevlidir ve genetik olarak eksikliğinde Duchenne tipi kas atrofisi görülür (Onat T,2006)

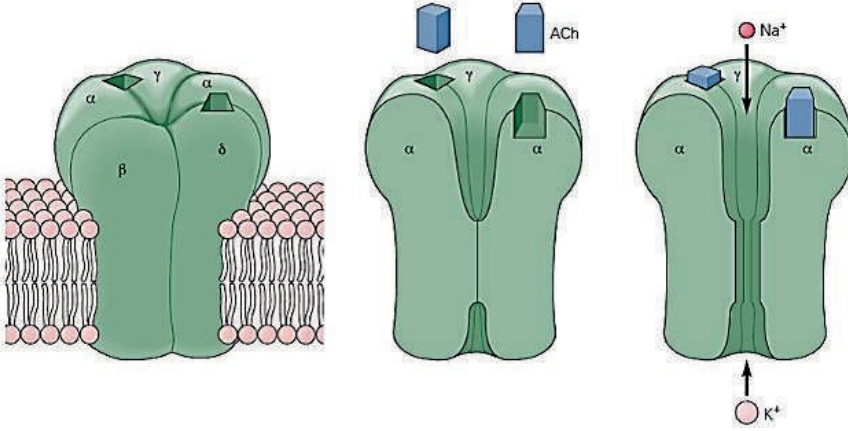
**Kalsinörin:** İskelet kasında yavaş ve hızlı kas fiberlerinin miktarını kontrol ederek aktivite gösterir (Konukoğlu D,2016).

### Çizgili Kasların Kasılması ve Gevşemesi

Hem omurgasızlar hem de omurgalılar, nöromusküler iletme aracılık etmek için nörotransmitter asetilkolini (ACh) kullanır. İskelet kaslarını ve sempatik sinir sisteminin küçük bir bölümünü uyaran, somatik sinirlerin yanı sıra tüm parasempatik sinir sisteminin bir nörotransmitteridir. Parasempatik, sempatik, merkezi sinir sistemi ve iskelet kasları, sinirlerin bu nörotransmitter

maddesi tarafından uyarılır. Sinir lifi ucunda sitozolde sentezlenir ve veziküller içinde depolanır. Bunlar asetilkolin reseptörlerine bağlanarak kas liflerinin kasılmasına neden olur. (Erdoğan B, 2017).

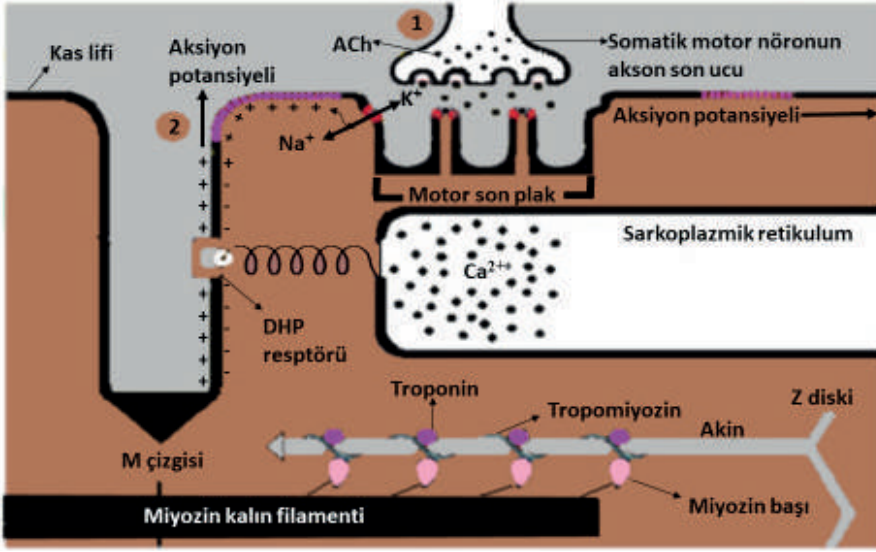
Kas hücreleri Ach reseptörleri üretir ve bu reseptörler Ach reseptör proteinlerini içerir. Beş promotör bu proteini oluşturur, bunların ikisi alfa promotörleri ve birer tanesi beta, delta ve epsilon tiplerindedir. Protein, fosfat içeren bir polipeptit yapısına sahiptir. Ach molekülleri yalnızca iki özdeş alfa alt birimi tarafından bağlanır (Ünal N,2018).



*Asetilkolin reseptörünün yapısı (<https://www.oytunerbas.com>)*

Nöromusküler kavşak, kas ve nöral elemanların impulsları iletmek için bir araya geldiği bölgedir. Presinaptik ve postsinaptik zarlar ve aralarındaki sinaps boşluğu bağlantıyı oluşturur (Onay M, 2015).

Asetilkolin (ACh), sinir akson stimülasyonuna yanıt olarak motor uç plakalardan sinaptik boşluğa salgılanır. Kas zarındaki asetilkolin (ACh) daha sonra bir aksiyon potansiyeli oluşturmak için sodyum kanalı reseptörlerine bağlanır. Aksiyon potansiyeli sayesinde,  $\tau$ -tübül sistemi aktive olur ve sarkoplazmik kalsiyum kanalları açılır. Kalsiyum bir hücreye girdiğinde salınır ve troponin moleküllerine bağlanır. Kasılma, miyozin başlarının aktinlere bağlanmasıyla gerçekleştirilir çünkü troponin molekülünün yapısı değişir ve bağlı olduğu tropomiyozin ipliğinin konumundan kaymasına izin verir. Kalsiyum sarkoplazmik retikuluma geri pompalandığında kasılma durur (Ünal N,2018).



*Çizgili Kasların Kasılma Mekanizması (Ünal N,2018).*

“Kolinerjik reseptörler” terimi, sırasıyla nöromusküler bağlantı sonrası çizgili kasta bulunan hem nikotinik hem de muskarinik reseptörleri ve kalp kasındaki muskarinik reseptörleri ifade eder.

Ek olarak, merkezi sinir sistemi bu reseptörlerin her ikisini de tandem olarak içerir. Muskarinik reseptörleri bloke eden kas gevşeticiler ve atropin gibi ilaçlar da nikotinik reseptörleri bloke eder (Ünal N,2018).

Bir kas lifinin kasılıp gevşemesi sırasında aktin ve miyozinin boyları sabit kalır. A bandı kasılma süresince hep aynı kalırken I bandı kısalır ve H bandı kaybolur. Buna kayan filamentler kuramı denilir. Kasılma esnasında aktin filamentleri A bandının derinlerine kadar inerek Z çizgilerini birbirine yaklaştırıp sarkomerin boyunu kısaltmaktadır (Konukoğlu,2016).

Çizgili kas gevşemesi sarkoplazmada  $Ca^{+2}$  iyon konsantrasyonu düştüğü zaman, troponin C,  $Ca^{+2}$  iyonlarını yitirdiğinde, troponin I- tropomiyozin etkileşimi meydana geldiğinde ve ATP varlığında gerçekleşir. Kontraksiyonlar için ATP gerekli olduğu gibi kas gevşemesi için de ATP gerekir. ATP olmazsa aktinin miyozinden ayrılması gerçekleşmez ve kas kasılı durumda kalır. Ölüm katılığının nedeni de ATP'nin olmamasından kaynaklanır.

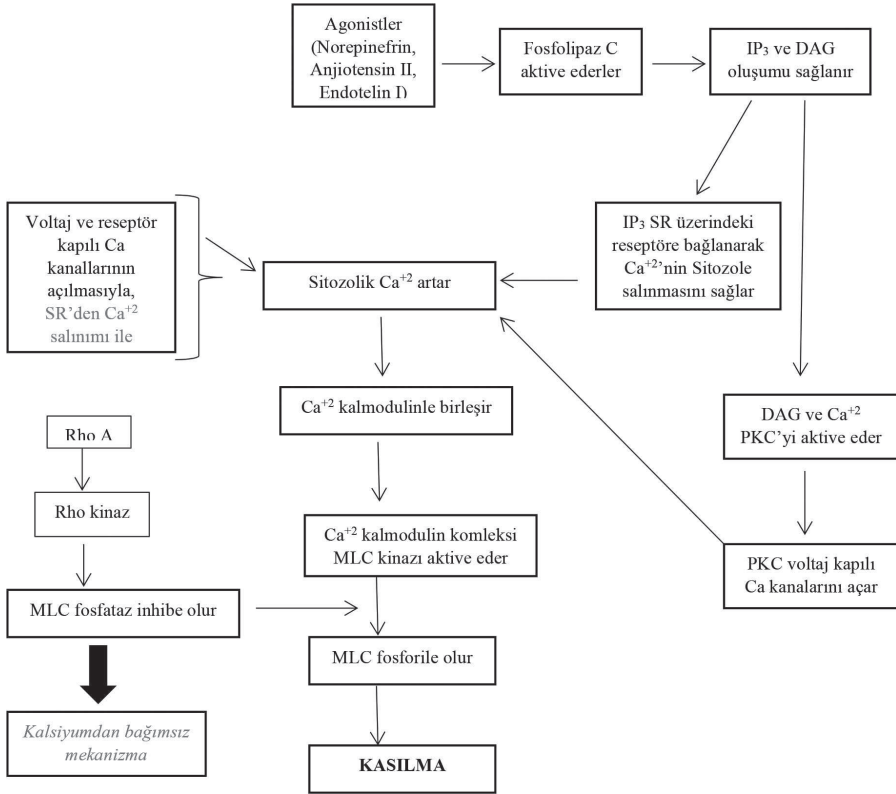
### **Düz Kasların Kasılması ve Gevşemesi**

