

# Fizyolojik Dengenin Temel İlkeleri: Homeostaz ve Sistemler Arası Etkileşim

Halil Şimşek<sup>1</sup>

Fatih Çakar<sup>2</sup>

## Özet

Fizyolojik denge, organizmanın iç ortamını kararlı bir şekilde sürdürebilme kapasitesiyle tanımlanır ve bu temel prensip homeostaz olarak adlandırılır. Homeostaz, sıcaklık, pH, kan basıncı, glukoz düzeyi, oksijen miktarı gibi hayati parametrelerin dar bir aralıkta tutulmasını sağlayan düzenleyici mekanizmaların bütünüdür. Bu süreçte başta sinir sistemi ve endokrin sistem olmak üzere, tüm organ ve sistemler sürekli etkileşim içinde çalışır. Homeostatik dengeyi sağlamak için vücut negatif geri bildirim mekanizmalarını kullanır. Ayrıca sistemler arası etkileşim, sadece dengeyi korumakla kalmaz, aynı zamanda organizmanın çevresel streslere adaptasyonunu da mümkün kılar. Örneğin; bağışıklık sistemi, sinir sistemi ile etkileşim halinde inflamatuvar yanıtları düzenlerken, kas-iskelet sistemi ile endokrin sistem arasındaki ilişki ve egzersiz sırasında metabolik uyumu sağlar. Sonuç olarak, homeostazın sürdürülebilirliği; sistemlerin entegrasyonu, dinamik geri bildirim döngüleri ve hücresel düzeydeki hassas kontrol mekanizmalarının uyumlu çalışmasıyla mümkün olur. Bu yapı, organizmanın hayatta kalmasını ve değişen çevresel koşullara karşı esnekliğini destekler.

## Giriş

Canlı organizmalar, değişen iç ve dış çevre koşullarına rağmen yaşamlarını sürdürebilmek için iç ortamlarını belli sınırlar içinde dengede tutmak zorundadır. Bu dinamik denge süreci “homeostaz” olarak adlandırılır ve biyolojik sistemlerin sürekliliği açısından yaşamsal öneme sahiptir (Cannon, 1932). Homeostaz; sıcaklık, pH, glukoz düzeyi, sıvı-elektrolit dengesi gibi

- 1 Doç. Dr., Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, ORCID: 0000-0002-9637-1265, hsimsek@bingol.edu.tr
- 2 Dr. Öğr. Üyesi, Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Programı, ORCID: 0000-0002-7551-4087, fcakar@bingol.edu.tr

pek çok fizyolojik parametrenin sabit tutulmasını ifade ederken, aynı zamanda bu parametrelerdeki değişimlere karşı gösterilen uyum mekanizmalarını da içerir (Guyton & Hall, 2021).

Organizma düzeyinde homeostazın sağlanması, merkezi sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi gibi temel fizyolojik sistemlerin sürekli ve etkili bir iletişim içinde çalışmasına bağlıdır. Bu sistemler arasındaki etkileşim, çevresel uyarıların algılanması, değerlendirilmesi ve uygun fizyolojik yanıtların verilmesi sürecinde belirleyici rol oynar (McEwen, 2007). Örneğin, stres yanıtı sırasında hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksın aktive olması hem sinirsel hem de hormonal yollarla homeostatik dengeyi yeniden kurma çabasının bir göstergesidir (Chrousos, 2009).

Sistemler arası bu koordinasyon, nöroendokrin ve immün sistemler arasında çift yönlü bir iletişim ağının varlığıyla açıklanabilir. Sitokinler, nörotransmitterler, hormonlar ve çeşitli biyokimyasal mediyatörler bu etkileşimde aracılık yapar. Böylelikle organizma, hem kısa vadeli (akut) hem de uzun vadeli (kronik) çevresel tehditlere karşı uyum sağlayabilir (Besedovsky & Del Rey, 2011). Modern fizyoloji, organizmanın çevresiyle sürekli etkileşim halinde olan ve kendi iç dinamiklerini sürekli olarak düzenleyen bir sistem olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda homeostaz, sabit bir durumdan ziyade dinamik bir süreç olarak değerlendirilmelidir. Bu süreçte, geri bildirim mekanizmaları ve sistemler arası çapraz konuşmalar, organizmanın hayatta kalma olasılığını artıran temel düzenleyici ilkelerdir (Sterling, 2004).

Bu bölümde, homeostazın temel prensipleri, bu dengeyi korumada görev alan fizyolojik sistemlerin karşılıklı etkileşimleri ve bu süreçlerin organizma sağlığı açısından önemi ayrıntılı şekilde ele alınacaktır. Aynı zamanda, sistemler arası iletişimin bozulmasının patofizyolojik sonuçları da güncel literatür ışığında tartışılacaktır.

### **Homeostazın Temel Prensipleri ve Regülasyon Mekanizmaları**

Homeostaz, bir organizmanın iç ortamını dengede tutma yeteneğidir. Bu kavram, organizmanın içsel dengesini koruyarak hayatta kalmasını sağlayan fizyolojik süreçlerin tümünü ifade eder. Vücut ısısı, pH seviyesi, su dengesi, glikoz düzeyi gibi birçok parametrenin dar bir aralıkta tutulması homeostaz sayesinde olur. Homeostaz mekanizmalar, geri besleme döngüleri (özellikle negatif geri besleme) aracılığıyla çalışır (Tortora & Derrickso, 2014). Homeostaz kavramı ilk olarak Fransız fizyolog Claude Bernard (1813–1878) tarafından ortaya atılmıştır. Bernard organizmaların iç ortamlarının (milieu intérieur) sabit tutulmasının hayatta kalmak için kritik olduğunu belirtmiştir.

Ancak “homeostasis” terimini ilk kullanan kişi Amerikalı fizyolog Walter Cannon (1871–1945) olmuştur. Walter Cannon, 1926 yılında yayımladığı çalışmasında bu terimi kullanarak, iç ortamın düzenlenmesini açıklamış ve kavramı bilimsel anlamda geliştirmiştir (Cannon, 1932).

