

13 Temmuz 1967, Perşembe Öğleden Sonra  
Başkan : Sulhiye ATILLA

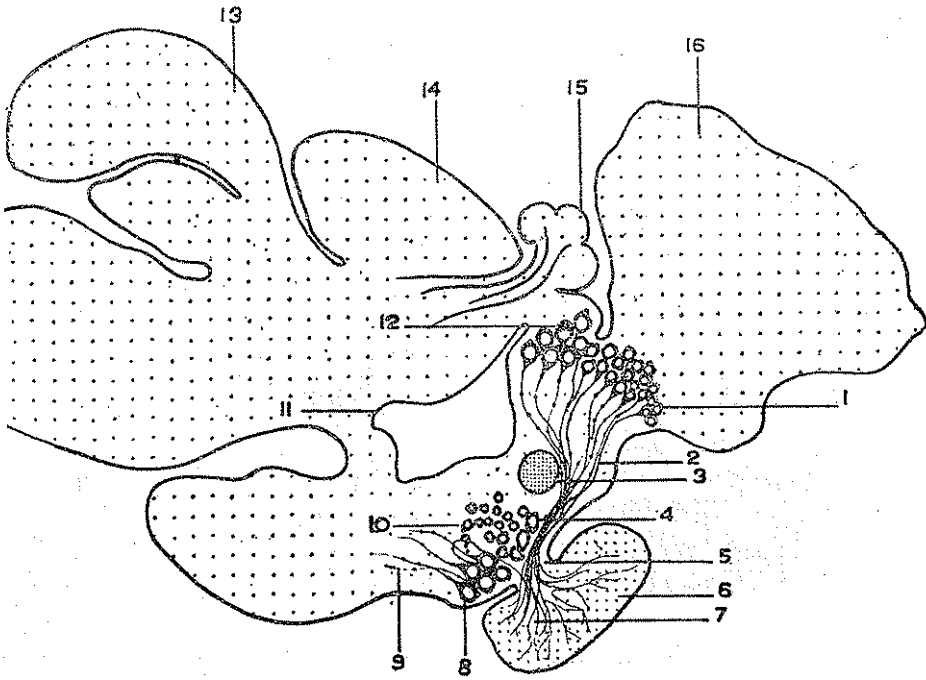
### OMURGALILARDA SINIR SİSTEMİNİN ENDOKRİN FONKSİYONU

Doç. Dr. Nezihe ÖZTAN

(İst Üniv. Fen Fak. Genel Zooloji Kürsüsü)