Sağlıklı, işleyen bir vücut, düz kas hücrelerinin kasılmasına yardımcı olmak için miyozin ve aktin reseptörlerinin yanı sıra mekanik (germe)



aktivasyonunu kullanır. Ek olarak, kasılma, aksiyon potansiyeli ateşleşmesinin getirdiği zar potansiyelindeki bir değişiklikle veya plazma zarındaki gerilimin neden olduğu iyon kanallarının aktivasyonu ile sağlanabilir (Guyton, 2016).

Miyozinin aktin molekülleri ile etkileşime girmesi ve kasılmaya neden olması için 20-kDa miyozin hafif zincirinin miyosin hafif zincir kinaz (MLC kinaz) enzimi tarafından fosforile edilmesi gerekir. Aktin ve miyozin çapraz köprüleri, miyozin ATPaz aktivitesi tarafından ATP'den salınan enerjiye yanıt olarak döngü yaparak kasılma ile sonuçlanır. Yani, miyozin hafif zincirinin fosforilasyon durumu, öncelikle düz kaslardaki kasılma aktivitesini yönlendirir (Burunsuz Ö,2019).



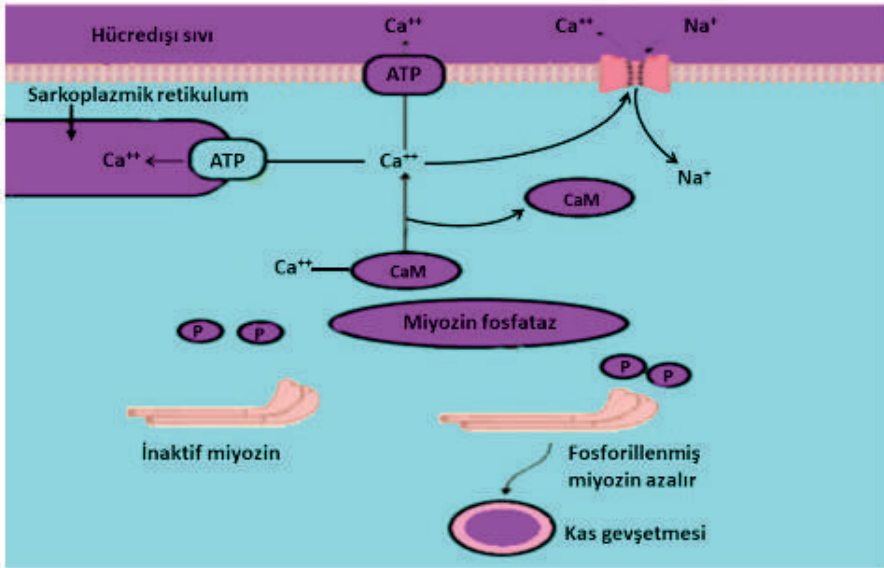
### *Kalsiyum bağımlı ve kalsiyumdan bağımsız düz kas kasılması*

Kasılma uyarısının olmaması veya kasılma mekanizmasını engelleyen bir maddenin etkisi düz kasın gevşemesine neden olur. Gevşeme sırasında hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu ve yüksek MLC fosfataz aktivitesi azaltılmalıdır.



Düz kas hücrelerinin gevşemesine aktivatör  $Ca^{+2}$  intrasellüler konsantrasyonundaki bir düşüş yardımcı olur. Sitozolik  $Ca^{+2}$ , plazma zarı ve sarkoplazmik retikulum yoluyla atılır. Sarkoplazmik retikulumun  $Ca^{+2}$  alması için ATP yıkımı gereklidir. Mg-ATPaz, iki  $Ca^{+2}$  iyonuna bağlanır, onları sarkoplazmik retikulumun lümen tarafına taşır ve sarkoplazmik retiküler Ca fosforillendiğinde orada serbest bırakır. Enzim aktivitesi magnezyum gerektirir.  $Mg^{+2}$  ATPaz'ın katalitik bölgesine bağlanarak reaksiyonu kolaylaştırır. Sarkoplazmik retikulumdaki Ca, Mg-ATPaz enzimini inhibe eden vanadat, thapsigargin ve siklopiazonik asit gibi farmakolojik maddelerden kaynaklanır. (Webb, 2003).

Plazma zarı için kalmodulin'e bağlanabilen ve plazma zarı  $Ca^{+2}$  pompasını uyarabilen bir oto-inhibitör alan gereklidir Ayrıca plazma zarında bulunan  $Na^{+}/Ca^{+2}$  değiştiricilerdir. Bunlar hücre içi  $Ca^{+2}$ 'nin azaltılmasını sağlar. Amilorid ve kinidin, hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonlarına bağlı olan bu düşük afiniteli antiporteri inhibe eder.  $Ca^{+2}$  salınımı ve düz kas kasılması, plazma zarındaki voltaja ve reseptöre duyarlı  $Ca^{+2}$  kanallarına bağlıdır. Gevşeme bu kanalların engellenmesinden kaynaklanabilir. Dihidropiridin, fenilalkilaminler ve benzodiazepinler, kanal proteini üzerindeki çeşitli reseptörlere bağlanan ve düz kasa  $Ca^{+2}$  girişini engelleyen kanal antagonistlerine örnektir. (Burunsuz, 2019).



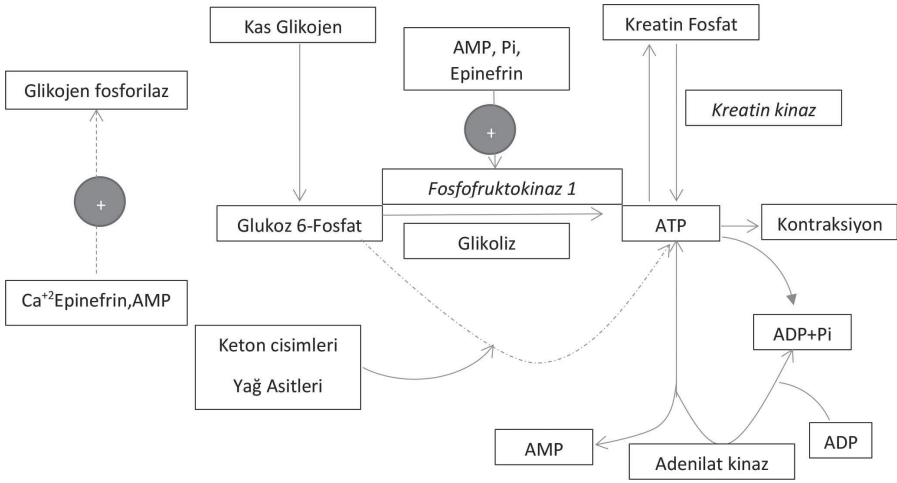
*Düz kas gevşemesi (Burunsuz,2019)*

## Kalp Kası

Organizmada otomatik ve ritmik olarak kasılmalar yapan bir çizgili kas çeşididir. Bazı açılardan iskelet kası ile benzerliklere sahiptir. İskelet kasından farkı intrinsek ritmidir. Miyositler birbirleriyle sinsitial olarak birleşim gösterirken çizgili kaslar böyle bir yapıya sahip değildirler. Kalp kası az bağ doku içerirken iskelet kasına göre daha çok damara sahiptir. Kalp kasında fazla miktarda sarkoplazma ve mitokondri bulunur. Glikojen içeriği ise iskelet kasına göre daha fazladır. Buna rağmen SR fazla gelişmemiş olup; T tubul az sayıda ancak büyüklüğü fazladır (Konukoğlu 2016).