### Homeostazın fizyolojik önemi

Homeostaz, organizmanın iç ortamını belirli sınırlar içinde sabit tutarak yaşamsal süreçlerin devamlılığını sağlar. Hücrelerin düzgün çalışabilmesi, enzimlerin optimum koşullarda görev yapabilmesi ve metabolik dengenin korunması gibi temel işlevler, homeostatik mekanizmaların düzgün işlemesine bağlıdır. Homeostazın sağlanamaması durumlarında, hücresel işlevlerde bozulmalar, doku hasarları ve çeşitli hastalıklar meydana gelebilir (Guyton & Hall, 2021; Widmaier et al., 2019)

### Homeostatik parametreler ve önemi

Homeostaz, organizmanın iç ortamını sabit bir aralıkta tutarak yaşamsal işlevlerin sürekliliğini sağlayan dinamik bir denge durumudur. Bu dengenin korunması, çeşitli fizyolojik parametrelerin sıkı bir şekilde kontrol edilmesini gerektirir. Bu kontrol altındaki parametreler, “homeostatik parametreler” olarak adlandırılır ve organizmanın sağlığı için kritik öneme sahiptir (Guyton & Hall, 2021).

#### *Temel homeostatik parametreler*

Homeostatik parametreler; organizmanın biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerinin izlenmesi, düzenlenmesi ve dengelenmesini sağlayan ölçütlerdir. Homeostatik parametrelerden vücut sıcaklığı önemli parametredir. İnsan vücudu yaklaşık 36.0-37.5 °C aralığında sabit tutulur. Hipotalamusun kontrolünde gerçekleşen termoregülasyon, metabolik aktivitelerin devamı için hayati öneme sahiptir. Hipertermi ya da hipotermi durumlarında enzimatik aktiviteler ve hücresel metabolizma ciddi şekilde etkilenebilir (Guyton & Hall, 2021).

Bir diğer parametre kan pH'ıdır. Kanın normal pH seviyesi 7.35-7.45 aralığında olmalıdır. Bu dengenin korunması, proteinlerin yapısını ve fonksiyonunu etkilediğinden dolayı yaşamsaldır. Asidoz veya alkaloz gibi dengesizlikler ciddi metabolik bozukluklara yol açabilir (Widmaier et al., 2019). Parametrelerden kan şekeri (Glukoz) düzeyine bakıldığında; normal kan şekeri seviyesi açlıkta 70-100 mg/dL'dir. Bu parametre, başta beyin olmak üzere glukozu enerji kaynağı olarak kullanan dokular için önemlidir. İnsülin ve glukagon hormonları bu dengeyi sağlar. Diyabet mellitus gibi hastalıklar, bu parametrenin bozulması sonucu gelişir (Tortora & Derrickson, 2022).

Osmotik Basınç ve Elektrolit Denge de sodyum, potasyum, kalsiyum ve klor gibi elektrolitlerin plazma içindeki dengesi; su dağılımı, kas kasılması ve sinir iletimi gibi işlevlerde kritik rol oynar. Antidiüretik hormon (ADH) ve aldosteron gibi hormonlar bu parametrelerin kontrolünde yer alır (Guyton & Hall, 2021).

Parametrelerden kan basıncı homeostaz için önemli bir göstergedir. Sistemik arteriyel kan basıncı, organların yeterli düzeyde kanlanması için sabit tutulmalıdır. Baroreseptörler ve otonom sinir sistemi bu dengeyi düzenler. Hipotansiyon ve hipertansiyon, dengenin bozulduğu durumları yansıtır (Widmaier et al., 2019). Bunlara ilaveten oksijen ( $O_2$ ) ve karbondioksit ( $CO_2$ ) düzeylerinin de önemi büyüktür. Solunum sistemi yoluyla sağlanan bu gaz değişimi, özellikle pH dengesinin korunması ve hücresel solunum için yaşamsaldır. Solunum hızı ve derinliği, kandaki  $CO_2$  düzeyine göre ayarlanır (Tortora & Derrickson, 2022). Homeostatik parametrelerin sabit tutulması, sinir sistemi ve endokrin sistemin entegrasyonu ile gerçekleşir. Bu sistemler, negatif geri bildirim döngüleri yoluyla bir parametredeki sapmayı algılar ve düzeltici mekanizmaları devreye sokar. Örneğin, kan şekeri yükseldiğinde pankreas  $\beta$ -hücreleri insülin salgılayarak glukozun hücre içine alınmasını sağlar ve düzeyi normale çeker. Hipotalamus, vücuttaki birçok homeostatik mekanizmanın merkezi koordinatörüdür. Sıcaklık düzenlemesi, susama hissi, açlık, hormonal denge gibi pek çok süreci yönetir. Aynı zamanda otonom sinir sistemi yoluyla kalp hızı ve damar tonusunu da ayarlar (Guyton & Hall, 2021; Silverthorn, 2019).

### *Homeostatik dengenin bozulması ve sonuçları*

Homeostatik dengenin bozulması, kısa sürede düzeltilmezse çeşitli akut ya da kronik hastalıklara yol açabilir. Örneğin: Diabetes mellitus, kan şekeri regülasyonunun bozulması sonucu gelişir. Hipertansiyon, uzun süreli kan basıncı yüksekliğiyle damarsal ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olur. Asidoz/alkaloze, solunum ya da metabolik mekanizmaların bozulmasıyla kan pH'nın kontrol edilememesi sonucunda ortaya çıkar. Organizmanın adaptasyon kapasitesi bu dengenin sürdürülebilirliği açısından belirleyicidir. Stres, hastalık, travma veya çevresel değişiklikler gibi faktörler homeostatik düzeni tehdit edebilir (Tortora & Derrickson, 2022; Widmaier et al., 2019).

### **Homeostatik sistemlerin genel özellikleri**

Homeostatik sistemler, organizmanın iç ortamını belirli sınırlar içinde sabit tutmak için çalışan karmaşık, bütünlüklü biyolojik mekanizmalardır. Bu sistemlerin temel amacı, dış çevredeki değişimlere rağmen içsel dengenin korunmasıdır. Bu sistemler organizmanın canlılığını sürdürmesini sağlar ve

her biri belirli ilkelere göre işler Homeostatik sistemlerin en belirgin özelliği geri besleme döngüleridir. Bu döngüler sayesinde sistemler, iç ortamda meydana gelen değişiklikleri algılayıp düzeltici yanıtlar oluştururlar (Guyton & Hall, 2011).