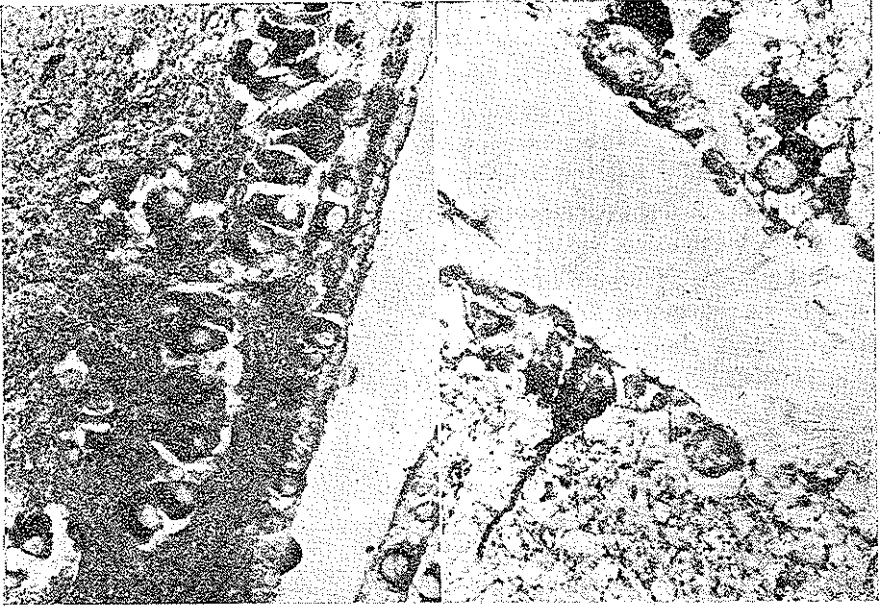
Genel olarak omurgalılarda hormon salgıdığı bilinen bezler : Epifiz, Hipofiz, Tiroid, Paratiroid, Pankreas, Böbrek üstü bezi ve Gonadlardır. Timus bezinin durumu münakaşalıdır. Bundan başka mide ve barsak mukosasında bu gün için farklılaşmamış kabul edilen dağıntık hücre grupları bulunur ki bunlar Gastrointestinal hormonlar grubu ismi altında gün geçtikçe önem kazanan bir seri hormon salarlar. Genel olarak her hormon ona hassas dokuya ancak spesifik bir dozda etken olur. Yine bütün vücutta hormonlar biyokimyasal hadiselerin kontrolünde olduğu gibi birbirleri üzerine de herhangi bir şekilde müsbet veya menfi tarzda etken olurlar. Bunun yanında hormon salan bezlerin çalışmasında bunlar kadar önemli bir neuroendokrin refleksden bahsedilir. Öyle ki hissi sinirlerle alınan tenbih hormonun salınmasına sebep olabilir. Bu dış tenbihler mekanik, kimyasal, optik veya psikolojik olabilir. Meselâ yavrusuna süt veren hayvanlarda yani memelilerde emme hareketinin mekanik uyarıtısı ana hayvanın hipotalamusuna sinir yolu ile iletilir ve cevap olarak neurohipofizden kana ojitocin (sinirsel bir hormon) salınır. Bu hormon süt bezlerinin alveollerindeki myoepithelial hücrelerin kontraksiyonuna ve sütün akmasına sebep olur. Buna benzer misaller pek çoktur. Meselâ : korku hissi sempatik sinir sistemi yolu ile adrenal medullaya tesir ederek kana adrenalın hormonun salınmasına sebep olur ki burada doğrudan doğruya hormon salan bezlerin sinir sistemi ile ilgisi mevzubahistir. Bundan başka burada esas bahsedilecek konu hormon salan sinir hücrelerinin yapısı ve teşkil ettikleri hipotalamik merkezlerin Median eminence ve neurohipofiz vasıtası ile hormon salan diğer bez-

leri kontrol etmesidir. Bu kontrol ya kan yoluyla veya adeno hipofizde olduğu gibi direkt olur. Yani hormonu salan sinir hücrelerinin aksonları adenohipofize geçer ve oradaki hormon salan muayyen hücreler ile temas haline gelerek onları tenbih eder. Umumiyetle sinir hücrelerinde tenbihin bir hücreden diğerine nakli temas yerlerinde salınan bazı maddeler yolu ile olur. Bunlara sinirsel lokal hormonlar veya humor maddeler denir. Asetilcholin, 5-hydroxytriptamin, seratonin, melatonin, chatecholamin gibi. Bunların tesir sùratleri çok kısa ve anidir. Halbuki salgı yapan sinir hücrelerinin hormonal salgısı, hiç olmazsa bugün için bilinenleri, hem daha başkamaddelerdir hemde etki süreleri daha uzundur. Sekresyon yapan bu tip sinir hücrelerine Nörosekresyon hücresi denir ve genel olarak omurgalılarda hipotalamusun muayyen yerlerinde merkeziyenmişlerdir. 1928-1934 seneleri arasında E. ve B. SCHARRER, B. HANSTRÖM, W. BERGMANN omurgalı ve omurgasızlarda nörosekresyon hücrelerini az çok spesifik metodlarla araştıran ilk kimseler olup nörosekresyon hücrelerini bez hücresine tahavvül etmiş sinir hücreleri olarak kabul etmektedirler. Bu hücreler salgılarını uzun axonlar ile nörohipofize naklederler ve orada depo edilir veya kana geçer. Genel olarak bu hücreler aldehide-fuchsin, aldehide-thionin metodu ile sırasıyle mor, siyaha yakın mavi, maviye boyanırlar (Şekil 1, 2, 3). Bu metodlarla muhtelif omurgalılarda mümasil merkezler tesbit edilmiştir. Her ne kadar boyanan madde ile hücrenin taşıdığı hormonunun aynı madde olduğunu ispat güç ve boya metodları nörosekresyon için pek spesifik sayılmaz ise de bu metodlarla boyanan beyin kesitlerinde yalnız nörosekresyon hücreleri boyandığı halde diğer sinir hücreleri boyanmamaktadır. Mamafih hipofizin arka lobunda boyanan maddenin kaybolması ile hormonal muhteviyatının azaldığı tesbit edilmiştir (HILD ve ZETLER 1953). Fakat daha sonraki araştırmalar bu boyanan maddenin hormon taşıyan bir protein olduğunu ve boyanan maddeyi hormondan ayırmanın kabil olduğunu göstermiştir. Bu tip araştırmalara göre hücredeki hormon partikülleri ışık mikroskobu ile görülemeyecek bir ultra strükture sahip olduğu neticesi çıkarılabilir. Bu düşünceyi teyit eden elektron mikroskopi araştırmaları morfolojik olarak, nörohipofiz ekstrelerinin ultrasentrifuj ile ayrılan fraksiyonlarının bioessey denemeleri hücrede hormonal aktiviteyi yani vasopressin ve ojitocin aktivitesi (bu iki hormon gerek hipofizin posterior lobundan gerekse hipotalamusun nörosekresyon merkezlerinden extre edilmiştir ve ayrıca sentetik olarakta istihsal edilmektedir) gösteren unsurların hücrede elementer granül ismi verilen çapı 1000-3000 Å arası olan (Şakil 4) ve bir membran ile çevrili, elektron geçirgen olmayan pozitif fotoğrafta koyu siyah benekler halinde gözükten unsurlar olduğu gösterilmiştir (LEDERIS-HELLER 1960).

