

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**Yayınlarından
Sayı : 3**

PROTEOHORMONLAR

Prof. Dr. Muzaffer ATASAĞUNGİL

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biokimya Profesörü

GİM : Güzel İstanbul Matbaası Ankara - 1963

574.132.7

ATA

1363

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

Yayınlarından
Sayı : 3

T. C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

Eczacılık Fakültesi Kütüphanesi

Tarih : 4.12.1964

Demirbaş No : I 626

Tasnif No : 574.132.7

A72ATA

PROTEOHORMONLAR

Prof. Dr. Muzaffer ATASAGUNGİL

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biokimya Profesörü

GİM : Güzel İstanbul Matbaası Ankara - 1963

BİLGİSAYARA
İŞLENDİ

Prof. Dr. MUZAFFER ATASAĞUNGİL'İN DİĞER
NEŞRİYATI

- 1 — The Metabolism of the Steroid Hormones. 1959.
- 2 — Kan Serumunda Cadmium Sulfate Testi. 1959.
- 3 — Steroid Hormonlar. 1960.
- 4 — Karaciğer Hastalıklarında Takata - Ara, Weltmann, Thymol, Gross ve Cadmium Testlerinin Mukayeseli Tetkiki 1960.
- 5 — Hypoglycemik Tesirli Bir Nebat Tentürü Üzerinde Hayvan Deneyleri I .1960.
- 6 — Kantitatif Cholesterol Tayinlerinde Neticelerin Farklı Oluşu Sebepleri. 1960.
- 7 — Van Slyke Acid - Base Muvazene Diagramları. 1960.
- 8 — Hypoglycemik Tesirli Bir Nebat Tentürü Üzerinde Hayvan Deneyleri II. 1960
- 9 — Klinik Lâboratuvar ve Araştırma Metodları. 1962.

Ö N S Ö Z

Proteohormonlar kitabını Tıp ve Eczacılık mesleği müntesiplerinin istifadelerine sunabildiğim için bahtiyarım.

Çok geniş konuları muhtevi olan ve baş döndürücü bir süratle ilerleyen Biokimya'nın çeşitli konuları arasında Hormonlar ve bu arada Proteohormonlar üzerinde büyük bir hızla ilerleyen çalışma ve araştırmalar yapılmaktadır. Kaydedilen bütün ilerleme ve tahavvülatı bir kitapta toplamanın güçlük ve imkânsızlığı aşikârdır. Kaldıki bu kitabın hazırlanmasında esas gayelerden birisi de mezun olmuş ve ihtisasını vermiş Tıp ve Eczacılık müntesiplerinden başka halen öğrenim safhasındaki öğrencilerin istifadelerinin sağlanmasıdır. Bu sebeple bu kitapta bilhassa Proteohormonların kimyasal ve biokimyasal hususiyetleri ön plâna alınmıştır.

Kitap hazırlanırken karşılaşılan en büyük güçlük terminoloji meselesi olmuştur. Bu hususta standard bir kaide olmaması nazarı itibare alınarak lisanımıza mal olmuş ve oldukça sık kullanılmakta olan terimlerin türkçe olarak, hormon isimleri ile kimyasal madde isimlerinin ise İngilizce asıllarına ve umumiyetle Merck İndex'ine sadık kalınarak yazılması uygun görülmüştür.

Kitapta bütün dikkatlere rağmen gözden kaçmış olabilecek yanlışlar olmuş ise bağışlanmasını dilerim.

Klişe orjinallerinin çizilmesinde yardımını esirgemeyen kıymetli arkadaşım Cemil Algur ile kitabımın daktilo edilmesinde kısmen yardımını gördüğüm Gülşen Coşkun'a ve kitabın baskısını büyük bir titizlik ile yapan Güzel İstanbul Matbaası ailesine başta sayın Suad ERTEN olmak üzere ayrı ayrı teşekkürler etmeği bir borç bilirim.

Prof. Dr. Muzaffer ATASAGÜNGİL

İÇİNDEKİLER

	Şahife No.
Proteohormonlar	3
Thyroid Bezi Hormonları	5
Kimyası	6
Biosentez ve Sekresyon	8
Thyroid Hormonlarının Metabolizması	13
Metabolik Tesirler	15
Thyroxine Analogları	19
Thyroid Hormon Sentezine Mani olan Maddeler	21
Hypothyroidism	26
Hyperthyroidism	34
Parathyroid Bezi Hormonu (Parathormone)	41
Kimyası	42
Parathyroid Hormon Sekresyonunun Regülasyonu	42
Metabolik Tesirleri	43
Hypoparathyroidism	45
Hyperparathyroidism	48
Biyolojik Standardizasyon	49
Adrenal Medulla Hormonları	50
Kimyası	51
Biosentez	53
Metabolizması	54
Tesirleri	57
Adrenal Medulla Hiperfonksiyonu	60
Pankreas Hormonları	61
İnsulin	61
Kimyası	64
İnsulin Çeşitleri	66
Üniteleri	68

	Sahife No.
İnsulin Sekresyonunun Regülasyonu	68
İnsulin Metabolizması	68
İnsulin'in Tesirleri	69
Hypoglycemie Halleri	73
Glucagon	74
Hipofiz Hormonları	77
Hipofiz Anterior Lob Hormonları	82
Thyrotrophic Hormone	84
Kimyası	84
Sekresyon ve Metabolizması	84
Tesirleri	85
Adrenocorticotrophic Hormone (A C T H)	87
Kimyası	87
Sekresyon ve Metabolizması	88
Tesirleri	89
Gonadotrophic Hormone'lar	91
Sekresyonun Regülasyonu	94
Follicle Stimulating Hormone (F S H)	95
Kimyası	95
Tesirleri	95
Luteinizing Hormone - Interstitial Cell Stimulating Hormone (L H - I C S H)	97
Kimyası	97
Tesirleri	98
Lactogenic Hormone	99
Kimyası	99
Tesirleri	100
Chorionic Gonadotrophin	101
Kimyası	101
Tesirleri	101

	Sahife No.
Somatotrophin (Growth Hormone)	103
Kimyası	103
Tesirleri	104
Somatotrophin Hiperfonksiyonu	107
Somatotrophin Hipofonksiyonu	112
Neurohypophysis Hormonları	115
Vasopressin	116
Vasopressin Sekresyonu ve Sekresyonun Regülasyonu ...	117
Tesirleri	118
Oxytocin	120
Sekresyon	121
Tesirleri	121
Pars Intermedia Hormonları	122
Relaxin	123
Erythropoietin	123
Gastrointestinal Hormonlar	124
Gastrin	124
Secretin	125
Pancreozymın	128
Cholecystokinin	129
Enterogastrone	130
Enterocrinin	131
Duocrinin	131
Parotin	131
Bibliografi	132

PROTEOHORMONLAR

Hormonlar umumî manâda iç ifraz bezleri veya bazı doku hücreleri tarafından ifraz edilerek doğrudan doğruya kan dolaşımına geçen ve buradan muayyen organ ve dokulara giderek vücut fonksiyonlarını ayarlayan kimyasal ve endojen maddelerdir. Hormon terimi ilk defa olarak **Bayliss** ve **Starling** tarafından 1902 de duodenal mukozada ifraz edilen ve pankreas ile safra sekresyonu üzerine stimulan bir tesir gösteren **secretin** için kullanılmıştır. Her ne kadar hormon terimi eksitasyon manâsına gelmekte ise de bütün hormonlar eksitator bir tesir göstermezler. Yani inhibitör tesir gösteren hormonlar da mevcuttur.

Hormonlar az miktarları ile tesir etmeleri ve tesir kudretlerinin çokluğu ile vitaminlere benzerlerse de bilindiği gibi vitaminler eksojen kaynaklı, hormonlar ise endojen kaynaklıdır. Aralarındaki diğer farklar ile ride tafsil edilecektir.

Hormonlar organizmadaki fizyolojik proseslerden başka kendi aralarında da gayet kompleks münasebetler arzederler. Birisindeki ifraz değişikliği diğer hormon veya hormonların ifrazları üzerine müessir olur. Hormonların ifraz ahenklerini sağlayan belli başlı hormonlar **hipofiz ön lob'u**ndan ifraz edilen hormonlardır.

Hormonlar yapı itibarı ile üç gruba ayrılabilirler.

1 — Protein veya polypeptide yapısında olanlar :

Hipofiz ön lob hormonları; (**T S H**, **A C T H**, **growth H.**, gonadotrofik hormonlar - **gonadotrophic Hormone**'lar, egzoftalmi husule getiren faktör - **E P F**, **erythropoietin** - **E S F**).

Hipofiz orta lob hormonu (**M S H**).

Hipofiz orta lob hormonu (**M S H**).

Hipofiz arka lob hormonları (**vasopressin**, **oxytocin**).

Pankreas hormonları (**insulin**, **glucagon**).

Parathyroid hormonu (**parathormone**).

Reprodüktif sistem dokularından salınan hormon (**relaxin**).