## Kasta Enerji Kaynakları

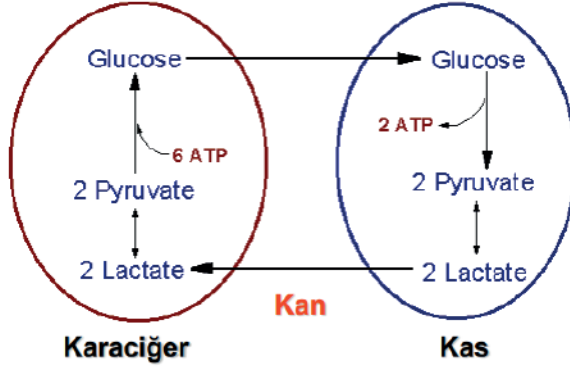
Kas, hem aerobik hem de anaerobik şartlarda çalışabilir. Enerjinin depo şeklini ATP varlığında sentezlenen kreatinfosfat meydana getirir. Hızlı kas kasılmasının ilk saniyelerinde kreatinfosfatın yıkılması sonucu elde edilen ATP işlev görür. İnsülin glukoz tutulumunu artırır ve tokluk durumunda glukozdan sentezlenen glikojen kullanılır. Egzersiz durumunda epinefrin glikojen yıkımını uyarır ve oluşan glukoz 6-fosfat aerobik veya anaerobik glikolizle metabolize edilerek enerji üretilir (Nelson L,2016).



*Kasta enerji metabolizması ve düzenlenmesi (Konukoğlu 2016)*

Hızlı kas kasılması esnasında anaerobik glikoliz gerçekleşir ve oluşan laktat kana geçerek karaciğere transfer edilir. Buna Cori döngüsü denilir.

## Kori Döngüsü

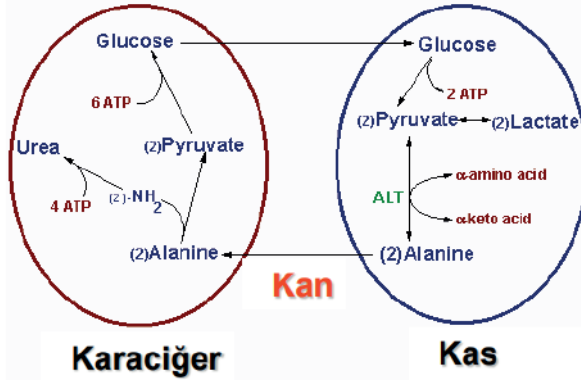


*Kas-Karaciğer arasında laktat taşınması (<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>)*

Maraton koşularında ve uzun süreli açlık durumunda enerji kaynağı olarak yağ asitleri kullanılır. Oluşan keton cisimcikleri kas tarafından kullanılabilir. Açlık durumunda ise karaciğerdeki glukoneogenez için kaynak olarak kas proteinlerinin yıkımı sonucunda oluşan amino asitler kullanılır.

Kas proteinlerinin yıkımı neticesinde serbest duruma gelen amino gruplarının üre sentezi için taşınmasını başlıca alanin ve glutamin gerçekleştirir.

## Glikoz/Alanin Döngüsü



*Kas-Karaciğer arasında alanin-glukoz döngüsü (<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>)*

Kasılmalar için enerji metabolizmasının düzenlenmesi:  $Ca^{+2}$ , AMP, Epinefrin; kas glikojen fosforilazı aktif hale getirerek glikojen yıkımı sağlar. AMP, Epinefrin,  $P_i$  ve  $NH_3$ , fosfofruktokinaz-1'i aktifleyerek glikolizinin artmasına yardımcı olur (Stryer L,2015)

## SİNİR DOKU BİYOKİMYASI

Sinir sistemini oluşturan dokuya sinir doku denilir. Mental ve fiziksel olarak her türlü aktiviteyi düzenleyen ve kontrol eden sinir sistemi, santral sinir sistemi (SSS) ve periferel sinir sistemi olarak iki sınıfa ayrılır.

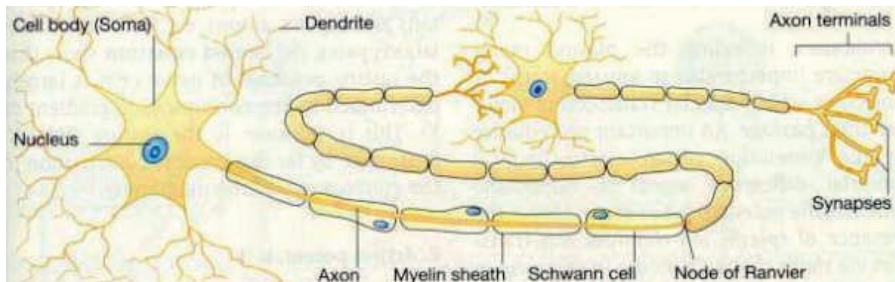
Sinir sistemi iki fonksiyondan sorumludur; iç koşulların stabilizasyonu ve davranış özelliklerinin sağlanmasıdır. Sinir dokusu uyarılabilen ve uyarıların iletilmesinde görevli olan nöronlardan ve glia hücrelerinden meydana gelir.

Nöronlar sensorial (afferent) ve motor nöronlar (efferent) olmak üzere iki çeşit olup membranlar arasındaki elektriksel potansiyeli değiştirerek uyarılara cevap verir. Nöron hücreleri genellikle diferansiye olduktan sonra bölünme yeteneğini kaybederler.

Nöronların elektriksel olarak uyarılabilme yeteneği aksiyon potansiyelini ve sinir impulsunu oluşturur. Böylece uyarı, diğer nöronlara, kaslara ve bezlere iletilir. Elektriksel uyarı ve aksiyon potansiyeli bilginin hızlı bir şekilde fazla mesafe olarak iletilmesine yardımcı olur (Temur A,2017).

Elektriksel ileti, sinapslarda nörotransmitter maddeler yardımıyla kimyasal iletiye dönüştürülür. Kimyasal ileti, iki nöron arasındaki bilginin aktarılmasını ve diğer sinir hücresindeki iletinin başlamasını sağlar.

Kimyasal ileti iki şekilde mümkündür; nörotransmitter madde iyon kanalına bağlanır ve onun açılıp kapanmasını sağlar veya nörotransmitter madde bir reseptöre bağlanır, ikinci habercileri meydana getirip iyon kanalı ile etkileşime sokup onun açılıp kapanmasına neden olur (Konukoğlu 2016).



*Sinir hücresinin yapısı (https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-18.pdf)*

## Nöronların Özellikleri

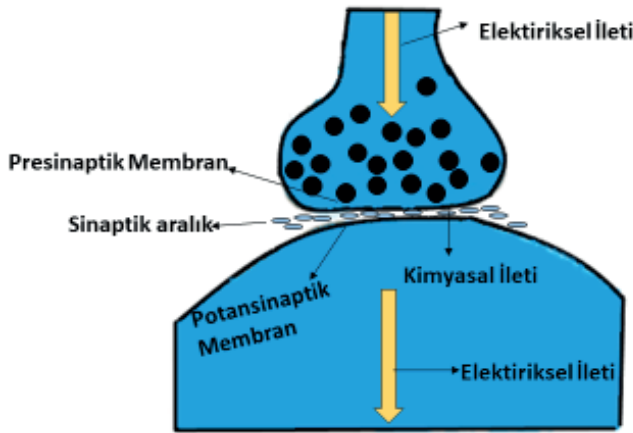
Nöron, belirgin ve çekirdekli perikaryon olarak adlandırılan hücre gövdesine sahiptir. Perikaryonda ribozom, endoplazmik retikulum ve mitokondri bulunur.

Nöronun plazma membranını akson ve dentrit adı verilen uzantılar meydana getirir. Bir nöron genellikle tek bir aksone sahip olmasına rağmen dentrite sahip değildir. Aksonlar glia plazma membranının genişlemesiyle meydana gelen miyelin kılıf ile çevrelenmiştir. Miyelin kılıf, düzenli olarak ranvier düğümü adı verilen boğumlarla bölünmüştür (Eşrefoğlu, 2016).

Miyelin yapımını periferik sinirlerde schwann hücreleri üstlenirken, merkezi sinir sisteminde oligodendroglia hücreleri üstlenmiştir.

Kalın ve dallanmış bir yapı sergileyen dentritler, nöronun uyarıları alıcı bölgesini meydana getirirken uyarının hücre gövdesiyle akson başlangıç bölgesine aktarımını sağlar. Merkezi sinir sisteminde astrositler olarak bilinen glia hücreleri kan damarına yakın konumlanır ve sinir hücreleri için gerekli besin öğelerinin kandan alınmasına ve atılacak ürünlerin BOS'a geçmesini sağlar (Solakoğlu S,2015).