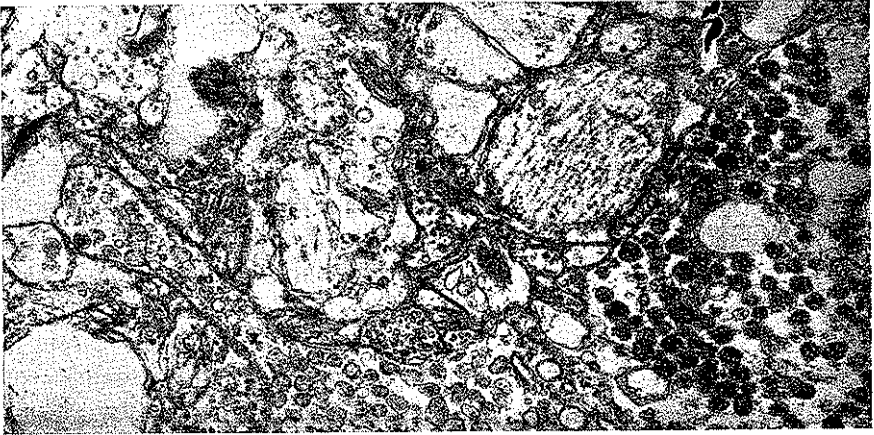


Şekil 1. Balık beyin ve hipofizinden sagittal kesite ait bir şema, 1.-2 Preoptik nukleus -2 Nörosekresyon hücrelerinin aksonları, -3 optik sinir, -4,8,9,10 Nukleus lateralis tuberis nörosekresyon hücreleri ve aksonları, -5 hipofiz sapı, -6 Adenohipofiz -7 Nörohipofiz, -11 Üçüncü Ventrikül, -12 cerebellum, -13 Optik lob, -14 Epifiz, -15 Telen-cephalon