Plasenta'dan salınan **chorionic gonadotrophin**.

2 — Amino acid derivatifleri :

Thyroid hormonları (iodothyronine'ler).

Adrenal bez medulla hormonları (epinephrine, norepinephrine).

3 — Steroid yapıdaki hormonlar :

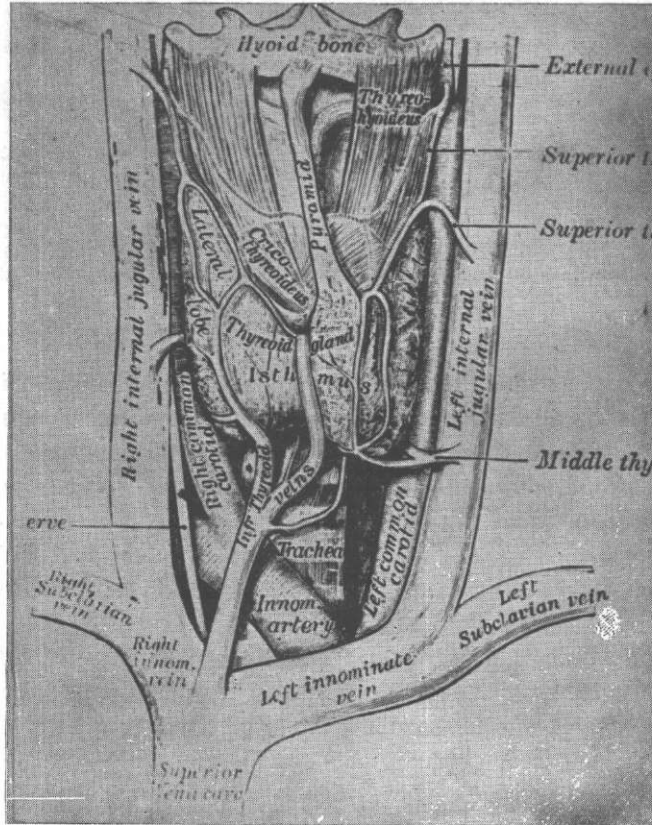
Estrogen'ler, progesterone, androgen'ler ve adrenal cortex hormonları.

Bu üç grup hormonlardan 3. cü grup olan **steroid hormonlar** tarafımdan ayrı bir kitap halinde neşredilmiştir.

1. ve 2. ci gruptaki hormonlar **proteohormonlar** namı altında mütalâa edilirler. **Proteohormonların** bir kısmının strüktürleri aydınlatılmış ise de bir kısmının halen belli değildir. **Proteohormonlar** protein karakteri gösterir ve suda erirler. Muhtelif sayı ve büyüklükte amino acid'lerden yapılmışlardır. İleride de görüleceği gibi bazıları (**F S H** , **I C S H**) karbonhidrat ihtiva ederler. Bu bakımdan bunlar birer **glycoprotein**'dirler. **Proteohormonların** moleküler ağırlıkları 1000 - 1.000.000 arasındadır.

THYROID BEZİ HORMONLARI

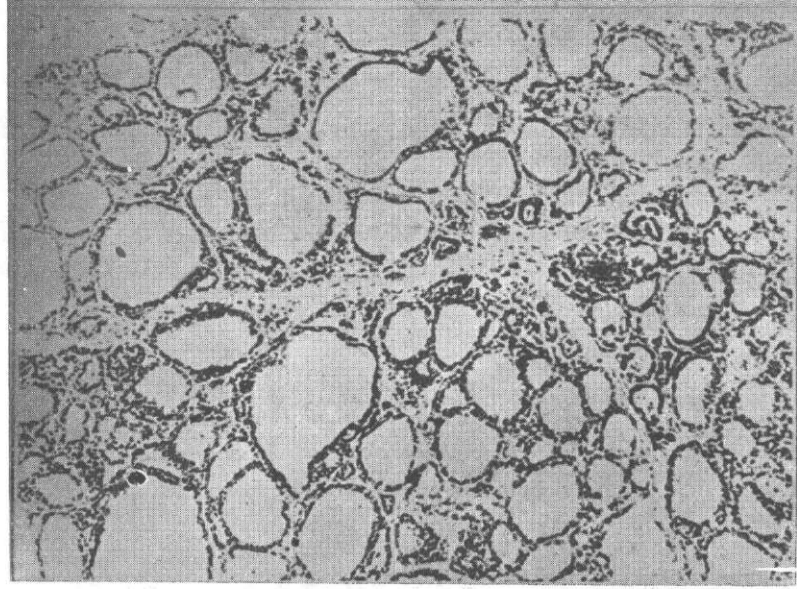
Glandula Thyroidea ilk defa 1959 da **Wharton** tarafından tarif edilmiş ve **kalkan bezi** mânasına gelen **thyroid** ismi verilmiştir. Boynun ön ve alt tarafında bulunan **thyroid** bezi **trachea**'nın iki yanında iki lob ve bu lobları birleştiren **isthmus**'dan ibarettir. Takriben 20 - 35 gr. ağırlığındadır. Kadınlarda biraz daha büyüktür. Dışardan bakmakla farkedilmez.



Thyroid Bezi (Soffer)

Thyroid dokusu histolojik olarak etrafı tek sıra halinde kübik epitel hücreler ile çevrilmiş aşağı yukarı aynı büyüklükte sirküler boşlukların bir araya gelmesinden teşekkül etmiştir. Bu boşluklara **follicle**, **vesicle**,

acini veya **alveolus** denir. Vezikül denilen bu boşluklar jelâtinöz vasıfta kolloid (**colloid**) denilen bir madde ihtiva ederler.



Thyroid bezi kesiti (Soffer)

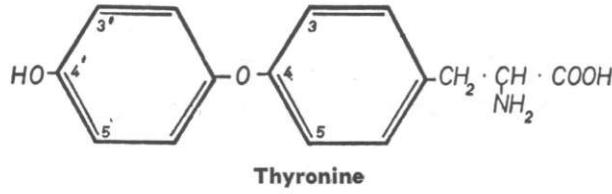
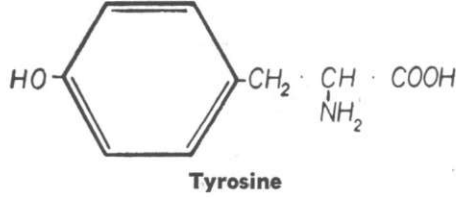
Williams'a göre bu kübik hücreler polarizedirler. Mitokondriaları da-
ima lumen tarafındadır. Sekresyon lumene vuku bulduktan sonra basit bir
diffüzyonla kana geçmektedir. **De Robertis** foliküllerde proteolitik bir en-
zim bulmuş ve bu enzimin kolloid içindeki proteinleri parçalayarak hormo-
nun kana geçtiğini iddia etmiştir.

KİMYASI

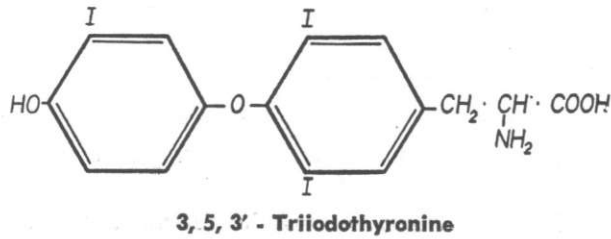
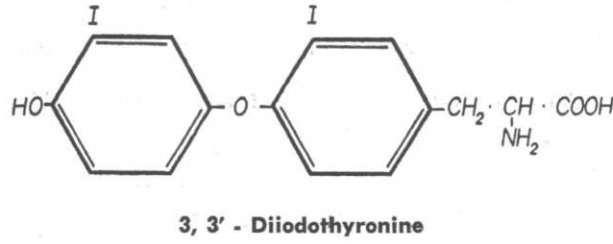
Thyroid bezinde takriben % 0,5 kadar **iode** vardır. Bu miktar bütün
vücut **iode**'unun takriben 1/4 üdür. **Thyroid** bezinde elementel **iode**'un mev-
cudiyeti 1895 de **Baumann** tarafından gösterilmiştir. **Thyroid**'deki **iode**
thyroid bezi foliküllerini dolduran kolloid içersindeki bir protein ile orga-
nik kombinasyon halindedir. **iode** ihtiva eden bu proteine **thyroglobulin**
denir. **Thyroglobulin**, **thyroid** hormonunun bir depolanma şeklidir. Bu
protein bir **glycoprotein**'dir. **Galactose**, **mannose**, **glucosamine**, **fucose** gi-
bi şekerler ihtiva eder.