Uyarılar genellikle nöronların aksonları boyunca ve daha az olarak dentritlerde ilerlemektedir. Nöronlar sinaps adı verilen yapılar vasıtasıyla bağlanırlar. Nörotransmitterler maddeler sinirin uyarılmasının ardından sinaptik boşluğa salgılanır ve daha sonra geri alınırlar. Salınma ve geri alınma enerji gerektirdiğinden dolayı presinaptik bölgede mitokondriler yer alır (Konukoğlu 2016).



*Sinaptik iletim*

### **Sinir Dokunun Biyokimyasal Yapısı**

Su, sinir dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ancak yaşlanmayla birlikte sinir dokusunun su içeriği azalır. İnsan beyninin kuru ağırlığının neredeyse yarısı lipid, yarısı proteinden oluşur. Periferik sinir sisteminde ganglion hücreleri ve aksonları çevreleyen miyelin kılıfı kuru ağırlık olarak %20-30 protein ve %70-80 lipidden oluşur. Sinir doku lipidlerinin çoğu fosfolipid yapıdadır. Kalan bileşenler glikolipid, sülfatid ve serbest kolesteroldür. Sinir dokusunda bulunan lipitler trigliserit içermez (Paşaoğlu H,2017).

### **Sinir Dokusu Metabolik Özellikleri**

Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluştururken toplam glukozun %25, oksijenin ise %20'sini kullanır. Beyin enerjisinin büyük bir kısmını membrandaki iyon pompalarının aktive edilesi için tüketir.

Beyin ihtiyacı olan enerjiyi periferik kan dolaşımından gelen glikozdan oluşturur. GLUT-3 ile nöronlara GLUT-1 ile de glia hücrelerine nüfuz eden glukozun %90'ı glikoliz, %10'u pentoz fosfat yolunda kullanılır. Glikojen sentezi çok az olup glukoneojenez yoktur. Uzun süreli açlık durumunda keton cisimcikleri de enerji amaçlı olarak kullanılır (<https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-21.pdf>).

Kan dolaşımındaki uzun zincirli yağ asitleri kan-beyin bariyerini geçemediğinden enerji üretiminde yağ asitleri kullanılmaz.

Beyinde amino asit metabolizması aktif olarak gerçekleşir. Hücrel proteinlerin sentezi dışında nörotransmitter maddelerin büyük bir kısmı amino asitlerden sentezlenir. Normal hücrel proteinlerin dışında miyelin proteinleri, sinir büyüme faktörü, nörotübül ve nöroflament proteinleri de sentezlenir (Paşaoğlu H,2017).

### **Sinir Uyarısının İletimi**

Nöronlar tarafından meydana getirilen sinyalin sinir sisteminde kullanılabilmesi için diğer nöronları aktarılması gerekir. Nöronlar arasındaki bilgi aktarımı iki nöronun birbirleriyle bağlantı kurduğu sinaps denilen bölgelerde oluşur (Akyüz G,2012).

Sinapslardaki iletim elektriksel ve kimyasal olarak sınıflandırılır:

**Elektriksel Sinapslar:** Gap junction olarak isimlendirilen bölgeler vasıtasıyla iletilir. Bu noktadaki iletişim koneksin proteinleriyle gerçekleştirilir. Koneksinlerin birleşmesiyle bir protein kanalı oluşturulur. Bu kanallarda iyon akışı meydana gelerek iletişim sağlanır. Elektriksel sinapslarda,

ilk nöronlardaki aksiyon potansiyeli belirli bir iyonik akımın karşı nörona akmasına yol açar. Ancak tek bir elektriksel sinaps tarafından üretilen voltaj çok düşüktür ve aksiyon potansiyeli oluşturacak güçte değildir.

Elektriksel sinapslar kimyasal sinapslara nazaran daha hızlıdır ve bundan ötürü iletimin hızlı olması gereken kalp ve iskelet kası gibi alanlarda genelde bu sinapslara rastlanır (Harvey R,2014).

**Kimyasal Sinapslar:** Kimyasal sinapslardaki presinaptik ve postsinaptik alan sinaptik aralık ile birbirinden izole olur. Presinaptik bölge genelde akson terminalidir ve içerisinde sinaptik kesecikler yer alır. Bu keseciklerde nörotransmitter maddeler bulunur. Bu maddeler postsinaptik nöronla iletişimi oluşturan kimyasallar olarak bilinir. Bunlar karşı taraftaki alıcılarca karşılanır.

Merkezi sinir sistemindeki sinapslar bağlantı bölgelerine göre 3'e ayrılır: Hücre gövdesiyle bağlantı sağlayan sinapslara akso-somatik, dentrit ile bağlantı sağlayanlara akso-dentritik, aksonlarla bağlantı sağlayanlara akso-aksonik sinapslar adı verilir. Bazen ise bir dentrit başka bir dentrit ile bağlantı kurar ve bunlar da dentro-dentritik olarak adlandırılır (Paşaoğlu H,2017).

### **Nörotransmitterler**

Nörotransmitterler, sinir hücreleri arasında kimyasal haberciler olarak hareket eden moleküllerdir. Presinaptik zardan sinaps aralığına salınır, postsinaptik zardaki bir reseptöre bağlanır ve burada bir aksiyon potansiyeli indükler.

Nörotransmitter olarak etki eden ve nöroaktif peptitler olarak isimlendirilen bileşiklerin sentezi peptid hormonların sentezine benzer. Hücre gövdesindeki granüllü endoplazmik retikulumda öncüllerinden peptitler sentezlenir ve daha sonra biriktirildiği veziküllerde akson boyunca taşınırlar (Konukoğlu 2016).

Presinaptik uyarın iletildiğinde, presinaptik uyarın tarafından salındıktan sonra sinapsın temas halinde olduğu hücre dışı sıvıda bulunurlar.  $Ca^{+2}$  kalmomodulin bağımlı protein kinaz II, nörotransmitterleri serbest bırakmak üzere olan veziküllere bağlı olan sinaptik I proteinini fosforile eder. Sinaptik I proteininin fosforilasyonu, plazma zarı ile vezikül ilişkisi ve nörotransmitter salınımı için gereklidir. (Kılıç G,2019).

Nörotransmitterler, postsinaptik olarak uygulandıklarında presinaptik uyarı ile alınan yanıtı benzer yanıt oluştururlar ve etkilerini önleyen özellikli antagonistleri bulunur

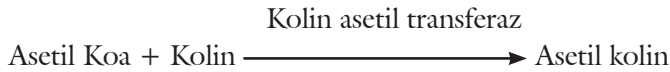
Nörotransmitterler aşağıdaki gibi sınıflandırılır;

Küçük Molekül Nörotransmitterler	Nöropeptidler	Gazlı Nörotransmitterler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asetilkolin</b></li> <li>• <b>Uyarıcı amino asitler</b></li> <li>• Glutamat</li> <li>• Aspartat</li> <li>• <b>İnhibitör amino asitler</b></li> <li>• GABA</li> <li>• Glisin</li> <li>• <b>Biojenik aminler</b></li> <li>• <b>Katekolaminler</b></li> <li>• Dopamin</li> <li>• Nöroepinefrin</li> <li>• Epinefrin</li> <li>• <b>İndolaminler</b></li> <li>• Serotonin</li> <li>• <b>İmidazol Aminler</b></li> <li>• Histamin</li> <li>• <b>Pürinler</b></li> <li>• ATP</li> <li>• Adenozin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opioid Peptidler</li> <li>• <math>\beta</math>-endorfin</li> <li>• Metiyonin-enkefalin</li> <li>• L<math>\delta</math>sin-enkefalin</li> <li>• Endomorfın</li> <li>• Nosiseptinin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrik oksit</li> </ul>

### **Asetilkolin:**

En iyi bilinen ve ilk tanımlanmış nörotransmitter olarak kayıtlara geçmiştir. Asetilkolin preganglionik nöronlarda ve otonom sistemin postganglionik nöronlarında sinaptik nörotransmitter olarak görev alır. Asetilkolin sentezleyen nöronlar kolinerjik nöronlar olarak isimlendirilir.

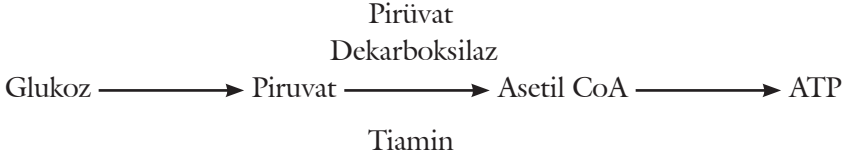
Asetilkolin kolin asetiltransferaz enzimiyle kolin ve asetil-CoA'dan meydana gelir:



Kolin, sodyumla beraber ATP kullanılarak hücreye alınır.