Homeostatik sistemler, vücuttaki değişiklikleri algılayabilen reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler genellikle sinir sistemiyle bağlantılıdır ve çevresel ya da içsel uyarıları (örneğin sıcaklık, glikoz düzeyi, kan basıncı) algılar (Silverthorn, 2019). Algılanan değişiklikler, bir kontrol merkezine (çoğu zaman hipotalamus gibi beyin yapıları) iletilir. Bu merkez, alınan bilgiyi değerlendirir ve uygun yanıtı oluşturmak için efektör organlara sinyaller gönderir (Guyton & Hall, 2011). Efektörler, kontrol merkezinden gelen komutlara göre yanıt üreten yapılardır. Bu yanıt, iç ortamı tekrar dengeye getirmek için oluşur. Efektörler genellikle kaslar, bezler veya organ sistemleridir (Widmaier et al., 2019). Homeostaz sabit bir durum değil, dinamik bir denge durumudur. Organizma sürekli olarak değişen iç ve dış çevre koşullarına tepki verir. Bu yüzden homeostatik sistemler de kesintisiz çalışmak zorundadır (Sherwood, 2015).

Homeostatik denge, tek bir sistemin değil, birden çok fizyolojik sistemin koordineli çalışması ile sağlanır. Örneğin, kan basıncı regülasyonunda kalp, damar sistemi, böbrekler ve sinir sistemi birlikte rol alır (Marieb & Hoehn, 2018). Homeostatik sistemler yalnızca anlık değişikliklere yanıt vermez, aynı zamanda uzun vadeli adaptasyon mekanizmaları geliştirerek organizmanın yeni koşullara uyum sağlamasını da mümkün kılar. Bu duruma yüksek irtifada artan kırmızı kan hücresi üretimi örnek verilebilir (McEwen, 1998). Homeostatik sistemler, canlı organizmaların iç ortamlarını hassas bir denge içinde tutarak sağlığın sürdürülmesini sağlar. Bu sistemler reseptörler, kontrol merkezleri ve efektörlerden oluşur ve genellikle negatif geri besleme mekanizmalarına dayanır. Çok sayıda sistemin uyumlu çalışmasını gerektiren bu yapıların başarısızlığı, pek çok hastalığın temelinde yer alır (Widmaier et al., 2019).

### Homeostazda regülasyon mekanizmaları

Homeostaz, organizmanın iç ortamının stabilitesini koruyabilmesi için çok sayıda regülasyon mekanizmasının koordineli çalışmasını gerektirir. Bu mekanizmalar, organizmanın iç ve dış çevresindeki değişikliklere karşı hızlı ve etkili yanıtlar verebilmesini sağlar. Homeostazın temelini oluşturan bu regülasyon sistemleri, genellikle geri bildirim (feedback) döngüleri aracılığıyla işlev görür (Guyton & Hall, 2021).

**Geri Bildirim Mekanizmaları:** Homeostatik regülasyonda en yaygın mekanizma geri bildirim sistemleridir ve iki temel türü vardır. Negatif geri bildirim en sık rastlanan homeostatik kontrol mekanizmasıdır. Bir parametredeki değişiklik algılanır ve bu değişikliğin tersine çevrilmesini sağlayan tepkiler ortaya çıkar.

*Negatif Geri Besleme (Negative Feedback):* Homeostazın temelini oluşturur. Değişiklikleri tersine çevirerek sistemi dengeye getirir. Örneğin:

Vücut ısısının artması → terleme → ısı kaybı → ısı normale döner.

*Pozitif Geri Besleme (Positive Feedback):* Nadiren kullanılır ve çoğunlukla geçicidir. Belirli bir süreç tamamlanana kadar değişikliği artırır (Tortora & Derrickson, 2014). Örneğin:

Doğum sırasında oksitosin salgısı → rahim kasılmalarının artmasıdır.

Pozitif geri bildirim daha nadir görülür ve sistemdeki değişikliğin artarak devam etmesini sağlar. Pozitif geri bildirim genellikle kısa süreli ve belirli olayların tamamlanması için kullanılır (Widmaier et al., 2019).

### Sinir sistemi ve endokrin sistem regülasyonu

Homeostaz, hem hızlı sinir sistemi yanıtları hem de daha yavaş, uzun süreli endokrin mekanizmalar ile sağlanır. Sinir sistemi, elektriksel ve kimyasal sinyallerle ani değişimlere hızlı cevap verirken, endokrin sistem hormonlar aracılığıyla daha geniş kapsamlı ve uzun süreli düzenlemeler yapar (McEwen, 2007). Örneğin, vücut sıcaklığının düşmesi durumunda, hipotalamus terlemeyi durdurup damarları daraltarak ısı kaybını engeller. Bu sinirsel regülasyon hızlıdır. Ancak uzun vadeli metabolik düzenlemeler ise tiroid hormonları gibi endokrin faktörler aracılığıyla sağlanır (Chrousos, 2009).

Homeostatik mekanizmalar sadece tek bir sistemle sınırlı kalmaz; sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasında yoğun bir iletişim ve koordinasyon vardır. Bu etkileşim, organizmanın karmaşık çevresel ve içsel değişikliklere uyum sağlamasında kritik rol oynar. Sitokinler, nörotransmitterler ve hormonlar, bu sistemler arası çapraz iletişimde önemli mediyatörlerdir (Besedovsky & Del Rey, 2011). Hücreler, homeostatik kontrolün en temel birimleri olarak çevresel değişikliklere karşı birçok moleküler mekanizma kullanır. Hücre zarındaki reseptörler, sinyal iletim yolları ve gen ekspresyonundaki değişiklikler, hücresel homeostazın düzenlenmesinde önemlidir. Örneğin, oksijen seviyesi düştüğünde hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF) aktive olarak adaptif genlerin ifadesini artırır (Sterling, 2004).