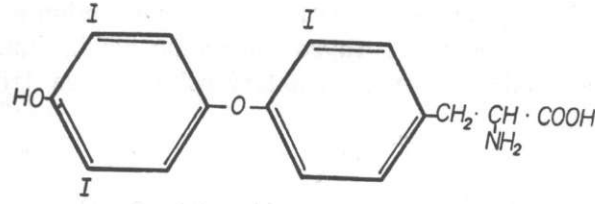
iode muhtevası % 0,5 - 1,0 arasında değişir. Moleküler ağırlığı tak-
riben 680.000 ve izoelektrik noktası pH 5,0 e yakındır. **Thyroglobulin**'in

hidrolizi proteinlerin yapısında ekseriyetle bulunan amino acid'lerden başka bilhassa **L - tyrosine**, ve **L - thyronine** amino acid'lerinin **iode**'lu derivatiflerini verir. Bunlar **mono** ve **diiodotyrosine**, **di** ve **triiodothyronine**

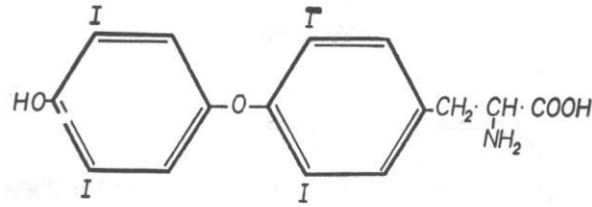


(iki şekilde de) ile **tetraiodothyronine (thyroxine)** dir. **Mono** ve **diiodotyrosine**'lerin biyolojik aktiviteleri yoktur. Biyolojik aktivite gösterenler yalnız **iodothyronine**'lerdir. **Thyroid** bezinde dört adet **iode**'lu **thyronine** idantifiye edilmiştir. Bunların hepsi teker teker biyolojik aktiftir ve bu dört adet **iodothyronine**'lerin karışımı fizyolojik hormon olarak mütalâa edilirler.





3, 3' 5' - Triiodothyronine



3, 5, 3', 5' - Tetraiodothyronine (Thyroxine)

Bu bileşiklerin biyolojik aktif şekilleri tabii şekil olan **L - izomerleri**dir. **D - şekilleri** biyolojik olarak inaktiftir. Sentetik **thyroxine** optik rotasyon göstermez.

Bez tarafından imâl edilen bu **thyronine**'lerin miktarı mütehavvildir. Bu miktar **thyroglobulin**'in iodinasyon hızı üzerine tesir eden faktörlere bağlıdır. Bu dört **iod**e'lu **thyronine**'lerden en çok bulunanı **thyroxine**'dir. **Triiodothyronine**'ler **diiodothyronine** miktarından daha azdır.

BIOSENTEZ VE SEKRESYON

Thyroid hormonunun teşekkül ve sekresyonu altı faza bölünebilir.

- 1 — **İnorganik iodide**'in sirkülasyondan **thyroid**'e girişi.
- 2 — **İnorganik iodide**'in **thyroid**'de toplanması.
- 3 — Foliküler hücrelerde **thyroglobulin**'in sentezi.
- 4 — **Thyroglobulin**'in kolloidde depolanması.
- 5 — **Thyroglobulin**'in proteolizi.
- 6 — **Iodotyronine**'lerin sirkülasyona geçmesi.

Iode'un thyroid'de toplanması :

Thyroid gerek enjekte edilen ve gerekse hazım yolu ile alınan ve kana geçen **iodide**'i süratle tutmak kabiliyetindedir. Bezdeki bu ion'un konsantrasyonu ekstrasellüler sıvıdakinden daha çoktur. Kandaki **iodide** **thyroid**'in asiner hücreleri tarafından aktif olarak alınır. Asiner hücrele-

rin **iodide**'i tutma kabiliyeti kandan birkaç yüz defa daha fazladır. Bilindiği gibi **inorganik iodide** kan plâzmasında düşük konsantrasyonlardadır. Dışarıdan **iodide** verilme dışında kandaki **iodide** miktarı % $< 2 \mu$ gr. kadardır.

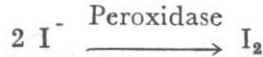
Dışardan verilen **iodide**'in **thyroid** tarafından süratle tutulduğu izotopik deneyler ile gösterilmiştir. Na I^{131} in intravenöz verilmesini müteakip kısa bir zamanda **thyroid**'de tayin edilebilecek miktarlarda I^{131} görülür. Bir kaç saat içinde de verilen dozun % 60-70 i bezde bulunur. Verilen **iodide**'in **thyroid** tarafından alınma hızı bezin fonksiyon kapasitesinin tesiri altındadır. Verilen I^{131} in **thyroid** bezinde tutulması için geçen zaman hiper ve hipotiroidizm (**hyper** ve **hypothyroidism**) teşhisinde kullanılabilir.

Fizyolojik şartlarda **thyroid** bezinde **total iode**'un takriben % 1 i **inorganik iodide** halindedir. **Thyroid**'e giren **iodide** süratle **organik** olarak **bağlı iode**'a çevrilir. Farelere I^{131} verilmesinden 15 dakika sonra bu radioaktif **iode**'ın % 90 ından fazlasının **organik** şekilde bezde bağlandığı görülür. Gerek **iodide**'in alınması ve gerekse asiner hücrelerin bu elementi **organik** bileşiklere çevirmesi (hormon sentezi) ayrı ayrı müstakil mekanizmalarla olmaktadır. **Thyroid** hormon sentezini inhibe eden **iodide** veya muayyen **antithyroid** ajanların yüksek dozda verilmesinden sonra bezde **inorganik iodide** yüksek konsantrasyonda toplandığı halde hormon sentezi durur. **Thyroid** bezinde **iode**'un toplanması **thyrotrophic hormone** (**T S H**) verilmesi ile artar ve **thiocyanate**, **perchlorate** verilmesi ile azalır. Bezde **iode**'lu bileşikler **inorganik iodide**, **mono** ve **diiodotyrosine** ile yukarıda formülü verilmiş olan **iodothyroine**'ler ve kısmen de henüz idantifiye edilememiş olan **iode**'lu bileşiklerdir. Bezdeki **iode**'un hemen hemen hepsi (takriben % 97) proteine sıkıca bağlanmıştır.

Thyroid hormonunun sentezi :

Bu hususta bütün teferruat halen tamamiyle gösterilememiştir. Belli olan hususlar aşağıya alınmıştır.

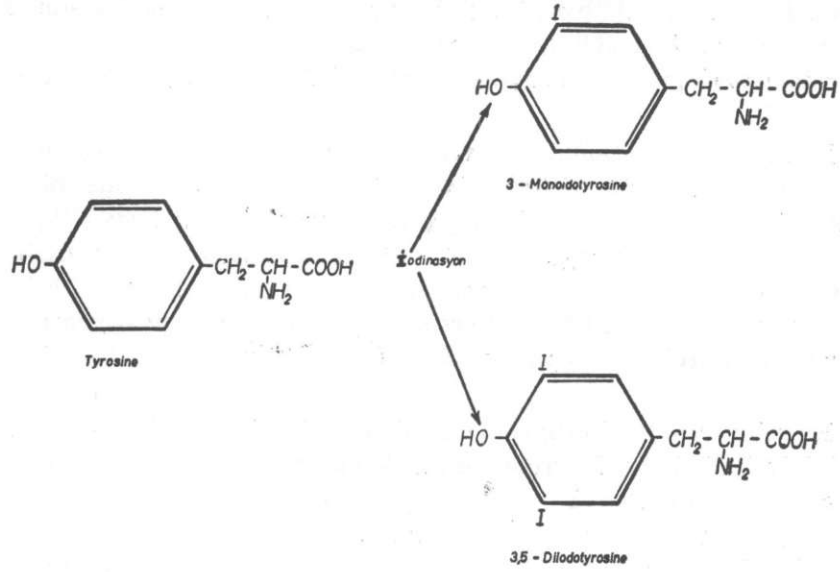
Iodide'in oksidasyonu : **Iodide**'in elementel **iode** I_2 veya IO^- ya oksidasyonu **thyroid**'in foliküler hücrelerinde vuku bulmaktadır.



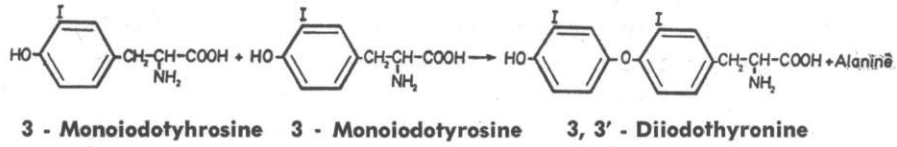
Bu reaksiyon **peroxidase** sistemi ile katalize edilir.

Tyrosine'in iodinasyonu ve birbiri ile birleşmesi :

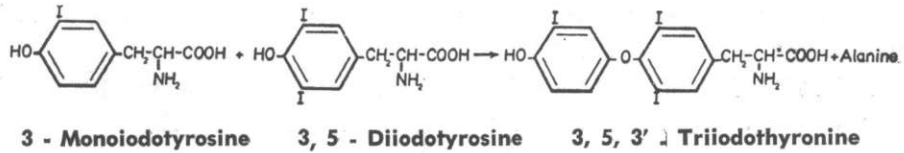
Bir görüşe göre evvelâ **tyrosine** iodinasyona uğrayarak muhtemelen evvelâ **monoiodotyrosine** ve bilahara da **diiodotyrosine** teşekkül eder. Reaksiyonu katalize eden enzim **iodinase** dir.