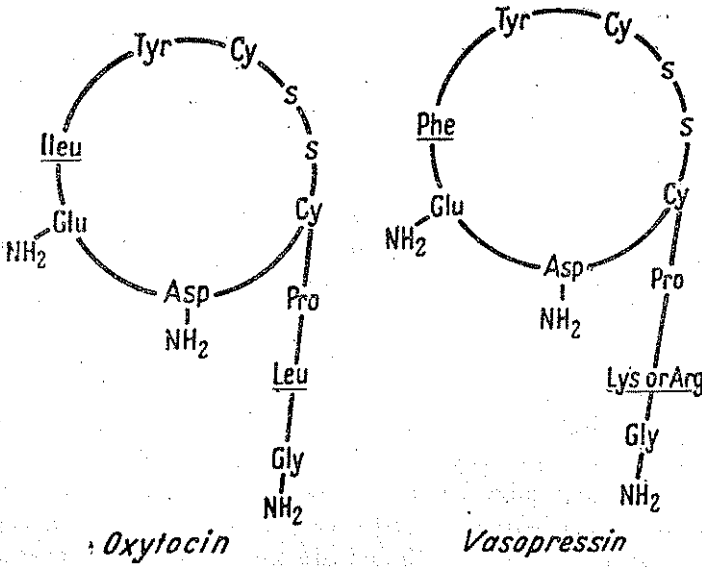
Hipotalamik merkezlerde hazırlanan nörosekresyon maddesi yani vasopressin ve oksitocin hücrelerin aksonları ile nörohipofize iletilir. Sekresyonunun iletilme sürati takriben 2 mm/1 dak. veya daha kısa bir süredir. Elektriki şokla granülleri tamamen boşaltılan hücrelerde yeniden granül teşkili için geçen zaman 1 ilâ 1,5 saattir (JASINSKI, GORBMAN ve HARA 1966). Nörohormonlar peptid yapıda olup 8 aminoasitten müteşekkildir ve oksitocin ile vasopressin ancak iki aminoasit bakımından farklıdır (Şekil 5). Memelilerin hipotalamusunda vasopressin ve oksitocin'e benzer bir maddenin bulunduğunu ilk olarak 1924 de ABEL bulmuştur. Bunu teyit eder mahiyette müteakip araştırmalar bir çokları tarafından yapıldı. Takriben on sene evvel (HELLER ve LEDERIS, 1958) memeli nörohipofizinde iki tip vasopressin (Arginin-vasopressin ve lysine-vasopressin) olduğu kromatografik metodlarla tesbit edildi. Cycklostomlar dahil teleost-



Şekil 2-3. Hipotalamus bölgesinden nörosekresyon merkezleri hizasında enine kesit. Dokular *Zoarcus viviparus* ve *Platycoecilus mokulatus*'a aittir. Aldehyde-fuchsin ve Aldehyde-thionia ile boyanmıştır. Hücrelerin boya affinitesi ve aksonları açıkça görülmektedir.



Şekil 4. Hipotalamusta nörosekresyon hücrelerinin aksonlarının geçtiği bölgede küçük bir sahanın elektron mikroskopunda görünüşü. Siyah granülleri (elementer granüller) ihtiva eden akson, bir nörosekresyon hücresine aittir.



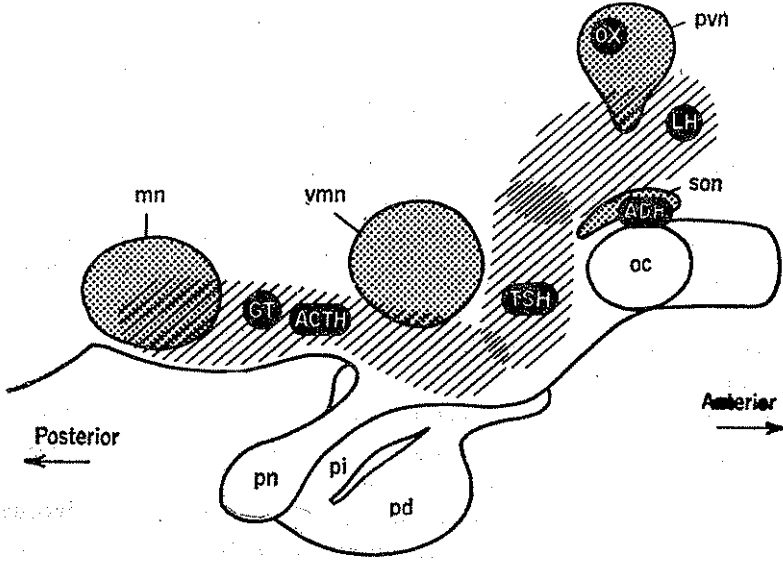
Şekil 5. Oxytocin ve vasopressin'in kimyasal yapısı. (Gly, glycine; Leu: leucine; Pro: proline; Cy-S-S-Cy: Cystine; Tyr: tyrosine; Ileu: isoleucine; Glu: Glutamik acid; Asp: Aspartic acid; Phe: phenylalanine; Lys: lysine; Arg: Arginine; NH<sub>2</sub> termino acid veya amid gurubu. [M. SAFFRAN, A. V. SCHALLY, M. SEGAL, B. ZIMMERMANN'dan 1958 2 inci internasyonal neurosekresyon kongresi]