## Sinir sisteminin homeostazdaki rolü

Sinir sistemi, organizmanın iç ve dış çevresindeki değişimlere hızlı ve koordineli tepkiler vererek homeostazın korunmasında merkezi bir rol oynar. Homeostaz, organizmanın iç ortamını sabit tutma çabasıdır ve bu süreçte sinir sistemi, endokrin sistemle birlikte çalışarak fizyolojik dengeyi sürdürür (Guyton & Hall, 2021). Sinir sistemi, vücuttaki değişiklikleri çok kısa sürede algılayabilir ve hedef organlara uygun cevapları hızlıca iletebilir. Özellikle otonom sinir sistemi, kalp atış hızı, solunum, sindirim, kan basıncı ve vücut ısısı gibi homeostatik işlevleri düzenler. Sempatik sinir sistemi genellikle “savaş ya da kaç” yanıtını başlatır, enerji kullanımını artırır. Parasempatik sinir sistemi ise dinlenme, sindirim ve enerji tasarrufu sağlar (Guyton & Hall, 2021). Sinir sistemi, negatif geribildirim döngülerinin bir parçasıdır. Örneğin Termoregülasyon hipotalamus, vücut ısısını algılar ve soğuma ya da ısınma yanıtlarını başlatır. Baroreseptör refleksi kan basıncındaki düşüş, medullada bulunan kardiyovasküler kontrol merkezini uyarır, kalp atışı hızlanır (Kandel et al., 2013).

Hipotalamus, sinir sistemi ile endokrin sistem arasında köprü görevi görür. Açlık, susuzluk, vücut sıcaklığı, uyku ve hormonal salınım gibi homeostatik işlevleri düzenler. Örneğin:

Plazma ozmolaritesindeki artış → hipotalamusta osmoreseptörler uyarılır → ADH (antidiüretik hormon) salgınır → su tutulumu artar (Guyton & Hall, 2021).

Stres altında, hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) aksı aktive edilir:

Kortizol salınımı artar → enerji mobilizasyonu, inflamasyon kontrolü sağlanır.

Bu sistem, stres etkenlerine karşı fizyolojik adaptasyonla homeostazın korunmasına yardım eder. Stres altında, hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) aksı aktive edilir:

Kortizol salınımı artar → enerji mobilizasyonu, inflamasyon kontrolü sağlanır.

Bu sistem, stres etkenlerine karşı fizyolojik adaptasyonla homeostazın korunmasına yardım eder (McEwen, 2006).

Sinir sistemi, iç organlardan gelen sinyalleri yorumlayarak homeostatik ayarlamaları yapar. Bu duyular: Kan şekeri düzeyi, oksijen/karbondioksit seviyesi, kan basıncı gibi bilgileri içerir. Bu bilgiler hipotalamus, beyin sapı ve omurilikteki kontrol merkezlerine iletilir (Craig, 2002). Sonuç olarak sinir sistemi, homeostatik dengenin korunmasında temel rol oynayan bir

düzenleyicidir. Duyu alma, bilgi işleme, tepki üretme ve endokrin sistemle entegrasyon gibi birçok yolla organizmanın iç ortamını sabit tutar. Özellikle otonom sinir sistemi ve hipotalamus bu süreçte kritik öneme sahiptir (Widmaier et al., 2019).

### Endokrin sistem ve homeostaz

Endokrin sistem, vücudun homeostazını korumada sinir sistemiyle birlikte çalışan temel bir düzenleyici sistemdir. Bu sistem, hormon adı verilen kimyasal haberci moleküller aracılığıyla hedef organ ve dokulara mesaj iletir. Endokrin sistemin etkisi sinir sistemine göre daha yavaş başlamasına rağmen, etkileri uzun sürelidir ve organizmanın uzun vadeli iç dengesi (metabolizma, büyüme, sıvı-elektrolit dengesi vb.) sürdürmesini sağlar (Guyton & Hall, 2021; Tortora & Derrickson, 2022).

### Endokrin sistemin homeostazdaki temel rolleri

**Uzun Süreli Regülasyon Mekanizmaları:** Endokrin sistem, vücudun iç ortamındaki değişikliklere karşı hormon salınımı yoluyla negatif geri besleme (feedback) mekanizmaları kurarak homeostazın sağlanmasına katkıda bulunur. Burada etkisini kandaki glukoz seviyesi yükseldiğinde;

Pankreas insülin salgılar → glukoz hücre içine girer → kan şekeri düşürerek gösterir.

Glukoz düşerse;

Glukagon salgılanır → karaciğerde glikojen yıkımı başlar → böylelikle glukoz seviyesi yükselir (Guyton & Hall, 2021).

**Hipotalamus-Hipofiz-Aksları:** Endokrin sistemin merkezi düzenleyicisi hipotalamus, sinir sistemi ile endokrin sistem arasında köprü görevi görür. Hipotalamusun salgıladığı releasing ve inhibiting hormonlar, hipofiz bezini uyararak hedef organların hormon üretimini kontrol eder. HPA Aksı (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal) kortizol üretimi ile stres yanıtı ve metabolizma düzenlenir. HPT Aksı (Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid) metabolik hızın ayarlanmasını sağlar. HPG Aksı (Hipotalamus-Hipofiz-Gonad) üreme fonksiyonlarının kontrolünü sağlar (Kandel et al., 2013).

**Sıvı-Elektrolit ve Kan Basıncı Dengesi:** Endokrin sistem, vücut sıvılarının hacmini, ozmolaritesini ve kan basıncını düzenler. ADH (Antidiüretik Hormon) böbreklerde su geri emilimini artırır, aldosteron sodyumun tutulmasını ve potasyumun atılımını kontrol eder ve ANP (Atrial Natriüretik Peptid) su ve sodyum atılımını artırarak kan basıncını düşürür (Boron & Boulpaep, 2017).

**Termoregülasyon ve Enerji Dengelemesi:** Tiroid hormonları (T3, T4) bazal metabolizma hızını kontrol eder; dolayısıyla vücut ısısının ve enerji üretiminin ayarlanmasında görev alır. Leptin, Ghrelin, İnsülin açlık-tokluk döngüsünü ve enerji homeostazını düzenler (Guyton & Hall, 2021).

**Kalsiyum ve Fosfat Dengelemesi:** Kemik, böbrek ve bağırsak üzerinden paratiroid hormonu (PTH) kalsiyum düzeyini artırır. Kalsitonin kalsiyum düzeyini düşürür, D vitamini (Kalsitriol) kalsiyum emilimini artırır. Bu mekanizmalar iskelet sisteminin sağlığı ve nöromusküler fonksiyonların düzenlenmesi için hayati önem taşır (Holick, 2007).

**Üreme ve Büyüme:** Büyüme hormonu (GH), IGF-1 hücre büyümesi ve protein sentezini destekler. Östrojen, progesteron ve testosteron cinsiyet karakterleri, üreme döngüsü ve ilgili dokuların homeostatik düzeni sağlamada görev alır (Sadler, 2019).