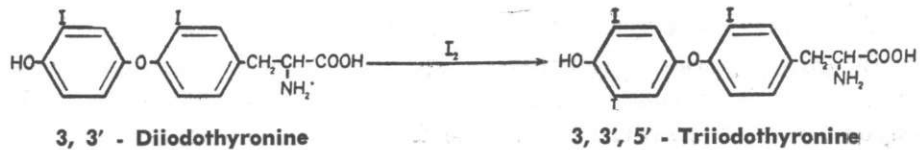
Diiodothyronine teşekkülü : İki molekül moniodotyrosine'in bir-biri ile birleşmesi ile olur. Bu tarzdaki bütün birleşmeler oksidatif birleşmelerdir. Burada bir alanine yan zinciri ayrılmaktadır.



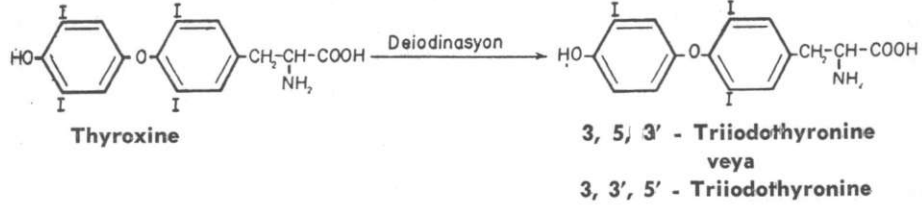
Triiodothyronine'lerin teşekkülü : Bir molekül moniodotyrosine'ın bir molekül diiodotyrosine ile birleşmesi sureti ile olduğu gibi



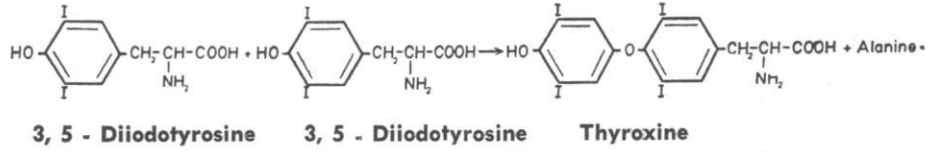
iki molekül moniodotyrosine'in birleşmesi sureti ile meydana gelen diiodothyronine'in iodinasyonu ile de olur.



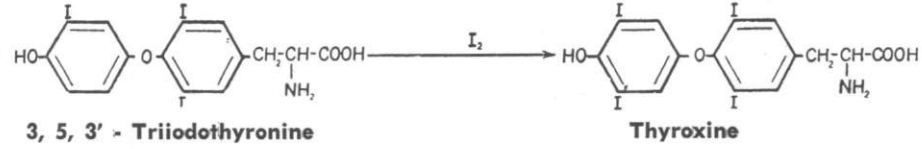
Veyahut da **thyroxine** parsiyel deiodinasyona uğrayarak teşekkül eder.



Tetraiodothyronine (thyroxine) teşekkülü : İki yolla olmaktadır. Birinci yol iki molekül **3, 5 - diiodotyrosine**'in birbiri ile birleşmesi sureti ile olur.



İkinci yol da **3, 5, 3' - triiodothyronine**'in iodinasyonu ile dir.



Bu iodinasyon ve birbiri ile birleşme reaksiyonları **T S H** ile süratlendirilir ve muayyen **antithyroide ajanlarla (thiocarbamide, aminobenzene)** da inhibe edilir. **Iodothyronine**'ler **thyroglobulin** olarak bilinen proteine bağlı bir haldedirler. **Thyroglobulin** foliküler boşlukta bulunan kolloide geçer ve burada depolanır. **Thyronine**'in **thyroglobulin**'de mevcudiyeti gösterilememiştir.

Fizyolojik şartlar altında **thyroid**'in **iode** muhtevastaki günlük değişiklikler pek azdır. **iode** alınması ve **iode** ihtiva eden hormonun salınması devamlı ve aşağı yukarı sabit bir nisbet dahilinde olmaktadır.

Thyroglobulin'in proteolizi :

Thyroglobulin yukarıda da izah edildiği gibi foliküler boşluğu dolduran kolloidin esas maddesidir. **Thyroglobulin**'in başlı başına hormonal bir hususiyeti yoktur. Hormonal tesir ancak **thyroglobulin**'in proteolizi sonucu **iodothyronine**'lerin serbest hale gelmesi ile görülür. Kapiller duvar bozulmadan kapillerleri geçemiyen **thyroglobulin** intrasellüler proteolitik enzim veya enzimlerin tesiri ile hidrolize uğrayarak **iodothyronine**'ler ve bil-

hassa **thyroxine** serbest hale geçer. Yani hormonlar ifraz edilirler. Bu serbest hale geçen **iodothyronine**'ler ufak moleküler ağırlıkta ve diffüzzibl olduklarından kolloidden asiner hücrelere ve buradan da lenf veya kan de-veranına geçerler. Bu olay hipofiz ön lob hormonlarından **T S H** ile stimüle edilir. **T S H** nin anterior lobtan ifrazı da kandaki **thyroid** hormonlarının seviyesi ile regüle edilmektedir. Kanda **thyroid** hormonları seviyesinin azalması **T S H** nin ifrazını stimüle eder. Çoğalması da **T S H** sekresyonunu azaltır. Buradaki esas faktör bu değişikliklerin hipofiz üzerine olan tesiridir. Bundan başka bu olay üzerine ayrıca **hypothalamus**'un da rolü olması muhtemeldir.

Iodotyrosine'ler **thyroid** folikülünde süratle dehalogenasyona uğrar. Mevcut **diiodotyrosine**'in deiodinasyonunu katalize eden enzim **deiodase**'dir. Bu enzimin **iodothyronine**'ler üzerine tesiri yoktur. Bu ameliye esnasında **thyroid** kendisinde kalmış olan **iode**'u tekrar **thyroglobulin** ile bağlar. Pratik olarak **thyroid**'e girmiş olan bütün **iode** glandı **hormonal iode** olarak terkeder.

Fizyolojik şartlar altında günlük ifraz edilen **thyroxine** miktarı takriben 150 μ g kadardır.

Sirkülasyondaki Thyroid Hormonları :

Bezdeki **thyroglobulin**'in proteolitik enzimler tesiri ile hidrolizi neticesi **iodothyronine**'lerin serbest hale geçtiklerini ve bunların da asiner hücrelerin duvarlarından hücrelere ve buradan da sirkülasyona dahil olduklarını söylemiştik. Formülleri yukarıda verilmiş ve biyolojik aktif olan dört adet **iodothyronine**'ler plâzmada tesbit edilmişlerdir. Eritrositler **organik** olarak bağlı **iode** ihtiva etmezler. Buna mukabil eritrositlere **inorganik iodide** girebilir. Plâzmanın normalde ihtiva ettiği **iode inorganik iodide** şeklinde $\% < 2 \mu$ gr. kadardır. Bu **iodide**'in **thyroid** bezinin hormonal aktivitesi ile bir alâkası yoktur. Hormonal aktivite gösteren **iode thyronine**'lerle **organik** olarak bağlanmış olan **iode**'dur.

Normalde kandaki **thyroxine** miktarı $\% 6 - 12 \mu$ gr. dir. Müteakip en yüksek konsantrasyonda bulunan hormon **diiodothyronine**'dir. **Diiodothyronine** sirkülasyondaki **thyroid** hormonlarının $\frac{1}{4}$ ü kadardır. **Triiodothyronine**'ler normal olarak kanda eser miktarda bulunurlar.

3, 5, 3' - triiodothyronine ; **3, 5, 3' 5' -** homologlarından 5 - 10 defa daha fazla aktiftir. **3, 5, 3' -** derivatiflerinin daha yüksek aktivite de oluşuna sebep **3' -** pozisyonundaki **iode**'un fazla lâbilité göstermesi ve fazla deiodinasyon kabiliyetidir.

Thyroid hormonları plâzma proteinleri ile gevşek olarak bağlanmıştır. Dolayısı ile de nondializabl olup **butanol** ile kolaylıkla ekstrakte edilebilir. Elektroforetik çalışmalarla hormonların bağlı olduğu protein fraksiyonları gösterilmiştir. Hormonlar eğer normal miktarlarda iseler o zaman α_1 ve α_2 - **globulin**'ler arasında elektroforetik hareket gösteren spesifik bir α - **globulin**'e gevşek olarak bağlanırlar. Bu spesifik α - **globulin** bir **glycoprotein**'dir. Bu **glycoprotein**'e **thyroxine** - bağlayan plâzma proteini de denir. 100 ml. normal seruma takriben 25 μ gr. **thyroxine** bağlanır. Hormonlar eğer normalin 2 - 3 mislinden fazla miktarlarda iseler o zaman bu fazla miktar albumine bağlanır. Bu ikinci **thyroxine** - bağlayan protein'e **pre-albumin** adı verilmiştir. Elektroforetik çalışmalar bu proteinin pH 8,6 da anoda doğru serum albuminden takriben % 20 kadar daha hızlı olarak muhaceret ettiğini göstermiştir. **Pre-albumin** her 100 ml. serum için âzami olarak takriben 100 μ gr. **thyroxine** bağlayabilir.