lara kadar aşağı omurgahlarda yani muhtelif balık türlerinde kromatografik metodlarla 8-Arginin-oxitocin ve 4-serin-İzoleucin bulunmuştur. Bu oxitocin memelilerinkinden farklı olup İchtotyocin diye adlandırılmıştır. Yine birçok urodela ve anuralarda neurohipofiz kromatogramlarında R<sub>F</sub> leri farklı olan 8-Arginin-oxitocin bulundu. Farklı R<sub>F</sub> değerleri olan bu oxitocinler belkide birbirlerinden farklı olup filogenetik bakımdan önemli olabilir (FOLLET ve HELLER 1964).

Hipotalamik merkezlerin farmokolojik etüdlerinde, bu merkezlerden aynı zamanda vasopressin ve oxitocinden başka 5-hidroxitriptamine, P-maddesi ve noradrenalin de tespit edilmiştir. Bu maddeler humor maddeler olup sinir sisteminin diğer bölgelerinden de salınır. O halde nörosekresyon hücrelerinin adrenerjik faaliyetleri de vardır. HELLER ve LEDEKIS (1960) Supraoptik nukleusta oxitocine nazaran daha fazla vasopressin bulunduğunu, paraventricular nukleusta ise oxitocinin daha fazla olduğunu iddia ederler. Yine susuz bırakılan farelerde tecrübenin ilk birinci haftasında supraoptik nukleus hücrelerinin nukleuslarının büyüdüğü granüllerinin kaybolduğu görülür. Bu kriterler genel olarak artan hücre ak-

tivitesine delalet eder. Susuz bırakılan hayvanlarda vücudun su kaybına mani olmak için vasopressin yani diğer ismi ile antidiüretik hormon (ADH) salınır ve böbrek tubullerinde atılan tuzun tekrar kana geçmesi temin edilir. Supraoptik ve paraventricüller nukleustan başka hipotalamusta muayyen merkezler vardır ki bu bölgelerin elektriki usullerle tahribi veya bu bölgeleri hipofiz distal kısmı ile bağlayan kapı damarı sistemi tahrip edildiğinde, faaliyeti hipofize bağlı diğer endokrin bezlerin bilhassa tiroid, gonad, adrenal korteks faaliyetinde bir aksama görülür. Bilindiği gibi hipofiz, STH (Somatotropin), ACTH (Adrenokorticotropin), TSH (Tirotropin), LH (İnterstitiel hücreleri stimule eden hormon), FSH (Folikül stimule eden hormon), LTH (Laktogenik hormon ve intermediasından da intermedin veya diğer ismi ile (MSH) (melanin stimule eden hormon) salar. Eğer hipofizer kapı damarı kesilirse veya bu bölge geçirgen olmayan bir plak ile hipofizden izole edilirse hipofizer STH, ACTH, TSH, FSH, ve LH hormonlarının salınması azalır ve dolayısı ile sırası ile büyüme yavaşlar veya durur, böbrek üstü bezinin korteksi kendi hormonları olan kortikal steroidleri hazırlayamaz, tiroid bezi tiroxin hormonu sentezini yavaşlatır ve bezin guatrogen olan maddelere karşı hassasiyeti azalır, gonadlar gelişemez. O halde hipotalamustan yani nörosekresyon merkezlerinden hipofizden yukarıda saydığımız hormonal aktivitesini tembih edecek bir faktör hipofizden pars distalisine hipofizer portal sistem vasıtasıyla geçmektedir. Bunu mukabil portal sistemin zedelenmesi hipofizer LTH ve MSH hormonlarında bir artma gösterir. Meselâ kurbağalarda renk koyulaşır. LTH'ya mümasil bir hormon balıklarda herhangi bir şekilde osmoregülasyona tesir eder. Normal halde suyun tuz kesafeti değişikliklerine hassas olan balıklar hipofizektomi yapıldığında bu hassasiyetleri azalmaktadır. O halde hipotalamik faktör hipofizer faaliyetlerin bazılarında normal halde inhibe edici bir tesiri vardır. Karanlık veya ışığa adapte olmuş kurbağaların hipotalamuslarından intermedini (MSH) inhibe eden bir faktör elde edildi, (BERCU ve BRINKLEY, 1967). Şimdi akla sırasıyla şu sorular gelebilir: Hipotalamik faktörler acaba bu gün terkibi bilinen oxitocin ve vasopressinden başka şeylermidir? Hipotalamusun muayyen bir yerinde mi yoksa farklı yerlerinde mi hazırlanır. Bu soruların cevapları kısmen verilebilmiştir fakat henüz natamamdır. Öyleki: Vasopressin daha ziyade supraoptik bölgede (S.O.N) oxitocin ise paraventricüller bölgede (P.V.N) daha mebzul bulunur, ve (SON) stimülasyonu yüksek doz vasopressin; P.V.N. stimülasyonu vasati miktar vasopressin salmasına sebep olur. (BISSET, HILTON, POISNER 1967). Yine HARRIS'in elektriki iğneler ile tavşan hipotalamusunun muhtelif yerlerinde meydana getirdiği zedelemelerle hipofizde kısmi fonksiyon bozuklukları ve ona bağlı