Endokrin sistem, organizmanın uzun süreli homeostatik dengesinin sağlanmasında kritik bir rol oynar. Bu sistemin işlev bozuklukları (örneğin diyabet, hipotiroidi, Addison hastalığı) homeostazın ciddi şekilde bozulmasına neden olabilir. Homeostazın sürdürülebilmesi için sinir sistemiyle birlikte çalışan bu hormonal sistem, vücut sıvı dengesinden enerji metabolizmasına, büyümeden stres tepkilerine kadar geniş bir etki alanına sahiptir (Guyton & Hall, 2021; Marieb & Hoehn, 2018; Tortora & Derrickson, 2022).

### Otonom sinir sistemi

Otonom sinir sistemi (OSS), istemsiz (volunter olmayan) fonksiyonları düzenleyen ve homeostazın korunmasında merkezi rol oynayan bir sinir sistemi bileşenidir. Kalp atışı, solunum, sindirim, terleme, göz bebeği çapı gibi birçok yaşamsal işlev OSS tarafından kontrol edilir. OSS, çevresel ve içsel değişikliklere hızlı yanıt vererek vücudun iç dengesini (homeostaz) korur (Hall, 2016).

#### *OSS'nin Homeostazdaki Roller*

OSS, kan basıncını, kalp atım hızını ve damar direncini düzenleyerek dolaşım homeostazını sağlar. Fonksiyonunu baroreseptör refleksi ile yapar. Aort ve karotis sinüslerinde yer alan baroreseptörler, kan basıncındaki değişiklikleri algılar. Sinyaller medulladaki OSS merkezlerine ulaşır ve sempatik/parasempatik yanıtlar düzenlenir (Kandel et al., 2013). Vücut sıcaklığı değiştiğinde OSS, derideki kan damarlarını genişleterek ya da daraltarak, ayrıca ter bezlerini uyararak ısı dengesini sağlar. Bunu sempatik sistem terlemeyi uyarıp ve kan akımını yönlendirerek yapar. Ayrıca soğukta vazokonstriksiyon ile ısı kaybı önlenir (Hall, 2016).

OSS, medulladaki solunum merkezleri aracılığıyla solunum hızı ve derinliğini düzenler. Kandaki  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  ve pH düzeyleri OSS yoluyla izlenir.

Hiperkapni → sempatik aktivite artar → solunum hızı yükselir (Boron and Boulpeap, 2017).

OSS, sindirim sistemi hareketlerini ve enzim salınımını kontrol ederek besin emilimi ve enerji homeostazını düzenler. Parasempatik sistem (özellikle vagus siniri) sindirim bezlerini ve peristaltizmi uyarır, sempatik sistem ise sindirimi inhibe eder, stres sırasında enerji dağılımını yeniden düzenler (Kandel et al., 2013). OSS, mesane doluluğunu ve bağırsak hareketlerini düzenleyerek iç ortamın atık dengesini korur. Mesane dolduğunda parasempatik sistem mesane kasını kasar, sempatik sistem sfinkter gevşetilmesini düzenler. OSS, stres karşısında hızlı yanıt oluşturarak metabolik, kardiyovasküler ve nöroendokrin sistemleri uyarır. Bu süreç HPA aksı ile bağlantılıdır.

Sempatik sistem → adrenalın salınımı → kalp hızı, glikoz düzeyi ve uyanıklık artar.

Böylece organizma dış tehditlere adaptasyon sağlar (McEwen, 2006).

Otonom sinir sistemi, homeostatik dengeyi sağlamak ve korumak için yaşamsal işlevlerin neredeyse tamamını kontrol eder. OSS, sinir sisteminin istemsiz çalışan bir bölümü olarak vücudun iç ortamının sabit kalmasını (pH, sıcaklık, basınç, solunum vb.) sağlar. Bu sistemin bozulması, kalp ritmi bozuklukları, sindirim bozuklukları, hipotansiyon gibi pek çok klinik duruma yol açabilir (Guyton & Hall, 2021; Kandel et al., 2013).

### Homeostazın Bozulma Nedenleri

Fizyolojik stres (aşırı egzersiz, travma, kan kaybı), patolojik süreçler (enfeksiyon, tümör, organ yetmezliği), genetik mutasyonlar (enzim eksiklikleri, reseptör bozuklukları), çevresel faktörler (aşırı sıcak, toksinler, beslenme yetersizliği) ve yaşlanma (regülasyon sistemlerinde zayıflama) dır (McEwen, 2006).

### Bozulmuş homeostazın başlıca sonuçları

Asit-baz dengesizliği, termoregülasyon bozukluğu, kan şekeri dengesizliği, elektrolit bozuklukları, oksijen/karbondiyoksit dengesi bozukluğu, bağışıklık sistemi bozuklukları ve hormonal dengesizlikler gözlenir (Guyton & Hall, 2021). Homeostaz, organizmanın sağlıklı kalabilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu denge, sinir sistemi, endokrin sistem, bağışıklık sistemi ve dolaşım gibi pek çok sistemin koordineli çalışması ile sağlanır. Ancak bu

mekanizmaların herhangi birinde bozulma olması, ciddi fizyopatolojik durumlara ve hastalıklara yol açar. Homeostazın sürdürülebilirliği, organizmanın yaşamsal devamlılığının temelidir (Guyton & Hall, 2021; Marieb & Hoehn, 2018; Widmaier et al., 2019).

### ***Sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşim***

Canlı organizmaların sağlıklı yaşamlarını sürdürebilmesi, çevresel ve içsel değişimlere karşı uygun yanıtları verebilmeleriyle mümkündür. Bu yanıtların koordinasyonu büyük ölçüde sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi tarafından sağlanır. Bu üç sistem birlikte çalışarak homeostazı korur ve organizmanın hem fizyolojik hem de psikolojik stresörlere adaptasyonunu düzenler. Bu sistemler arasında çift yönlü ve karmaşık bir etkileşim ağı vardır ve bu etkileşimler nöroendokrinimmün sistem olarak adlandırılır (Ader et al., 1995; Besedovsky & Del Rey, 2011).