Sinir uçlarındaki en önemli asetil-coA kaynağı glikolitik yolakla pirüvata dönüştürülen glukozdur (Zdanowski R,2015).



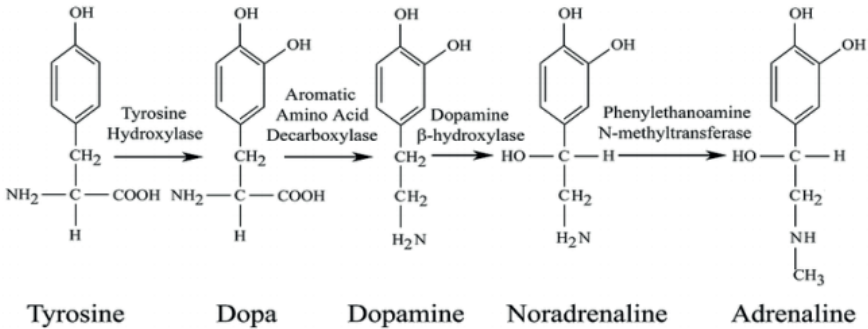


Fakat pirüvatın asetil-CoA'ya dönüşümü mitokondride gerçekleşir. Mitokondrinin iç membranı CoA-SH için geçirgen değildir ve pirüvat buradan mitokondriye geçer sitrata dönüşür. Burada sitrat liyaz etkisiyle asetil CoA meydana getirilir (Paşaoğlu H,2017).

### Katekolaminler:

Her birinin bir amin grubu ve bir katekol halkası olduğundan, dopamin, noradrenalin (Norepinefrin) ve adrenalin (Epinefrin) toplu olarak katekolaminler olarak bilinir. Katekolaminler beyinde lokal olarak üretilir ve kan-beyin bariyerini geçemezler. Ek olarak tirozin, vücutta hormonlar ve nörotransmitter olarak rol alan katekolaminlere dönüştürülen bir amino asittir. (Çakal C,2010).

Sinir sisteminde çok önemli bir nörotransmitter olarak bilinir. Bu sentez için gerekli olan enzim aktivitesinin artması katekolaminlerin üretilme hızını etkiler. Bu enzimler arasında en çok ifade edilen ve aktive olan enzim tirozin hidroksilazdır. Tirozin, akson terminalleri tarafından alındığında tiroksin hidroksilaz enzimi tarafından bu sentez yolunun ilk adımında dihidroksi-fenilalanine (DOPA) katalize edilir. Daha sonra terminallerde bulunan enzimlere göre dopamin, noradrenalin veya adrenalin den biri salgılanır (Marina N,2011).



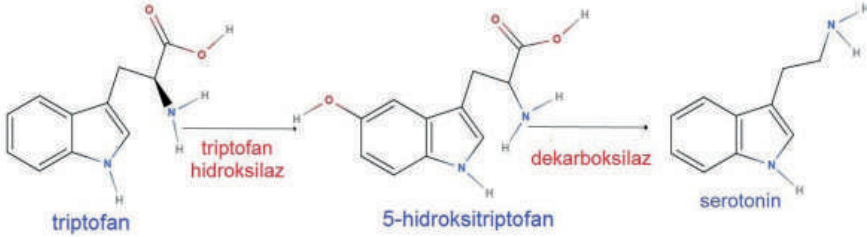
*Katekolamin biyosentez yolu (https://tr.wikipedia.org/wiki/Katekolamin)*

### Serotonin:

Çok sayıda organ sistemi, serotonin ve serotonin reseptörlerinden etkilenir; gastrointestinal, solunum, genitoüriner, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemleri üzerinde önemli etkileri vardır. “Mutluluk hormonu” veya serotonin çok önemli bir nörotransmitterdir (Szeitz A,2018).

Serotonin triptofan aminoasit’inden sentez edilir. Triptofan hidroksilaz, onu 5-hidroksitriptofana dönüştürür ve L aromatik amino asit dekarboksilaz, 5-hidroksitriptofanı serotonine dönüştürür.

Serotonin monoaminoksidaz enzimi onu parçalayarak işlevini sonlandırır ve 5-hidroksiindol-3-asetaldehit üretir. Vücut 5-hidroksiindol-3-asetaldehiti aldehit dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindol-3-asetik aside (5-HIAA) veya alkol dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofile dönüştürüldükten sonra idrarla birlikte atar. (Tosun N,2019).



*Serotonin sentezi (Tosun N,2019).*

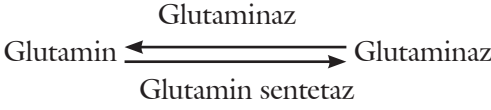
### Histamin:

Biyojen bir amin olan histamin, histidin amino asitinden sentezlenir. Mast hücrelerinde çokça bulunur. Nörotransmitter etkisini noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlere benzer şekilde postsinaptik membranda adenilat siklazı aktif ederek gösterir (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Histamin>)

### Glutamat:

Beyindeki uyarıcı iletinin büyük çoğunluğundan sorumlu olan glutamat omirilik ve beyinin başlıca eksitator nörotransmitteridir. Sinir uçlarından salınan glutamatın %80’i glutaminazın etkisiyle glutaminden oluşur. Glutamin glutamattan glia hücreleri tarafından ve glutamin sentetaz etkisiyle oluşturulur (Özdemir O,2016).

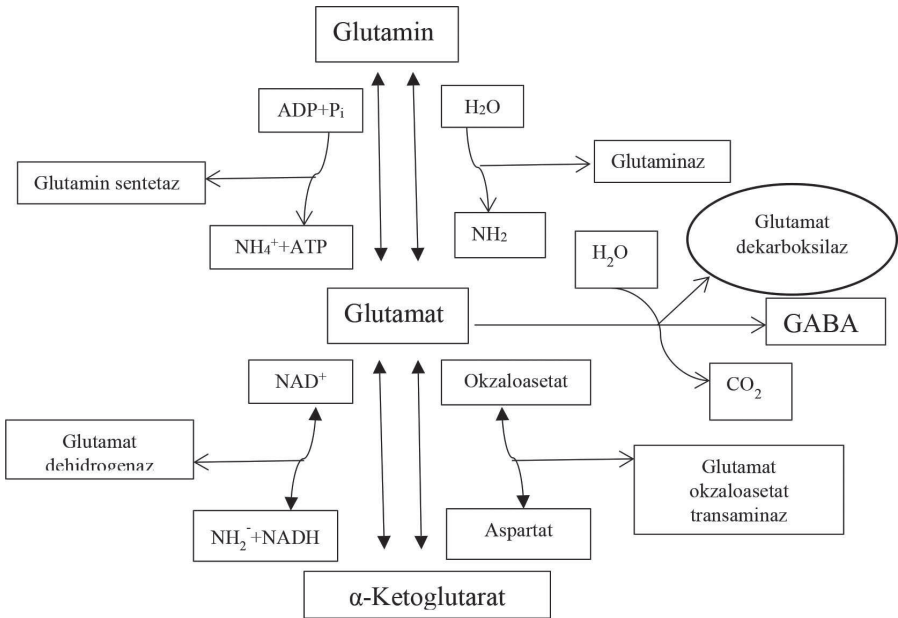
Glutamin sentez ve yıkımı;



### GABA (Gama- aminobütirik asit):

Merkezi sinir sistemindeki birincil inhibitör nörotransmitter GABA'dır ve uyarıcı nörotransmisyonun düzenlenmesi, GABA'nın internöronlardan salınmasına bağlıdır. Astrositlerde, glutamin önce glutamata ve ardından glutamat dekarboksilazın onu GABA'ya (GAD) dönüştürdüğü GABAerjik nöronlara taşınır. GABA, glutamat ve glutamin, TCA döngüsünün ara aşamalarının bir sonucu olarak üretilir. Sonuç olarak, TBH veya bozulmuş doku perfüzyonunu takiben nörometabolik talepteki değişiklikler, verici sentezini de etkileyen hücresel enerji metabolizmasındaki değişikliklerdir. (Sönmez A,2018).

Presinaptik veziküller, daha sonra dendritik sırtlarda, hücre gövdelerinde, aksonlarda veya herhangi bir başka akson terminalinde postsinaptik uçlara salınan GABA'yı depolar. (Paşaoğlu H,2017).



GABA döngüsü (Konukoğlu 2016).