Bu şekilde plâzma proteinlerine bağlanmış olan **iode'a** proteine bağlı **iode** (**Protein - bound iodine, P B I**) denir. Plâzma proteinlerine bağlı **iode'u** bu proteinleri presipite eden reaktiflerle proteinlerden ayırt edebiliriz. Bu sirkülasyondaki kullanışa hazır olan **thyroid hormon** seviyesinin hakiki bir indeksidir. **P B I** normalde % 4 - 8 μ gr. arasındadır.

THYROID HORMONLARININ METABOLİZMASI

Thyroid hormonlarının metabolizması üzerine en çok müessir olan organ karaciğerdir. Karaciğer hormonun kandaki konsantrasyonunun regülasyonunda ve biyolojik aktivitesi üzerinde mühim rol oynar. Ekstra-hepatik dokuların da **thyroid hormon** metabolizması üzerinde karaciğer kadar olmamakla beraber rol oynadığı gösterilmiştir. İntravenöz olarak zerk edilen **thyroxine** süratle kan plâzmasını terkeder. Zerkten 3 dakika sonra kanda zerk edilen miktarın ancak % 50 si kalır.

Karaciğerin thyroid hormonları metabolizması üzerine tesiri :

1 — **Deiodinasyon** : Karaciğerin **iodothyronine**'leri (**thyroxine**; 3, 5, 3' - **Triiodothyronine**) deiodine eden sistemleri ihtiva ettiği gösterilmiştir. Deiodinasyon sonucu açığa çıkan **iode safra** ve **idrarla iodide** halinde itrah edilir. Deiodinasyon neticesi biyolojik aktivite kaybolur.

2 — **Iodothyronine**'lerin **glucuronic acid**'le bağlanması : Karaciğerin **iodothyronine**'leri **glucuronic acid**'le bağladığı ve bu olay sonucu teşekkül eden **glucuronide**'lerin safra ile itrah edildiği gösterilmiştir. **Tyronine**'lerin **glucuronic acid**'le bağlanmaları bu moleküllerin fenolik **hydroxyl** gurupları

ile olur. Safra ile itrah edilen **glucuronide**'ler bağırsakta hidrolize uğrar. Serbest hale geçen hormon bağırsaklarda reabsorpsiyon'a uğrayarak vena porta ile tekrar karaciğere gelir. Yani burada bir **enterohepatik sirkülasyon** olmaktadır.

3 — Pyruvic acid analoglarının (thyropyruvic acid) teşekkülü : Karaciğer **iodothyronine**'lerin **alanine** yan zincirindeki amino grubunu serbest hale geçirerek alâkalı **thyronine**'in **pyruvic acid analoglarını (thyropyruvic acid)** teşkil eder. Bunların biyolojik aktiviteleri daha azdır. Teşekkül eden **pyruvic acid analoglarının** metabolik akibeti henüz belli değildir. Bunlar gerek kan ve gerekse feçesde idantifiye edilmemişlerdir.

4 — Karaciğer az miktarda da olsa safra ile serbest şekilde hormon itrah etmektedir.

Ekstrahepatik dokuların thyroid hormon metabolizması üzerine tesiri :

Deiodinasyon : Muhtelif ekstrahepatik dokuların **thyroid** hormonlarını **deiodinasyona** uğrattığı gösterilmiştir. Karaciğer ve karaciğer dışı meselâ böbrek ve parçalanmış beyin hücre preparasyonlarının **thyroxine** ve **3, 5, 3' - triiodothyronine** ile **mono** ve **diiodotyrosine**'leri deiodine eden sistemleri ihtiva ettiği gösterilmiştir. Deiodinasyonu katalize eden enzim birçok dokulardan elde edilen ve mikrozomlarda bulunan **T P N H** dir. Bu enzim tesiri ile **diiodotyrosine** deiodinasyona uğrayarak **monoiodotyrosine** ve **iodide**'ler ve **monoiodotyrosine**'den de **tyrosine** ile **iodide**'ler meydana gelir. **Thyroid** hormonlarının ekstrahepatik dokularda deiodinasyonu âşikar olmakla beraber **tetraiodothyronine**'nin (**thyroxine**) ; **3, 5, 3' - triiodothyronine** teşkil edecek şekilde dehalogenasyonu halen gösterilmemiştir.

Acetic acid analoglarının teşkili : **Triiodothyronine** ekstrahepatik dokularda **triiodothyroacetic acid**'e (**Acetic acid analogu**) metabolize olabilir. **Roche** ve arkadaşları sıçanlara **3, 5, 3' - triiodothyronine** zerk ederek sıçan böbreklerinden **3, 5, 3' - triiodoacetic acid (acetic acid analogu)** ve **3, 3' - diiodothyronine** (deiodinasyon) elde edildiğini göstermişlerdir.

Acetic acid analogları tekabül ettikleri **iodothyronine**'lere göre daha az aktif olmalarına rağmen daha çabuk tesir etmektedirler. **3, 5, 3' - triiodopyruvic acid** aşağı yukarı **thyroxine** ile aynı biyolojik aktiviteyi haiz olmasına rağmen bu aktivite tekabül ettiği **triiodothyronine**'in $\frac{1}{3}$ ü kadardır. **Thyroxine** ve **triiodothyronine**'in **acetic acid analogları** da alâkalı hormonların $\frac{1}{6}$ - $\frac{1}{10}$ u kadar biyolojik aktivite gösterirler. İnsana **acetic acid analoglarının** verilmesi **thyroid - benzeri** tesir tevlit eder. Bu tesir **thyroxine**'den daha çabuk tesir eden **triiodothyronine**'e nazaran daha çabuk fakat daha az sürelidir.

Thyroid hormonlarının itrahi :

Thyroid hormonları yani **iodothyronine**'ler karaciğer ve ekstrahepatik dokulardaki transformasyonlardan sonra meydana gelen ürünler halinde (**inorganik iodide**, **iodothyropyruvic acid** derivatifleri, **glucuronide**'ler ve **serbest hormon**) idrar ve feçes ile itrah edilirler. **iodothyronine**'lerin serbest halde az miktarda safra ile itrah edildiği yukarıda bildirilmiştir. Serbest **iodothyronine** şeklinde itrah az miktarda olmaktadır.

Alâkalı **iodothyropyruvic acid** derivatifleri de dahil olduğu halde idrardaki total **iodide**'un ancak % 1 i **iodothyronine** olarak bulunur. **iodothyronine**'ler az miktarda bağırsak mukoza hücreleri tarafından da itrah edilirler. İtrah esas itibarı ile idrar ile ve **inorganik iodide** halindedir. Bilindiği gibi normalde idrardaki **organik iodide**'un miktarı çok azdır.

Aromatik strüktürün 3' veya 3', 5' - pozisyonundaki **iodide** atomları 3 veya 3,5 - dekilere nazaran daha çok lâbildirler. 3' veya 3', 5' - pozisyonundaki **iodide**'ler **iodide**'ler halinde daha fazla miktarda itrah edilirler. Böbrekler normal olarak 1 dakikada takriben 33 ml. plâzmanın **iodide**'unu temizlerler. Fazla dozda hormonun parenteral tatbikinden sonra feçes ve idrar ile itrah edilen miktar artar.

METABOLİK TESİRLERİ

Burada bilhassa Biokimya bakımından ehemmiyeti olan metabolik tesirler belirtilecektir. **Thyroid hormonunun** tesirleri çok çeşitlidir. Bu çeşitli tesirlerden primer olanı **enerji metabolizması** üzerine olan tesiridir. Diğer bütün tesirler sekonderdir. Bunun ile beraber **thyroid hormonunun enerji transformasyonu** ve **oxygen istihlâki** üzerine olan bu primer tesirinden müstakil olarak **doku tefriki** üzerine müessir olan bir vazifesi daha vardır.

Kalorijenik tesir :

Thyroid hormonu dokuların enerji mübadele ve **oxygen** sarfiyatını yani sellüler oksidasyon proseslerini artırır.

Bilindiği gibi sellüler oksidasyon prosesleri esnasında teşekkül eden enerjinin bir kısmı yüksek enerjili **phosphate** bileşiklerinin sentezinde kullanılır. Halbuki fizyolojik doz dışında yüksek doz **thyroid hormonu** bu sellüler oksidasyonlardan meydana gelen enerjinin bir kısmının yüksek enerjili **phosphate** bileşiklerinin sentezinde kullanılmasına mani olur ve bu enerji ısı olarak açığa çıkar. Bu olay da bazal metabolizmanın (**B M R**) artması ile neticelenir.