### ***Sinir Sistemi ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki Etkileşim***

Sinir sistemi, bağışıklık sistemini doğrudan ve dolaylı yollarla etkileyebilir. Özellikle otonom sinir sistemi, bağışıklık organlarına (timus, dalak, lenf düğümleri) doğrudan innervasyon sağlar. Sempatik sinir sistemi, norepinefrin aracılığıyla bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını modüle eder (Elenkov and Chrousos, 2002). Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini, stres yanıtında önemli bir rol oynar. Kortizol gibi glukokortikoidler, bağışıklık hücrelerinin sitokin üretimini baskılar, hücre proliferasyonunu azaltır ve inflamatuvar yanıtları modüle eder (Sapolsky et al., 2000).

### ***Endokrin sistem ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim***

Hormonlar bağışıklık hücrelerinin gelişimi, proliferasyonu ve fonksiyonlarını etkileyebilir. Örnek verecek olursak; Glukokortikoidler immün yanıtı baskılar, proinflamatuvar sitokinleri azaltır (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Tiroid hormonları lenfosit proliferasyonu ve makrofaj aktivitesi üzerinde etkilidir. Östrojen genelde immün sistemi uyarırken, testosteron baskılayıcı etki gösterir (Blalock, 2005; Klein & Flanagan, 2016). Bazı immün hücreler, hormon reseptörlerine sahiptir ve bu reseptörler aracılığıyla hormonal sinyallere duyarlı hale gelir. Örneğin, T lenfositlerinde glukokortikoid ve prolaktin reseptörleri bulunur (Dorshkind & Horseman, 2000).

### ***Sinir Sistemi ve Endokrin Sistem Arasındaki Etkileşim***

Sinir sistemi, endokrin sistemi doğrudan kontrol eder. Özellikle hipotalamus, hormon üretimini düzenleyen temel merkezdir. Hipotalamus aracılığıyla; HPA eksenini ile kortizol salgısını kontrol ederken HPT eksenini ile de tiroid hormonlarını kontrol eder. HGP eksenini ile de büyüme hormonu

salgısını kontrol eder. Stres durumunda sinir sistemi, hipotalamusu uyarak kortizol gibi hormonların salınmasını başlatır. Bu hormonlar daha sonra hem bağışıklık hem de diğer fizyolojik sistemleri etkiler (Guyton & Hall, 2021; Herman et al., 2016).

### ***Solunum, dolaşım ve sıvı-elektrolit dengesinin sürdürülmesi***

Vücut hücrelerinin yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmeleri için oksijen temini, besin taşınımı, atık maddelerin uzaklaştırılması ve iç çevrenin sabit tutulması gereklidir. Bu işlevlerin sağlanmasında solunum sistemi, dolaşım sistemi ve sıvı-elektrolit dengesi birlikte ve koordineli şekilde çalışır. Bu üç sistem arasındaki denge, homeostazın temelidir ve herhangi bir bozukluk yaşamı tehdit edebilir (Guyton & Hall, 2021; Widemaier et al., 2019).

### **Solunum sisteminin homeostazdaki rolü**

Solunum sistemi, oksijen alımı ve karbondioksit atılımı ile hücresel düzeyde enerji üretiminin devamını sağlar. Alveollerde gerçekleşen gaz değişimi, parsiyel basınç farkları ve hemoglobinin aracılığıyla etkili hale gelir. Temel görevleri; hücrelere oksijen taşınması ( $O_2$ ), metabolik atık olan karbondioksitin ( $CO_2$ ) uzaklaştırılması, asit-baz dengesine katkı:

$CO_2$  düzeyinin artması  $\rightarrow$  pH düşüşü (asidoz); azalması  $\rightarrow$  pH artışı (alkaloz) dır. (Guyton & Hall, 2021).

Solunum sistemi homeostatik kontrolü kemoreseptörler (karotis ve aortik cisimlerde) aracılığı ile  $O_2$ ,  $CO_2$  ve pH düzeylerini algılamak ve medulla oblongata'daki solunum merkezi, bu bilgileri değerlendirerek solunum hız ve derinliğini ayarlayarak sağlar (West, 2012).

### **Dolaşım sisteminin homeostazdaki rolü**

Dolaşım sistemi, solunumdan gelen oksijeni ve sindirim sisteminden gelen besinleri tüm vücut hücrelerine ulaştırır. Aynı zamanda atık ürünlerin boşaltım organlarına taşınmasında, ısı dağılımında ve pH ile sıvı dengesinde kritik rol oynar. Burada oksijen ve besinlerin taşınması, metabolik atıkların (üre,  $CO_2$ ) uzaklaştırılması, hormonların hedef dokulara iletilmesi, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, pH ve ozmotik dengenin sağlanması işlemlerini yaparak sağlar (Guyton & Hall, 2021). Homeostatik kontrol ise baroreseptörlerin (aortik ark ve karotis sinüsü) kan basıncını algılayarak, otonom sinir sistemi yoluyla yanıt oluşturarak sağlar. RAAS (Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi) ve ADH (antidiüretik hormon) yardımı ile dolaşım hacmini ve kan basıncını düzenler. Kalbin atım hacmi ve damar çapı (vazodilatasyon/vazokonstriksiyon) ile kan akımı kontrol ederek sağlar (Guyton & Hall, 2021).

**Sıvı ve Elektrolit Dengesinin Sürdürülmesi:** İntraselüler ve ekstraselüler sıvı dengesinin sağlanması, hücrelerin yaşamsal fonksiyonları için kritik önemdedir. Elektrolitler ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) hücre membranı potansiyelini, enzim aktivitesini ve asit-baz dengesini belirler. Temel görevleri ise; Hücre içi ve dışı sıvı dengesinin korunması, elektrolitlerin (özellikle  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) dengede tutulması, plazma ozmolaritesinin düzenlenmesi, asit-baz dengesinin sürdürülmesi (bikarbonat tampon sistemi) dir (Rose & Post, 2001). Homeostatik kontrolü ADH (Vazopressin) böbreklerden su geri emilimini artırarak plazma ozmolaritesini düşürerek sağlar. Aldosteronun  $\text{Na}^+$  geri emilimini,  $\text{K}^+$  atılımını artırarak hacim dengesini sağlayarak karşılar. ANP (Atrial Natriüretik Peptid) lede Fazla sıvının ve sodyumun atılımını sağlar, kan hacmini azaltır. Böbrekler, solunum sistemi ve buffer sistemleri (bikarbonat, fosfat, protein) asit-baz dengesini kontrol eder (Koeppen & Stanton, 2018).