target organların fonksiyon bozuklukları tesbit edilmiştir. Meselâ supraoptik ve paraventriküler nukleus arası sahanın zedelenmesi ile hipofizer gonadotropinlerden (LH) hormonu azalır. Hipotalamik ventro medial nukleusun hemen ön tarafında meydana getirilen lezyon hipofizer (TSH) salınmasını yavaşlatır, dolayısıyla tiroid kifayetsizliği müşadede edilir. Mamillar nukleus-ventromedial nukleus arası zedeleme hipofizer gonadotropinlerden (FSH) ve (ACTH) kifayetsizliği ve dolayısı ile kanda gonadal ve kortikal steroidlerin azalması ve gonadlarda ve böbrek üstü korteksinde bir atrofi tevhit eder, (Ş 6). O halde hipofizer pars distalisteki



Şekil 6. Memelilerde diencephalon bölgesinden sagittal kesit. Taranmış bölgeler elektriki stimulasyon ile meydana getirilen lezyon sahaları, noktalanmış bölgeler muayyen merkezleri: (pvn, paraventriküler nukleus; son, supraoptik nukleus; vmn, ventromedial nukleus; mn, mamillar nukleus; gösteriyor. LH, ADH, TSH, ACTH, GT rumuzları ile gösterilen sahalar rumuzların tekabül ettikleri hipofizer hormonların salınmasını kontrol eden merkezlerdir. pn: neurohipofiz pi: pars intermedia; pd: pars distalis (adenohipofiz) (GORBMAN ve BERN'den General and Comparative Endocrinology. 1962)

muhtelif hormonları salan hücrelerin faaliyeti hiç olmazsa en az iki faktöre bağlıdır, biri hipotalamik sinirsel faktör [ki bunun maddesel olarak ne olduğuna ait araştırmalar çok yenidir meselâ: Gonadotropin ve Adrenokorticotropin salınmasını stimule eden faktörler son zamanlarda izole edilmiş olup sülfürlü aminoasitlerden yoksundurlar, fakat ihtiva ettikleri amino asitler birbirinden farklıdır. DHARIWAL ve RODRIGUES 1966]

diğeri ise çalışması hipofize bağlı iç salgı bezlerinin kendi hormonlarının meselâ tiroxinin, gonadal ve kortikal steroidlerin kandaki eşik değerleridir. Son 15 senelik araştırmalar gerek hipofizer hormonların gerekse onun kontrolü altında çalışan tiroid, gonad, adrenal korteks hormonlarının hipotalamik merkezlere mukabil etken olduğunu *histofizyolojik* ve *elektrofizyolojik* metodlarla göstermiştir. Meselâ gonadal steroidler hipotalamik Gonadotropin salınmasını stimule eden hipotalamik faktörü inhibe eder. (MARTINI ve FRANSCHINI 1966).