Kalorijenik tesirde oksidasyon reaksiyonlarından fosforilasyon olayının ayrılması **thyroid hormonunun** mitokondriyal bir şişmeye sebebiyet vermesi ve buradaki ozmotik değişimler ile alâkalı olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca **dinitrophenol**, **stilbestrol** ve bir antibiyotik olan **antimycin A** gibi kalorijenik olmayan maddeler ile de **thyroid hormonunun** bu kalorijenik tesirine benzer tesirler elde edilmiştir.

Thyroid hormonu bütün metabolik tesirlerini dokulardaki **cytochrome C** seviyesini kontrol ederek regüle eder. Bu **hyperthyroidism**'de yükselir ve **hypothyroidism**'de ise azalır.

Thyroid hormonunun kalorijenik tesiri yalnız fizyolojik dozlar dışında çok yüksek konsantrasyonda bulunmaları ile vuku bulmaktadır. Bu kalorijenik tesir yaşlılara nazaran gençlerde daha az derecededir. **Myxedema**'lı şahıslarda 1 mgr. **thyroxine** bazal metabolizmada (**B M R**) takriben % 2,8 bir artış tevlit eder. **Thyroid hormon** yokluğunda bazal metabolizma (**B M R**) takriben % 30 - 45 kadar bir düşüş gösterir.

Protein metabolizması üzerine tesiri :

Hormonun fizyolojik dozlarda verilmesi uzviyette **nitrogen** retansiyonunu artırır. Yani **pozitif nitrogen balânsına** sebebiyet verir. Bu olay **hypothyroidism** gösteren çocuklar ile genç iken tiroidektomi yapılan hayvanlarda büyümenin durmasını ve **thyroid hormon** verilmesini müteakip tekrar büyümenin başlamasını izah eder. Fizyolojik dozlardan fazla miktarlarda hormon verilmesi de protein metabolizmasını stimüle eder ve **negatif nitrogen balânsı** husule getirir.

Ayrıca **thyroid hormon** verilmesini müteakip **üriner creatine** ıtrahı artar. Bu artış kısmen adale katabolizmasının artmasına veya **phosphocreatine**'in **creatinine**'e çevrilmesinin azalmasına ve kısmen de adale hücrelerinde **phosphocreatine** sentez kapasitesinin azalmasına bağlıdır. Bu üç faktör dolayısı ile de **thyroid hormon** verilmesi ile **üriner creatine** ıtrahı azalır.

Hypothyroidism'de ileride de görüleceği veçhile **myxedema** denilen sukûtane dokunun karakteristik bir kalınlaşması meydana gelir. **Myxedema**'nın esası da yine hormonun protein metabolizması ile alâkalıdır. **Hypothyroidism**'de görülen **myxedema**, **mucoprotein**'ce zengin bir sıvının ekstra-sellüler mesafede toplanmasıdır. Bu sıvıdaki **mucoprotein** bol miktarda **hyaluronic acid** ihtiva eder.

Karbonhidrat metabolizması üzerine tesiri :

Hyperthyroidism'de veya **thyroid hormonlarının** devamlı ve fazla dozda verilmeleri ile **hyperglycémie**'ye bağlı **glucosurie** görülür. Bu gibi vaka-

larda şeker toleransı da azalmıştır. Bu olaylar **thyroid hormonlarının** karbonhidrat metabolizmasına olan tesirlerinin neticeleridir. **Thyroid hormonlarının** **hyperglycémie** ve neticeten de **glucosurie** tevhit etmeleri aşağıdaki birkaç sebebe bağlıdır.

Thyroid hormonları ağızdan alınan karbonhidratların nihai hidroliz mahsulleri olan **monosaccharide**'lerin veya doğrudan doğruya verilen **monosaccharide**'lerin bağırsaklardan absorpsiyon hızlarını artırır. Eğer **glucose** intravenöz olarak zerk edilirse bu hal görülmez. **Thyroid hormonlarının** ağızdan alınan karbonhidratlardan meydana gelen **monosaccharide**'lerin bağırsaklardan absorpsiyon hızlarını arttırıcı tesirlerinden dolayı da **hyperthyroidism**'li vakalarda ağızdan **glucose** verilmesini müteakip kan şekeri seviyeleri süratle ve fazla miktarda yükselir.

Diğer bir sebep de fazla miktardaki **thyroid hormonlarının** karaciğerde **glycogenolysis**'i stimüle etmesidir. Bu tesir dolayısı ile karaciğerde **glycogen** azalır ve kan şekeri seviyesi yükselir. Glikojenolitik tesir bilhassa karaciğerde görülür. Kalp ve iskelet adalelerinde daha azdır. Fazla miktardaki **thyroid hormonlarının** mevcudiyetinde **glycogenolysis**'in stimülasyonu organizmanın **epinephrine**'e karşı hassasiyetinin artmasına bağlı olabilir.

Thyroid hormonları ayrıca karbonhidratlar dışı bazı maddelerden (protein vs.,) **glycogen** husulünü yani **glyconeogenesis**'i arttırırlar. **Glyconeogenesis**'in artması da **hyperglycémie**'nin sebeplerinden bir başkasıdır. Fakat bu tesir adrenokortikal hormonların **glyconeogenesis**'i arttırıcı tesirlerinden farklıdır. İleride de görüleceği veçhile pankreası çıkarılmış ve pankreatik bir diyabet tevhit edilmiş olan kedi veya köpekte aynı zamanda adrenalektomi (**adrenalectomie**) de yapılırsa pankreatik diyabet hafifletmekte iken bu şekildeki pankreatik diyabetli bu hayvanlarda tiroidektomi pankreatik diyabeti hafifletmez. Hipofiz ve pankreası birlikte çıkarılan **Houssay** köpeğinde adrenokortikal hormonların verilmesi **glucosurie**'yi arttırırken **thyroid hormonunun** verilmesi **glucosurie**'yi arttırmamaktadır. Bunun ile beraber kısmi depankreatize köpek ve farelerde **thyroid hormonunun** verilmesi **meta thyroid diabete**'i denilen diyabet tevhit edebilir.

Normal hallerde **thyroid hormonların** tesiri ile yukarıda anlatılan sebeplerden meydana gelen **hyperglycémie** dokularda **glucose** ütilizasyonunun artması ile muvazene haline getirilir. Yani **glycémie** normale döner. Hiperfonksiyon hallerinde ise bu **hyperglycémie** dokularda ütilizasyonun azalması sebebi ile normale avdet etmez. **Glucose**'un **phosphokinase reaksiyonu** ile **glucose - 6 - phosphate** haline çevrilmesi **glucose**'un ütilizasyonunun birinci safhasıdır. Bu **phosphokinase reaksiyonu** **insulin** ile akselere edilir. Yani ütilizasyon artarken bu reaksiyon **adrenokortikal**, **hipofizeal** (**growth hor-**

mone) ve **thyroid hormonları** ile de azaltılmakta dolayısı ile de **glucose** ütilize edilmemekte ve kanda artmış olan **glucose** hiperglisemik durumda kalmaktadır.

Lipid metabolizması üzerine tesiri :

Thyroid hormonları yağ asitleri oksidasyonunu çoğaltır. Eğer oksidasyona uğrayacak karbonhidrat depoları tükenmiş ise o zaman karbonhidrat yerine yağ asitlerinin fazla oksidasyonu dolayısı ile **ketosis** meydana gelir.

Thyroid hormon yetersizliğinde **cholesterol** ve **phospholipid**'lerin karaciğerdeki sentezleri azalır. Buna mukabil de **cholesterol**'ün kandan uzaklaştırılması hızı azalır. Ayrıca gerek **cholesterol** ve gerekse **safra asitlerinin** safra ile itrahi azalır. **Cholesterol** sentezinin azalmasına rağmen yukarıda belirtilen bu sebepler dolayısı ile **hypothyroidism**'de kan **cholesterol** konsantrasyonu artar. **Hypothyroidism**'de ayrıca plâzma Sf 10 - 20 **lipoprotein** konsantrasyonu da süratle yükselir.

Hyperthyroidism'de ise **cholesterol** ve **phospholipid**'lerin sentezi çoğalır. **Cholesterol**'ün kandan uzaklaştırılma hızı artar. Safra ile **cholesterol** ve **safra asitleri** itrahi çoğalır. Neticeten de kan **cholesterol** seviyesi azalır. **Hyperthyroidism**'de veya normal şahıslara **thyroid hormonunun** verilmesini müteakip plâzma Sf 10 - 20 **lipoprotein** konsantrasyonu azalır.