### Üçlü sistem arasında entegrasyon ve klinik önemi

Solunum, dolaşım ve sıvı-elektrolit sistemleri, organizmanın iç çevresini dengede tutmak için bir bütün halinde çalışır. Bu üç sistem birbiriyle sürekli iletişim halinde bulunarak homeostazı sağlarlar. Bu sistemler arasında kurulan fizyolojik koordinasyon sayesinde homeostaz korunur. Bu sistemlerden birindeki bozukluk, diğerlerinde telafi mekanizmalarını harekete geçirir. Bu nedenle, bu sistemlerin birlikte değerlendirilmesi hem fizyolojik anlayış hem de klinik yaklaşım açısından önemlidir (Boron & Boulpaep, 2017; Guyton and Hall, 2021; Hall, 2016).

### *Termoregülasyon, uyku, metabolizma ve ısı dengesinin fizyolojik kontrolü*

Vücut, homeostazı sürdürebilmek için çevresel değişikliklere karşı iç sıcaklık, metabolik hız ve davranışsal durumlar (uyku-uyanıklık gibi) üzerinde hassas kontrol mekanizmaları geliştirir. Hipotalamus, bu mekanizmaların merkezi düzenleyicisidir. Aşağıda bu ilişkiler fizyolojik temelleriyle açıklanmıştır (Bear et al., 2020).

### *Termoregülasyonun Fizyolojisi*

Termoregülasyon, vücudun iç sıcaklığını ( $37^\circ\text{C}$ ) sabit tutmasını sağlayan homeostatik süreçtir. Hipotalamusun preoptik alanı, ısı regülasyonunun merkezidir (Morrison & Nakamura, 2011). Isı üretimi mekanizmaları; kas titremesi, non-shivering termojenez etkileşim özellikle bebeklerde kahverengi yağ dokusu aracılığıyla gerçekleşen bir olgudur. Bir diğer mekanizma ise metabolik hızın artması (tiroid hormonları, katekolaminler etkili) ile yapılmaktadır. Isı Kaybı Mekanizmaları ise; terleme, vazodilatasyon,

solunum ile ısı kaybı ve davranışsal tepkiler ile sağlanmaktadır (Guyton & Hall, 2021; Morrison & Nakamura, 2011).

### *Uyku Fizyolojisi ve Regülasyonu*

Uyku, sinir sistemi aktivitesinin azaldığı ve metabolizmanın yeniden düzenlendiği, fizyolojik ve bilişsel restorasyonun sağlandığı bir süreçtir. Sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık döngüsü, beyin sapı, talamus, hipotalamus ve korteksin koordineli çalışmasıyla düzenlenir (Czeisler & Klerman, 1999; Saper et al., 2010).

### *Metabolizma ve enerji dengesinin fizyolojik kontrolü*

Metabolizma, vücudun enerji üretme ve kullanma süreçlerini kapsar. Bazal metabolik hız (BMR), organizmanın istirahatteki enerji tüketimidir ve tiroid hormonları, sempatik sistem, kas kütlesi, cinsiyet gibi faktörlerle belirlenir. Burada anahtar düzenleyiciler olarak tiroid hormonları (T3, T4) olup hücrel metabolizmayı artırarak etki gösterirler. İnsülin ve glukagon ise enerji depolama ve mobilizasyonunda rol oynar. Leptin ve ghrelin de hipotalamusta iştah ve enerji harcamasını düzenlemek suretiyle kontrol sağlarlar. Ayrıca hipotalamusun arcuate çekirdeği, enerji dengesi ve besin alımı üzerinde etkisini gösterir (Flier & Maratos-Flier, 2017; Spiegel et al., 2005).

### *Isı dengesi ve asit-baz uyumu*

Vücut ısısı, metabolik aktivitenin bir yan ürünü olarak sürekli üretilir. Bu ısı; terleme ve buharlaşma yoluyla kaybedilir. Deri yüzeyinde vazodilatasyon/vazokonstriksiyonla kontrol edilir. Solunum ve idrarla minimal düzeyde atılır. Isı dengesinin bozulması, hipertermi (ısı artışı) ya da hipotermi (ısı düşüşü) gibi ciddi klinik durumlara neden olabilir. Asit-Baz ile Etkileşim;

Hipertermi → metabolik hız artışı → CO<sub>2</sub> üretimi ↑ → respiratuvar asidoz eğilimi görülür ve hipotermi → enzim aktivitesinde düşüş → metabolik süreçler yavaşlar.

Uyku başlangıcında vazodilatasyon ve ısı kaybı uykuyu kolaylaştırır. REM döneminde terleme ve titreme durur, bu da ısı kontrolünün geçici olarak baskılandığını gösterir (Kräuchi & Cajochen, 2005; Romanovsky, 2007). Termoregülasyon, uyku, metabolizma ve ısı dengesi; hipotalamus merkezli bir ağ içinde birbirine bağlıdır. Uyku, metabolizmayı; metabolizma ise ısı üretimini, ısı ise uykuya geçişi etkiler. Bu sistemler arasındaki ince denge, homeostazın sürdürülebilirliği açısından yaşamsal öneme sahiptir. Bu dengenin bozulması, obezite, diyabet, uykusuzluk, hipertermi/hipotermi gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilir (Morrison & Nakamura, 2011; Romanovsky, 2007).

## Sonuç

Canlı organizmaların yaşamını sürdürebilmesi; hücresel düzeyde gerçekleşen biyokimyasal olaylardan, sistem düzeyinde gerçekleşen fizyolojik işlevlere kadar uzanan çok katmanlı ve dinamik bir dengeye bağlıdır. Bu dengenin korunması ise büyük ölçüde homeostatik mekanizmalar tarafından sağlanır. Homeostaz, iç ortamın dar sınırlar içinde sabit tutulmasını sağlayan bir temel fizyolojik ilkedir ve organizmanın çevresel değişimlere karşı uyum yeteneğini yansıtır.

Solunum, dolaşım, sindirim, sinir, endokrin, bağışıklık ve boşaltım sistemleri gibi pek çok fizyolojik sistem, farklı düzeyde işlev görmesine rağmen ortak hedefleri, organizmanın iç dengesini korumak ve yaşamsal fonksiyonları sürdürmektir. Bu sistemler arasındaki etkileşim, özellikle sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri aracılığıyla bütünsel bir iletişim ağı içinde gerçekleştirilir. Örneğin, bir stres yanıtı sırasında hipotalamus, hipofiz ve adrenal eksen üzerinden hormonları aktive ederken, aynı zamanda sinirsel ve bağışıklık yanıtlarını da şekillendirir. Bu sistemler arası iletişim hem fizyolojik hem de davranışsal düzeyde karşılık bulur.