**Glisin:**

Amino asit yapısına olup, yüksek yoğunlukta bulunduğu beyin sapı ve omurilikte baskılayıcı nörotransmitter olarak rol oynar. Beyin sapı ve omurilikte yer alan presinaptik sinir uçları daha çok glisine ilgi duyar. Beyindeki tüm reseptörlerin yaklaşık olarak yarısını glisin ve GABA reseptörleri meydana getirmektedir. Bu reseptörler Cl<sup>-</sup> kanallarıyla eşleşir, baskılayıcı etki plazma membranının Cl<sup>-</sup> iyonlarına geçirgenliğinin artışı ile sağlanır (Paşaoğlu H,2017).

**YAĞ DOKUSU BİYOKİMYASI****Yağ Dokusunun Yapısı**

Yağ dokusu, yağın trigliserit şeklinde depolandığı özelleşmiş bir bağ doku çeşididir. Mezenşimal kökenli hücrelerden farklılaşan hücrelerine adiposit denilir. Aynı zamanda yağ dokusunda fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit gibi hücreler de yer almaktadır. Çoğunlukla deri altına yer edinen yağ doku, böbrekler ve bağırsak etrafında, beyin hariç diğer dokularda da yer almaktadır. Yağ dokusunun vazifeleri; vücutta yağın yedek besin olarak depolanması, organların kayganlığını sağlama, mekanik etkileri önleme ve ısının korunmasını sağlamaktır (Tordjman J, 2013).

**Yağ Dokusunun Türleri**

Yağ doku farklı yerleşim, yapı ve renk özelliklerine göre iki farklı çeşidi mevcuttur. Beyaz yağ dokusu (yaygın veya tek bölmeli uniloküler yağ dokusu) tek boşluğu olan hücrelerden oluşmuştur. Vücutta; deri altı bağ dokusunda, omentum, mezenter, böbrek çevresi, periton boşluğunun arka tarafı, kemik iliği ve diğer dokularda, kalbin çevresinde yer alan perikard tabakası ve göz bebeklerinin etrafında yer alır. Kahverengi yağ dokusu (çok bölmeli-multiloküler-yağ dokusu) çok sayıda yağ damlası ve bol miktarda kahverengi mitokondri içeren hücrelerden oluşmuştur. Her iki yağ doku da zengin bir kan dolaşımına sahiptir. Beyaz yağ doku yetişkin yaşlarda baskın tip iken kahverengi yağ doku fetal hayatta baskındır ve doğumdan sonra ilk on yıl içinde gittikçe düzeyi düşmektedir. Yetişkinlerde; böbrek, böbreküstü bezi ve büyük damarların etrafı gibi alanlarda yer alır. Beyaz yağ dokunun enerji depolama, yalıtım, vital organla destek olma, hormon salgılama gibi görevleri mevcuttur. Kahverengi yağ dokunun ana görevi ise ısı üretimidir (Uluşık B,2019).

## **Kahverengi Yağ Dokusunun Isı Kontrolündeki Rolü**

Kahverengi yağ dokunun termogenezdeki rolü en iyi kış uykusuna yatan hayvanlarda görülmüştür. İnsanlarda doğum sonrasında ilk aylarda ısı oluşturarak yenidoğan bebeği soğuğa karşı korur. Yetişkin dönemde ise büyük bir kısmı azalır (Altuntuzcu Ş,2019).

Kahverengi yağ dokuda uncoupling protein (UCP-1) veya termogenin denen mitokondrial bir protein sentezlenir. Bu protein kahverengi yağ dokunun metabolizması (termogenez) için lazımdır.

Geçmişte termogeninlerin sadece kahverengi yağ dokuda sentezlendiği düşünülmekteydi. Son zamanlarda ise diğer dokularda da birkaç termogenin bulunmuştur. UCP-2 hiperinsülinemi ve obezite ilişkilidir ve vücut ağırlığının düzenlenmesi ile ilgilidir (Çayır B,2019).

UCP-3 iskelet kaslarında eksprese edilip tiroid hormonlarının termogenik etkisinden sorumlu olabilir. UCP-4 ise beyne özgü bir proteindir. Kahverengi yağ dokuda termogenez süreci lipid metabolizması sırasında meydana gelmektedir. UCP-1 iç mitokondrial membranda yerleşiktir. Ökaryotik hücrelerde ATP, protonların mitokondrial matriksten intermembraner aralığa transpotu sonucu oluşan elektrokimyasal gradient farkından sağlanan enerjiden oluşur. Kahverengi yağ dokuda bulunan UCP-1 yağ asitlerinin oksidasyonunu ATP üretiminden izole eder. Protonlar, intermembran aralıktan ATP sentaz üzerinden geçmeden matrikse geri dönerler ve ATP üretimi oluşmaz. Protonların matrikse geri dönüşü, mitokondri membranı boyunca yerleşmiş olan ve proton transportunu kolaylaştıran UCP- 1 üzerinden sağlayan alternatif bir yolak sayesinde oluşmaktadır (Uysal B,2017).

Mitokondri tarafından üretilen enerji termogenez olarak bilinen aralıkta ısı olarak yayılım göstermektedir. Kahverengi yağ dokuda metabolik aktivite büyük oranda sempatik sinir sonlanmalarından salınan norepinefrin tarafından oluşturulmaktadır. Norepinefrin hormona duyarlı lipazı aktivasyonu aracılığı ile trigliseridlerin yağ asidi ve gliserole hidrolizini uyarırken mitokondri iç zarında yerleşen UCP-1 ekspresyon ve aktivitesini arttırır (Paşaoğlu H,2017).

## **Leptin**

Leptin, ilk olarak 1994 yılında tanımlanan bir hormondur; adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alır, sitokinleri andırır ve 167 amino asit içerir. Ob (obezite) geni tarafından üretilen hormon leptin, çoğunlukla adipositlerden oluşur. Yapısal olarak uzun zincirli sarmal sitokinlere benzer.

Leptin, insanlarda büyük ölçüde yağ dokusu tarafından üretilir, ancak iskelet kası, karaciğer, kalp, plasenta, meme bezleri, gastrik fundus ve yumurtalıklarda da tespit edilmiştir. (Doğan A,2016).

Leptin, hücrel faaliyetlerini hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Leptinin vücuttaki birincil rolü, enerji metabolizmasını kontrol etmek, obezitenin gelişmesini önlemek ve gıda alımını düzenlemektir. Bunu beyinde (özellikle hipotalamus) negatif bir “feed-back” etkisiyle sağlar. Leptinin ayrıca periferik dokularda ve beyinde reseptörleri olduğu bilinmektedir ve bu reseptörleri vücuttaki çeşitli fizyolojik süreçleri kontrol etmek için kullanır. Bu fonksiyonları; beslenme, genel metabolizma düzenlenmesi, immün sistem düzenlenmesi, üreme sistemi gelişimi, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum fonksiyonu, anjiyogenez, osteogenez, sempatik sinir aktivitesi ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesi şeklindedir (Onat T,2006).

### **Rezistin**

Resistin adı verilen 12 kDa’lık bir polipeptit proteini sisteinde yüksektir. İlk kez fare modellerinde insülin direnci ve obezite ile bağlantılı bir hormon olarak tanımlandı. Olgun adipositlerden ziyade, resistin preadipositlerde ifade edilir ve salgılanır. Adipositlerin farklılaşması onun tarafından inhibe edilir. İnsülin tarafından uyarılan glikoz alımına müdahale eder, hepatik glikoz üretimini artırır, glikoz toleransını kötüleştirir ve insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. (Bilgetekin İ,2019).

### **IL-6**

Plazma düzeyi obeziteyle artış gösteren immün hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve yağ doku hücreleri tarafından sentezlenen bir interlökindir. Kilo kaybı neticesinde yağ doku ve plazma düzeyleri azalır. İnsülin direnci artar. Trigliserit sekresyonu ve prokoagülan sentezinden sorumludur (Paşaoğlu H,2017).

### **Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Birçok immünolojik etkiye sahip olan TNF-  $\alpha$  kaşektik faktör olarak da adlandırılan bir sitokin çeşididir. Yağ dokusundaki görevi yağ hücrelerinin sayısını azaltmak ve volümünü düzenlemektir. İnsülin reseptörlerinin sayısını düşürerek insülin direnci oluşmasına neden olur ve böylece hücrelerin glukoz almı azalır, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi bozulur ve lipogenezi baskılar. Yağ hücrelerinde leptin seviyelerini yükseltir, lipoprotein lipaz aktivitesini baskılar (Ateş Ö,2017).

## **Adiponektin**

Adiponektin yağ dokuda yüksek oranda bulunan ve yağ dokusuna özgü bir proteindir.

Yağ hücrelerinde sentezlenen adiponektin insanlarda toplam plazma proteinlerinin %0.01'ini meydana getirmektedir. Plazma düzeyleri leptin ve insülinde farklı olarak gün içerisinde sabit kalır ve düzeyleri yemeklerle değişmez.