Elektrolit ve su metabolizmasına tesiri :

Fazla miktardaki **thyroid hormonunun** kaloriyenik ve katabolik tesirleri **K** in ve hattâ **N** ve **PO₄** ün üriner itrahini da çoğaltıcı bir rol oynar. Bunların çoğalan üriner itrahi yanında su kaybı artar. Su kaybı bilhassa deri ve akciğerlerden tabahhur sureti ile farkedilmeden olmaktadır. Bunların neticesi olarak da plâzma volümü çoğalabilir. **Hypothyroidism**'de görülen interstisiyel suyun artışı ve plâzma volümünün azalışı yeterli bir **thyroid hormon** tedavisi ile düzelir. Çünkü **thyroid hormonu Na, Cl, K** ve **N** itrahinin artması ile müterafık bir diüreze sebebiyet verir ve bu da ekstra ve intrasellüler suyun kaybını mucip olur.

Ufak dozlardaki **thyroid hormonu** genç ve büyüme çağlarındakilerde **calcium** retansiyonunu arttırır. Fazla miktarlarda ise **calcium**'un iskeletten mobilizasyonuna sebebiyet verir, idrar ve feçeste **calcium** itrahi artar. Bu olay hormonun **calcium** metabolizması üzerine olan direkt tesiri ile alâkalı olmayıp hormonun umumî katabolik tesirlerinden bir kısmı ile alâkalı olsa gerektir. Serum **calcium**'unda aşikâr bir değişme görülmez.

Vitamin'ler üzerine tesiri :

Fazla miktarda **thyroid hormonu** verilmesi bazı vitaminlerin ihtiyacı-
nı arttırır. Bu vitaminler **B kompleksine** dahil olan **thiamine, pyridoxine,**
pantothenic acid gibi vitaminler ile **C vitaminidir.**

Büyüme ve inkişaf üzerine tesiri :

Bütün doku ve strüktürlerin normal inkişaf ve büyümeleri için lüzum-
lu olan faktörlerden birisidir. Yaş faktörü de bu bakımdan mühimdir. Bu
sebeple büyüme periyodu esnasında **thyroid hormonunun** yokluğu veya ye-
tersizliği büyümenin geri kalmasını mucip olur. **Thyroid hormonunun** ve-
rilmesi de bu bozukluğu düzeltir. Fizyolojik dozlardaki **thyroid hormonu-**
nun gerek bu büyümeyi çoğaltan tesiri ve gerekse **protein - anabolik tesiri**
muhtemelen hipofiz ön lob hormonlarından **growth hormon** ile bilvasıta
alâkalıdır.

Thyroid hormonun ayrıca dokuların differensiyasyonunu ve matüras-
yonunu da sağlar. İlk yaşlarda bu hormonun yokluğu dolayısı ile yalnız
lonjitudinal büyümenin durması ile cücelik meydana gelmez aynı zamanda
epifiz merkezlerinin ossifikasyonu da gecikir ve şahıs cüce kalır. Bütün bu
eksiklikler **thyroid hormonu** verilmesi ile düzelir.

Thyroid hormonu meselâ kurbağa lârvalarında metomorfozu temin
eder. Eğer kurbağa lârvasında tiroidektomi yapılacak olursa bu lârvada
metamorfoz vuku bulmaz. Kol ve bacaklar uzamaz, galsama ve kuyruk ge-
ri çekilir yani küçülür. Fakat lârva büyümeye devam eder. Metamorfozu
duran lârvaya ufak miktarda da olsa **thyroid hormonu** verilmesi ile meta-
morfoz meydana gelir. Bu tesir **thyroid hormonunun** kaloriyenik tesiri ile
direkt olarak alâkalı değildir. Meselâ **dinitrophenol** kaloriyenik bir tesiri
olduğu halde morfojenetik tesiri durdurmakta ve **acetyl thyroxine** de ka-
loriyenik bir tesiri olmadığı halde morfojenetik tesiri arttırmaktadır. Bun-
dan başka **amphibian** metamorfozlarının muayyen safhaları **thyroid hor-**
monu ile stimüle edilir. Fakat bu stimülasyon da metabolik hızın artması
ile müterafık değildir.

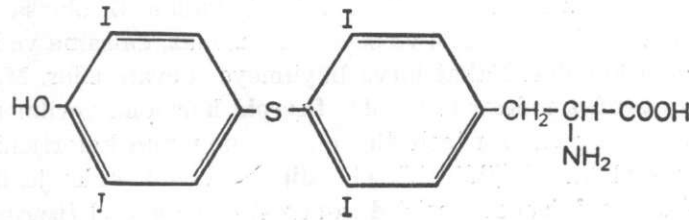
THYROXINE ANALOGLARI

Thyroxine analogları, thyroid - benzeri etkisi olan maddeler olup bun-
ların **thyroxine'den** farkı **thyronine** nükleusunun bazı yerlerine **thyroxine'**
den farklı olarak spesifik başka elementlerin girmiş olmasıdır.

Bazı thyroxine analoglarının relâtif biyolojik aktiviteleri

Bileşik	Relatif aktivite
L — Thyroxine	100
N — Acetyl - L - thyronine	20
L — Thyroxine methyl ether	5
3, 5, 3', 5' - Tetrabromothyronine	0.5
3, 5, 3' - Tribromothyronine	50
3, 5 - Dibromo - 3', 5' - diiodothyronine	10
3, 5 - Dibromo - 3' - iodothyronine	130
3, 5 - Diiodo - 3', 5' - dibromothyronine	5
3, 5 - Diiodo - 3' - bromothyronine	200
3, 5 - Diiodo - 3' - fluorothyronine	10
3, 5 - Diiodo - 3', 5' - difluorothyronine	5
3, 5, 3' 5' - Tetrachlorothyronine	<1
3, 5, 3' - Trichlorothyronine	1
3, 5 - Diiodo - 3', 5' - dichlorothyronine	40
3, 5 - Diiodo - 3' - chlorothyronine	10

Thyroxine'in mühim olan analoglarından birisi **thioether analogudur**. Bu analogun **thyroxine**'den farkı aromatik halkalar arasında **thyroxine**'deki oxygen yerine burada **S** girmiş olmasıdır. Bu analogun aktivitesi **thyroxine**'in 1/5 i kadardır.



Thyroxine'in **para** pozisyonunda bulunan **hydroxyl** grubunun **ortho** veya **meta** pozisyonuna geçmesi ile aktivite çok azalır veya kaybolur.

5 pozisyonundaki **iode**, **thyronine**'lerin biyolojik aktiviteleri bakımından önemlidir. Bu **iode** aktivite bâki kalmak sureti ile **brome** ile yer değiştirebilir. Umumiyetle üç halogenli **thyronine**'ler dört halogenlilerden daha aktiftirler. Bu yüksek aktivite sülfürlü analoglarda da görülür.

Triiodothyronine'in de **thioether** analogu vardır. Bu analog **thyroxine**'in alâkalı derivatfine nazaran takriben 150 defa daha çok aktiftir.

Diğer analoglardan **3, 5 - diiodo - 3' - chlorothyronine** ve **3, 5 - diiodo - 3', 5' - dichlorothyronine** gibileri yukarıdaki cetvelde gösterilmiştir.

THYROID HORMON SENTEZINE MANİ OLAN MADDELER

Thyroid hormon teşekkülüne sentezin muhtelif fazlarında tesir ederek mani olan müteaddit kimyasal maddeler vardır. Bu maddeler aşağıdaki sebepler ile **thyroid hormon** teşekkülüne mani olmaktadırlar.

- 1 — **Thyroid hormon** salınmasının önlenmesi.
- 2 — **Thyroid hormon** sentezinin gecikmesi.
- 3 — **Thyroid hormon** ütilizasyonunun inhibisyonu.

Bu üç mekanizmadan birisi ile tesir yapan maddeler de şunlardır :

- 1 — **Thyroid hormonu**.
- 2 — **İode** ve **iodide**,
- 3 — **Thiocyanate**.
- 4 — **Cobalt**.
- 5 — **Thyroid hormonunun** strüktürel analogları.
- 6 — **Antithyroid** maddeler.

Bunlara ilâveten I^{131} ve **X** - şuaı tatbiki de thyroid aktivitesini azaltır. Dokuların **thyroid hormon** ihtiyacının artması veya **thyroid**'de hormon sentezinin azalması adenohipofizeal **T S H** prodüksiyonunun artması ile neticelenir. Bu da **thyroid** aktivitesinin artmasını mucip olur. **T S H** nın aşırı derecede ve devamlı salınmasını **thyroid hiperplâzisi** veya **guatr (goiter)** takip eder ve **thyroid hormon** prodüksiyonu bozulur. Bunun aksi olarak dokuların **thyroid hormon** ihtiyacının azalması veyahut da dışarıdan hormon verilmesi ile hormonun kandaki seviyesi yükselir ve neticeten de **thyroid atrofisi** meydana gelir. Buna sebep de muhtemelen kandaki **thyroid hormon** seviyesinin yükselmesi sonucu **T S H** salınmasının inhibisyonudur.

Thyroid hormonu :

Thyroid hormonunun verilmesi **thyroid** bezinde bir gerileme ve dolaşımı ile de hormon teşekkülünde bir azalmaya sebebiyet verir. Bu olay **thyroid hormonunun T S H** nın **thyroid bezi** üzerine olan tesirini inhibe etmesine bağlı olduğu gibi kısmen de **T S H** sekresyonunun baskısına da bağlıdır.