Isı dengesi (termoregülasyon), sıvı-elektrolit dengesi, metabolik hız, uyku-uyanıklık döngüsü ve asit-baz dengesi gibi homeostatik düzenekler, doğrudan hipotalamus merkezli kontrol sistemleri tarafından yönetilirken; böbrekler, akciğerler, dolaşım sistemi ve hormonal sistemler bu süreçte aktif katkıda bulunur. Bu düzeneklerin her biri, geri bildirim mekanizmaları ile çalışır ve pozitif ya da negatif geri bildirim döngüleri sayesinde çevresel değişikliklere karşı iç ortamın sabitliğini sürdürür. Fizyolojik sistemler arasında kurulan bu etkileşim ağı, yalnızca organizmanın normal fonksiyonlarını sürdürmesi için değil, aynı zamanda hastalık süreçlerinin anlaşılması açısından da kritiktir. Modern tıbbın giderek sistem biyolojisi yaklaşımına yönelmesi, bu sistemler arası etkileşimlerin anlaşılmasının ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Disiplinler arası bakış açılarıyla ele alınan homeostaz kavramı, günümüzde nöroendokrin immün sistem, psikonöroimmünoloji ve metabolik sendrom gibi çok sistemli durumların anlaşılmasında temel bir çerçeve sunmaktadır.

Sonuç olarak, homeostaz sadece bir denge hali değil, aynı zamanda organizmanın dinamik koşullarda dahi yaşamını sürdürebilmesini sağlayan sürekli bir uyum sürecidir. Bu sürecin başarılı bir şekilde sürdürülebilmesi, çok sayıda fizyolojik sistemin kesintisiz ve koordineli çalışmasına bağlıdır. Homeostazın bozulması durumunda ise organizmanın hastalık ve disfonksiyona açık hale gelmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle, fizyolojik dengenin temel ilkelerini anlamak hem sağlık bilimlerinde hem de klinik pratikte biyolojik sistemleri bir bütün olarak değerlendirebilmenin anahtarıdır.

## Kaynakça

- Ader, R., Felten, D. L., & Cohen, N. (1995). Psychoneuroimmunology (2nd ed.). Academic Press.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2020). Neuroscience: Exploring the Brain (4th ed.). Wolters Kluwer.
- Besedovsky, H. O., & Del Rey, A. (2011). Central and peripheral cytokines mediate immune–brain connectivity. *Neurochemical Research*, 36(1), 1-6. doi: 10.1007/s11064-010-0252-x.
- Blalock, J. E. (2005). The immune system as a sensory organ. *The Journal of Immunology*, 175(3), 1319-1321. doi.org/10.4049/jimmunol.175.3.1319.
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2017). Medical Physiology (3rd ed.). Elsevier.
- Cannon, W. B. (1932). The Wisdom of the Body. W.W. Norton & Company.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374-381. doi: 10.1038/nrendo.2009.106.
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 3(8), 655-666. doi: 10.1038/nrn894.
- Czeisler, C. A., & Klerman, E. B. (1999). Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog Horm Res*. 54, 97-130.
- Dorshkind, K., & Horseman N. D. (2000). The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr Rev*. 21(3), 292-312. doi: 10.1210/edrv.21.3.0397.
- Elenkov I. J., & Chrousos, G. P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 290-303. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x.
- Flier, J. S., & Maratos-Flier, E. (2017). Leptin's physiologic role: does the emperor of energy balance have no clothes? *Cell Metab*, 26(1), 24-26. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.013.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). Tıbbi Fizyoloji (13. Baskı, çev. Prof. Dr. Ayhan Bilir). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Guyton, A.C., & Hall, J.E. (2011). Textbook of Medical Physiology (12th ed.). Elsevier.
- Hall, J. E. (2016). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (13th ed.). Elsevier.
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*, 6(2), 603-621. doi.org/10.1002/cphy.c150015

- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3), 266-281.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science* (5th ed.). McGraw-Hill.
- Klein, S. L., Flanagan, K. L. (2016). Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 16(10), 626-638. doi: 10.1038/nri.2016.90.
- Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2018). *Renal Physiology*. 5th ed. Elsevier.
- Kräuchi, K., & Cajochen, C. (2005). The role of the circadian timing system in human sleep regulation. *Sleep Med Rev*. 9(5), 355-364.
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2018). *Human Anatomy & Physiology* (11th ed.). Pearson.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>.
- McEwen, B. S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(4), 367-381. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006.
- Morrison, S. F., & Nakamura, K. (2011). Central mechanisms for thermoregulation. *Annu Rev Physiol*. 73, 247-268.
- Romanovsky, A. A. (2007). Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292(1), R37-R46. doi: 10.1152/ajpregu.00668.2006.
- Rose, B. D., & Post, T. W. (2001) *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. McGraw-Hill.
- Sadler, T. W. (2019). *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- Saper, C. B., Fuller, P.M., & Pedersen, N. P. (2010). Sleep state switching. *Neuron*. 68(6), 1023-1042. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? *Endocr Rev*. 21(1), 55-89. doi: 10.1210/edrv.21.1.0389.
- Sherwood, L. (2015). *Human Physiology: From Cells to Systems*. Cengage Learning.
- Silverthorn, D. U. (2019). *Human Physiology: An Integrated Approach* (8th ed.). Pearson Education.
- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., & Van Cauter, E. (2005). Sleep and metabolic function. *PLOS Med*, 2(8), e187. doi: 10.1007/s00424-011-1053-z.

- Sterling, P. (2004). Principles of allostasis: Optimal design, predictive regulation, pathophysiology, and rational therapeutics. In J. Schulkin (Ed.), *Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation* (pp. 17-64). Cambridge University Press.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2022). *Principles of Anatomy and Physiology* (16th ed.). Wiley.
- Tortora, G.J., & Derrickson, B.H. (2014). *Principles of Anatomy and Physiology* (14th ed.). Wiley.
- West, J. B. (2012). *Respiratory Physiology: The Essentials*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2019). *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function* (15th ed.). New York, NY: McGraw-Hill Education.