Lipid, glukoz ve enerji metabolizmasının homeostatik kontrolünde işlev yapar. Endotel hücreleri üzerine fonksiyon gösterir. LDL'nin okside olmasını, köpük hücre oluşumu ve düz kaslardaki hücrelerin proliferasyonunu baskılar (Paşaoğlu H,2017).

Adiponektini intraselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler sellüler adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E- selektin adhezyon moleküllerinin salgılanmasını güçlü bir şekilde baskılar.

Obezite durumunda adiponektin düzeylerindeki azalma, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimiyle alakalıdır (Konukoğlu 2016).

## **Asilasyon Uyarıcı Protein (ASP)**

Kompleman C3, faktör B ve faktör D (adipsin) ile etkileşim neticesinde oluşur. İnsan adipositlerinde ve cilt fibroblastlarında triasilgliserol sentezi üzerindeki belirgin uyarıcı etkisi nedeniyle daha yaygın olarak ASP veya asilasyon uyarıcı protein olarak isimlendirilir. ASP, yağ dokusundaki glukoz transportunun artırılması ve lipolizin baskılanması nedeniyle trigliserit depolanmasını artırır (Paşaoğlu H,2017).

## **Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1)**

Fibrinolizin ( kan pıhtılarının fizyolojik yıkımı ) ana inhibitörü olarak işlev gören bir serin proteaz inhibitörü olarak bilinir. Karaciğer ve yağ dokusu tarafından sentez edilir (Erkal B,2017).

## **AQPap (Aquaporin Adipos)**

İnsan adipoz dokusundan tanımlanan aquaporin adipoz (AQPap), adipositte bir gliserol kanalıdır. Özellikle beyaz yağ dokusundan bolca sentezlenmektedir. Düzeyi visseral adiposit miktarına göre artış gösterir (Paşaoğlu H,2017).

### **Metallothionein**

Metallothionein sistein bakımından zengin adipositlerden sentezlenen metal bağlayıcı, düşük molekül ağırlığına sahip bir proteindir. Yağ asitlerinin oksitlenmesini önlemekle ilgili bir fonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir (Karaboğa M,2018).

### **Apelin**

Yaygın olarak adipoz dokudan eksprese edilir. Adiposit farklılaşması esnasında üretimi artar ve insülin tarafından uyarılır. Çoğu obez insan yüksek insülin seviyesine sahiptir, bu nedenle obez insanların aynı zamanda yüksek apelin seviyelerine sahip oldukları bildirilmiştir (Şahin A,2017).

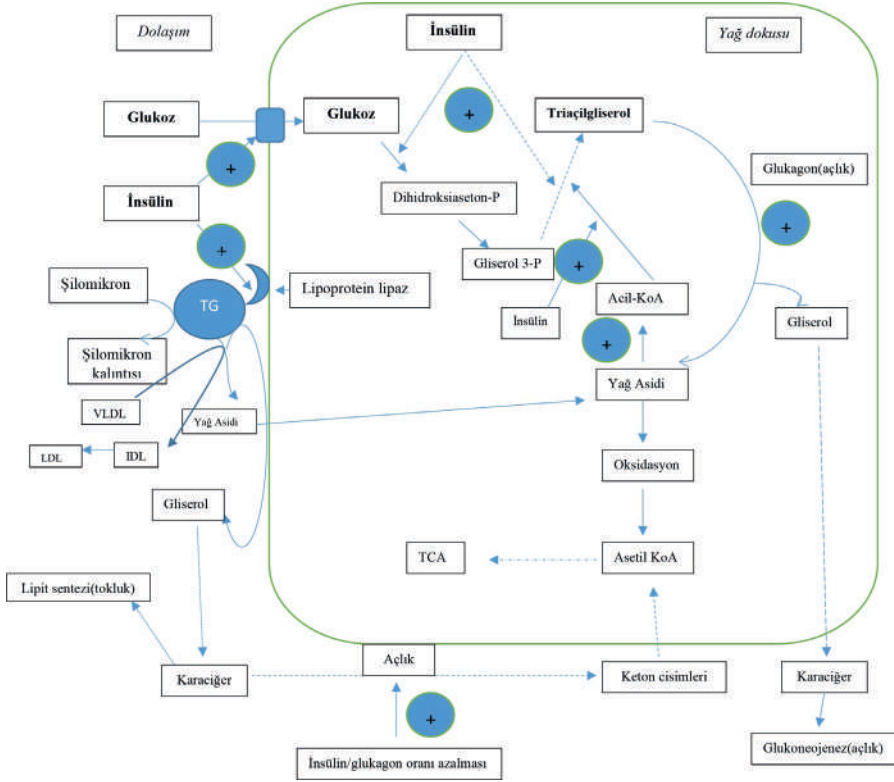
### **Yağ Dokusu Metabolizması**

Yağ dokusunda metabolik yolak olarak glikoliz, pentoz fosfat yolu, trigliserid (triaçil gliserol) ve yağ asidi yapımı - yıkılımı ve açlıkta keton cisimlerinin kullanımı aktiftir. Yağ dokusunun lipolizi veya esterleşmesi beslenme, metabolik ve hormonal faktörlerden etkilenir. Besinlerle alınan glukoz, yağ doku hücresi tarafından insülin bağımlı GLUT-4 taşıyıcı proteine ile alınır ve glikoliz yoluyla enerji ihtiyacı için, ya da gliserol-3-fosfat üzerinden trigliserid sentezi için kullanılır. Trigliserit lipaz adı verilen hormona duyarlı bir enzim, yağ dokusunda depolanan trigliseritleri gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüştürür (Utku, T,2019).

Gliserol, yağ dokuda gliserokinaz aktivitesinin olmamasından dolayı, tekrar trigliserit sentezinde kullanılamaz ve kana taşınır. Karaciğer, böbrekler, bağırsaklar, meme bezleri ve hatta kalp kası onu kandan emer. Gliserokinaz onu daha sonra trigliseritleri sentezlemek için kullanılan gliserol-3-fosfata dönüştürür. Serbest yağ asitleri, açıl-KoA'ya dönüştürülerek aktifleştirilirler ve glikolizden gelen yeterli gliserol-3-fosfat varsa tekrar trigliserid sentezinde kullanılırlar. Açlıkta ve diyabetes mellitusta durumunda olduğu gibi yağ dokusunda lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ asitleri, yağ dokusunda yetersiz gliserol-3-fosfat olduğunda tekrar trigliserit sentezinde kullanılamaz; bunun yerine kana geçerler ve kandaki serbest yağ asidi seviyesini yükseltirler. Yağlı bir diyet yerken, kılcal yataktaki lipoprotein lipaz, kanın şilomikronundaki trigliseritleri ve VLDL içeriğini gliserol ve serbest yağ asitlerine ayırır. Serbest yağ asitleri, yağ dokuya alınır ve triaçilgliserol üretimine katılırlar. Açlık durumunda trigliserit yıkımı ile meydana gelen yağ asitlerinin oksitlenmesi sonucunda enerji üretilir. Serbest yağ asitlerinin aşırı oksidasyonu neticesinde meydana gelen asetil-KoA'nın bir bölümü keton cisimlerinin üretiminde kullanılır (Paşaoğlu H,2017 ve Gürbüz P,2016).



*Yağ Metabolizmasını Düzenleyen Hormonlar:* TSH, ACTH, GH, adrenalin ve glukagon yağ dokusunda triaçilgliserollerin lipolizine neden olur. Bu hormonlar en iyi etki için glukokortikoidlerin ve tiroit hormonlarının varlığına ihtiyaç duyarlar. İnsülin, triaçilgliserol yıkımını baskılayarak ve glukoz kullanımını artırarak yağın depo edilmesini artırır (Konukoğlu 2016).