Son zamanlarda ekolojik ve psikolojik tesirlerin reseptör ve onlara bağlı sinirlerle hipotalamik merkezlere iletiildiği ve bu merkezlerin salgılarına ve dolayısıyla endokrin mekanizmaya genel olarak tesir ettiğini gerek histolojik gerek fizyolojik deneylerle ortaya koydular.

Günlük ışık miktarının bilhassa göç eden kuş ve balıklarda etkisi büyüktür. Göçler kuş ve balıklarda umumiyetle üreme ritmi ile de yakından ilgilidir. WOLFSON, KOBAYASHI-FARNER'in kuşlar üzerinde yaptığı günlük ışık perodu deneyleri ışığın göz ve belki diğer yollardan hipotalamusa etken olduğunu ve oradan da hipofiz yolu ile gonadlara tesir ederek kuluçka ve göçlerin iç faktörlerle idare edildiğini histofizyolojik olarak ispatladılar. Işığın renk ve intensitesi de aynı zamanda önemlidir.

Balıklarda ışığın eşik değerde varlığı veya yokluğu hipotalamik nörosekresyon merkezlerinin aktivitesi üzerine etkendir. Fakat genel olarak anadron ve katadron balıklarda yumurtlama mevsiminde tatlı veya tuzlu suya geçişini hangi dış faktörler regule eder henüz bilmiyoruz ancak bu göç esnasında tiroid ve interrenal bezlerin aşırı faaliyeti ve tabii gonadlarında maturasyonu histolojik olarak gösterilmiştir. Fonksiyon mekanizması geriye doğru takip edilirse tiroid gonad ve interrenal dokunun faaliyeti ile ilgili olarak hipofizin de bir hiperaktivite gösterdiği (gonad, tiroid ve böbrek üstü bezi ile ilgili fonksiyonlarında) müşahade edilir. Hipotalamik merkezlerle hipofiz arasında sıkı bir fonksiyon bağlantısının balıklarda da mevcudiyeti histofizyolojik olarak tesbit edilmiştir. O halde aşağı omurgalılarda dahi nöroendokrin bir mekanizma diğer endokrin bezlerin faaliyetini kontrol etmektedir.

Hüseyin GÜNER : Bazı balıklar tuzlu suda yaşadığı halde bir çok nedenlerden dolayı tatlı suya geçmektedir. Bu geçiş esnasında Nörosekresyon hücrelerinin ne gibi etkisi olmaktadırki tuzlu sudaki tuzlu kesafette yaşadığı halde tatlı suda da yaşama imkânı bulabilmektedir ?



**Cevap:** Bazı balıklar bilhassa üreme mevsimlerinde tatlı sudan tuzlu veya acı sulara, bazıları da tuzlu sudan tatlı su ihtiva eden nehirlere geçerler. Tatlı suya geçenler vücut sıvılarını muhitlerininle izotonik yapmak zorundadırlar, bunun için de bir miktar tuzu solugaçlarındaki tuz hücreleri vasıtasıyla atarlar. Muhtemelen böbreklerde bu hususta fonksiyoneldir. Diğer taraftan bu intibakı muhtemelen temin eden endokrin faktör bir taraftan hipotalamik ADH, diğer taraftan da memelilerde tamamen ayrı bir fonksiyonu olan hipofizer menşeli LH dur. Zira tuz konsantrasyonu farklarına mütehammil olmayan bazı tatlı su balıklarının hipofizleri çıkarıldığı takdirde tuzlu suya muayyen bir süre içi mütehammil olmaktadır.

**Dr. Şükriye ZALOĞLU:** Nörosekresyon hücreleri ile 3. ventrikül arasındaki münasebet hususunda bilinenler ne derecedir.

**Cevap:** Nörosekresyon hücrelerinin muhtemelen dendritlerinin 3 ventriküle doğru uzadığı gerek ışık gerek elektron mikroskobu ile tesbit edilmiştir. Serebrospinal sıvıya nörosekresyonun boşaltılması her ne kadar serbestelemler granüller 3.ventrikülde görülmemiş ise de ihtimal dahilindedir.