*Yağ dokusunda metabolizma (Konukoğlu 2016).*

**KAYNAKLAR**

- Eşrefoğlu, M.2009. Genel Histoloji.Malatya:Medipres
- Konukoğlu,D.2016. Temel ve Klinik Biyokimya. İstanbul: Nobel
- Paşaoğlu,H.2017.Temel/Klinik Biyokimya.Ankara: Pelikan
- Onat T.,Emerk K.,Sözmen E.2002. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme
- Can, Z. 2019. Tıp I Diyabetli Sıçanlarda Egzersizin Vasküler Cevaba Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın.
- Koçak, A.2019. Yüksek Duyarlılık Troponin İle Değerlendirilen Perkütan Koroner Girişime Bağlı Miyokart Hasarının Statin Kullanımıyla İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- İşeri, P, & Komsuoğlu, S. 2012. Timoma ve Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi.
- Karımısakhvıdı N, 2018. Hidrojen Peroksite Maruz Kalan Fare Miyoblast Hücre Hattında Oluşan Atrofiye, Melatonin Uygulanmasının Kalpain-1 İfadelemesine Ve Atrofi Morfolojiye Etkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Kural, E. 2017. Desmin ve Lamin B Etkileşiminin Zebra Balığında Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Burunsuz, Ö. 2019. Trazodonun Mesane Detrusor Düz Kas Kasılmasına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Konya
- <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>  
(<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=610>)
- Köse, E.D. 2015. Musculus Gastrocnemius'a Uygulanan Kinezyolojik Bantlamanın Dikey Sıçrama Yüksekliğine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Tokat.
- Ünal,N.2018. Sugammadex'in Sıçanların İskelet Kas Yapısına Etkisi.Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Şen U. 2015. Çiftlik Hayvanlarında Kas Lifi Sınıflandırma Metotları*Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 12(2), 25-31.
- <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/56-1-6-01.ppt>
- Yeo, G. C., Aghaei-Ghareh-Bolagh, B., Brackenreg, E. P., Hiob, M. A., Lee, P., & Weiss, A. S. (2015). Fabricated elastin. *Advanced healthcare materials*, 4(16), 2530-2556.

- Wang, H. and Betti, M., 2017, Sulfated glycosaminoglycan-derived oligosaccharides produced from chicken connective tissue promote iron uptake in a human intestinal Caco-2 cell line, *Food Chemistry*, 220, 460-469 p
- Wolanska KI, Morgan MR. Fibronectin remodelling: Cell-mediated regulation of the microenvironment. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(1):122-8.
- Kalaycı T,2018. Mide Kanserini Tanısında Yeni Bir Prediktif Faktör Olarak Serum Laminin Düzeyi. Uzmanlık Tezi. Van Yüztüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van.
- Thomson, J., Singh, M., Eckersley, A., Cain, S. A., Sherratt, M. J., & Baldock, C. (2019, May). Fibrillin microfibrils and elastic fibre proteins: Functional interactions and extracellular regulation of growth factors. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 89, pp. 109-117). Academic Press.
- Batman A,2015. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Vakalarında Trombospondin-1, VEGF, PDGFR-β'nin Prognostik Önemi. Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.
- Capone, C., Cognat, E., Ghezali, L., Baron-Menguy, C., Aubin, D., Mesnard, L., ... & Joutel, A. (2016). Reducing Timp3 or vitronectin ameliorates disease manifestations in CADASIL mice. *Annals of neurology*, 79(3), 387-403.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). MBOC6 Custom Textbook-University of Toronto-BIO230H: Molecular Biology of the Cell, Custom E-book Rental.
- Webb RC. Smooth Muscle Contraction And Relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003;27(1-4):201-6
- Gürdöl E,2019.Tıbbi Biyokimya. İstanbul: Nobel
- D.L. Nelson and M.M Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*,2016.
- J.M. Berg, J.L. Tymoczko, G.J. Gatto Jr and L. Stryer, *Biochemistry*,2015
- Denise Ferrier, Richard Harvey, Lippincott Biyokimya,2014
- Ross M. ve Pawlina W. 2014. Histoloji. Palme yayıncılık.978-605-355-223-9
- Campbell N. ve Reece J. 2008.Biyoloji.Palme yayıncılık.975-8982-85-0
- Şen U. 2015. Çiftlik Hayvanlarında Kas Lifi Sınıflandırma MetotlarıAdnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 12(2), 25-31.
- Serbest, K., Serbest, K. and Eldoğan, O. 2014. İskelet kaslarının yapısı ve biyomekaniği. *Academic Platform-Journal of Engineering and Science*, 2(3), 41-51
- Erdoğan, B. 2017. Elektrokonvulsif tedavide kas gevşetici olarak kullanılan mivakuryumun farklı etki başlama sürelerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Denizli.

- Onay, M. 2015. Batın cerrahisi uygulanan BMI  $\geq$  30 üzerinde olan obez hastalarda nöromusküler bloğun geri döndürülmesinde neostigmin ve sugammadexin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.
- Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology. Thirteenth Edition. John E.Hall. International Edition, 2016.
- Temur, A. (2017). Dokular. Pegem Atıf İndeksi, 135-178.
- Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. İstanbul Tıp Kitabevi, 2.Baskı İstanbul: 2016
- Solakoğlu S.Temel Histoloji Atlas Kitabı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2015, 13.baskı.
- Akyüz, G., & MA, L. (2012). Otonom sinir sistemi anatomisi ve değerlendirilmesi. *Türk J Phys Med Rehab*, 58, 1-5.
- Kılıç G. 2019. Oksidatif Strese Bağlı Kromozom Hasarlarının Oluşumunda Nörotransmitterlerin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji A.B.D, İstanbul.
- Zdanowski R., Krzyżowska M., Ujazdowska D, Lewicka A, Lewicki S. (2015) Role of  $\alpha 7$  nicotinic receptor in the immune system and intracellular signaling pathways. DOI: 10.5114/ceji.2015.54602.
- Marina N, Abdala AP, Korsak A, Simms AE, Allen AM, Paton JE, et al. Control of sympathetic vasomotor tone by catecholaminergic C1 neurons of the rostral ventrolateral medulla oblongata. *Cardiovasc Res*. 2011;91(4):703-10.
- Çakal C.2010. Katekolaminlerin Tayini İçin Mikro Toplam Analiz Sistemlerinin Geliştirilmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Ankara.
- Szeitc A,Bandiera SM. Analysis and measurement of serotonin. *Biomed Chromatogr* 2018;32 e4135.
- Tosun N.2019. Serotonin İle Oluşturulan Kaşınıtı Üzerine Endokannabinoid Sistem Modülatörlerinin Rolü. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne.
- Özdemir, O., & Özdemir, P. G. (2016). Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(4), 394-405.
- Sönmez, A., Göl, M. F., Erdoğan, F. E., Liman, N., & Sönmez, A. (2018). İmmatür ve Matür Sıçanlarda Status Epileptikus Sonrası Apoptoz, Nöronal Hasar, GABA-A Alfa-1 Reseptör Miktarı ile Davranış, Öğrenme ve Hafızanın Değerlendirilmesi. *Türk Noroloji Dergisi*, 24(4), 313.
- Tordjman J (2013). Histology of adipose tissue. *Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue* (Ed:Bastard JP, Fève B). Paris, 67-74.

- Uluşık B.2019. Retroperitoneal Yağ Dokusunda Farklı Homojenizasyon Yöntemlerinin Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon.
- Uysal, B. B., Ordueri, N. E. G., Karakaş, A. A., Ertosun, M. G., Özkan, Ö., & Özkan, Ö. (2017). İnsanda Kahverengi Yağ Dokusu. *Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 10(4), 285-288.
- Altuntuzcu, Ş.2019. 18-FDG PET/CT ile Belirlenen Kahverengi Yağ Dokusu Glukoz Uptake'i ile Açlık Kan Glukozunun İlişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(3), 145-148.
- Çayır B.2019. Cushing Hastalığında Kahverengi Yağ Dokusundaki Değişimin Belirlenmesi ve Sağlıklı Kontrol grubuyla Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Kocaeli.
- Doğan, A., Kahraman, S., Usta, E., Özdemir, E., Görmüş, U., & Çiftçi, C. (2016). Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance.
- Bilgetekin, İ., Gönderen, K., Üstünsoy, S., & Yıldız, M. (2019). Serum resistin levels in prediabetic individuals [Prediyabetik Bireylerin Serum Rezistin Seviyeleri].
- Ateş, Ö. (2017). Alopesi Areata'da TNF- $\alpha$  Promotör Polimorfizminin Analizi.
- Erkal B.2017. Klinefelter Hastalarında PAI-1 Geni Varyantlarının Trombofilik Gelişimi Üzerinde Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Genetik Anabilim Dalı. İstanbul.
- Karaboğa M.2018. Ratlarda Deneysel Siklofosamid Toksikasyonunda Sodyum Selenitin Karaciğer ve böbrekte Metalloprotein Ekspresyonu Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi. Sağlık bilimleri Enstitüsü. Aydın.
- Sahin, A., Demirpence, O., Sahin, M., Bagci, G., Seven, D., Dogan, H. O., ... & Bagci, B. (2017). Apelin and fetuin-a may be subclinical inflammation biomarker in familial mediterranean fever: A pilot study.
- Utku, T. (2019). Sepsis ve Lipit Metabolizması.
- Gürbüz, P., Yetiş, G., & Çelikhan, G. (2016). Obezite ve yağ dokusu. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 4(2), 32-43.