İode ve iodide :

Iodide ionlarının **thyroid**'de organik **iodide** ihtiva eden bileşiklerin (**iodothyronine**) teşekkülünü bloke ettiği invitro ve invivo deneyler ile gösterilmiştir. **Iodide** ionu **thyrosine**'in elementel **iodide** ile iodyasyonu da inhibe eder. Plâzma **iodide** seviyesi $\% 30 \mu$ gr. 1 geçtiği zaman **thyroid** bezi tarafından **iodide** alınmasının tamamen durduğu **Chaikoff** ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.

Iode alınmasındaki eksiklik **thyroid** hormon sentezinde kifayetsizliğe sebebiyet verir ve neticeten de **thyroid** bezinde kompanzatuvar bir hiperplâzi (**iode kifayetsizliği guatrı**) meydana gelir. Aksi olarak **hyperthyroidism**'li şahıslara **iode** verilmesini müteakip bezde regressif değişiklikler meydana gelir ve hormon istihali azalır. Çünkü kan **iode** seviyesinin yükselmesi **thyroid** hormon sentezi üzerine geçici olarak inhibitör bir tesir göstermektedir. Bu maksatla klinikte **thyroid hiperfonksiyonu** olarak **toksik** veya **egzoftalmik guatr**' da ameliyattan evvel hastayı ameliyata hazırlamak maksadı ile ağızdan yüksek dozda **iode - iodide** solüsyonu (**lugol solüsyonu**) verilir.

Hyperthyroidism'de verilen **iodide**'lerin tesiri basit **guatr** (**iode kifayetsizliği guatrı**) veya **hypothyroidism**'de **iodide**'in profilaktik tesirinden farklıdır. **Toksik guatrda** günlük **iodide** dozu basit **guatra** nazaran takriben 100 defa daha fazladır. **Toksik guatrda iodide** tedavisi kontrol mahiyetinde olup **thyroid** aktivitesini mütehavvil ve geçici olarak azaltır ve hastalık seyrini düzeltir. **Basit guatrda iodide** tedavisi ile bezden hormon salınması artarken **toksik guatrda** ehemmiyetli derecede azalır ve nihayet **toksik guatrda iodide**, **iode** ütilizasyonunu inhibe ederken **basit guatrda iode** hormon sentezi için mühimdir.

Thiocyanate :

Thiocyanate ionu **thyroid** bezi üzerine inhibitör bir tesir yapar ve dolayısı ile **thyroid** hormon sentezini azaltır. Bu ion **thyroid - inhibitör tesirini thyroid** dokusunun **iode** almasına ve depolanmasına mani olmak suretiyle yapmaktadır. Bu tesir eğer kan **iodide seviyesi** düşük ise barizleşir. Kan **iodide** seviyesi düşük şahıslara **thiocyanate**'in verilmesi **thyroid**'in büyümesi ve genişlemesi (**goiter - guatr**) ile beraber **hypothyroidism** semptomlarına (**myxedema**) sebebiyet verir. Eğer **iodide** verilerek kan **iode** seviyesi kâfi derecede yükseltirse beze fonksiyonuna yeter derecede **iode** girmesine imkân sağlanır. Dolayısı ile de **guatr** ve **myxedema** husulü önlenir.

Thyroid'in **thiocyanate** ionu ile inhibisyona uğradığı ilk defa 1936 da **Barker** tarafından gösterilmiştir. **Barker** hipertansiyonlu şahısları **potassium thiocyanate** ile tedavi ederken bir kısmının **thyroid**'lerinin büyüdüğünü ve **myxedema** tezahürlerinin meydana geldiğini müşahade etmiş ve bu hastalara **thyroid** verilmesi ile bu tezahürlerin iki haftada gerilediğini tesbit etmiştir.

Thiocyanate tabiatı yaygın olarak bulunur. Normal olarak kan, tükürük ve idrarda bulunmaktadır. Ayrıca birçok bitkilerde meselâ lâhana gibi **Brassia** sınıfının birçoklarında ve **Umbliferia**'larda da fazla miktarda

bulunmaktadır. Bunlara hardal yağı, organik **nitril**'ler ve fazla yaygın bulunan siyanojenetik **glycoside** gibi **isothiocyanate**'lar da dahildir. Organizmaya da bu yolla girmektedir. Bu maddeleri ihtiva eden gıdaların alınması ki-fayetli **iod**e bulunmasına rağmen **iod**e bakımından yetersiz bir diyet haline gelmektedir. Bu olay toprak ve suyunda bol miktarda **iodide** bulunan mın-takalarda **andemik guatr** görülmesinin sebebini izah etmektedir.

Cobalt :

Cobalt'ionu **thyroid** üzerine direkt olarak inhibitör bir tesir göste-rerek **thyroid hormon** sentez ve sekresyonunu inhibe eder. **Cobalt**'ın **thyroid** fonksiyonunda bir azalma husule getirdiği anemi tedavisi mak-sadı ile hastalara **cobaltous chloride** verilmesini müteakip hastalarda **thyroid** fonksiyonunda bir azalma, **guatr** ve **myxedema** görülmesi ile anla-şılmıştır. **Cobaltous chloride** verilmesi **I¹³¹** alınmasını durdurur.

Anti - thyroid maddeler :

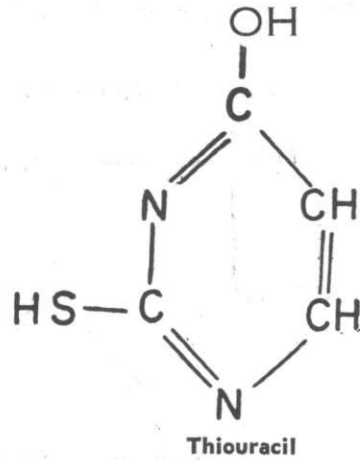
Anti - thyroid maddeler namı altında **thyroid hormon** sentezini inhibe eden bir çok maddeler vardır. Bunların bir kısmı **tyrosine**'in iodyasyonunda lüzumlu olan **iodide**'in oksidasyonu yolu ile tesir etmektedir.

Bu maddelerin ekserisi iki gruba taksim edilebilir.

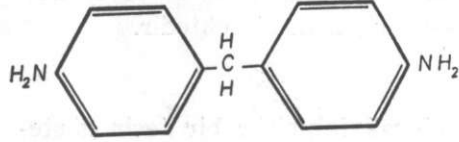
- 1 — **Thiocarbamide** grubunu ihtiva eden maddeler.
- 2 — **Aminobenzene** grubunu ihtiva eden maddeler.

Ayrıca **anti - thyroid** tesir gösteren diğer bazı tip maddeler de mev-cuttur. Bunlar hakkında gerekli bilgi biraz ileride verilecektir.

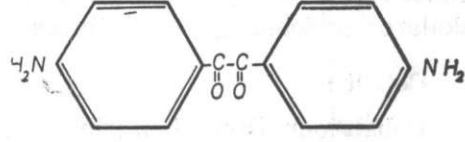
Thiocarbamide grubunu ihtiva eden maddeler : Bu gruptaki mad-delerden en mühimleri **thiourea** ve **thiouracil** dir.



Aminobenzene grubunu ihtiva eden maddeler : Bu grubda da **aniline** müstakları ve meselâ **sulfonamide**'ler bulunur. Bu grubun en aktif maddeleri de **4, 4' - diaminophenyl methane** ve **4, 4' - diaminobenzyl**'dir.

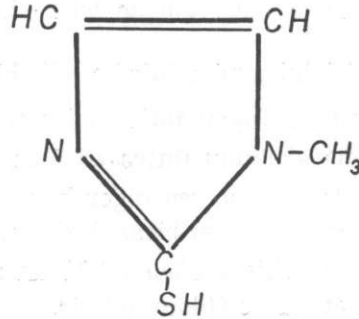


4, 4' - diaminophenyl methane



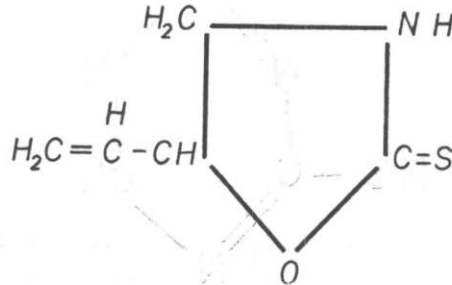
4, 4' - diaminobenzyl

Mamafih **anti - thyroid** tesir gösteren ve toksik olmayan birçok maddeler mevcuttur. Bu maddelerden bir kısmı **imidazole** müstaklarıdır. Bunların aktivitesi çok yüksektir. **Imidazole** müstaklarından birisi olan **1 - methyl - 2 - mercaptoimidazole** insanda **thiouracil**'e nazaran 100 defa daha aktiftir.



1 — methyl - 2 - mercaptoimidazole

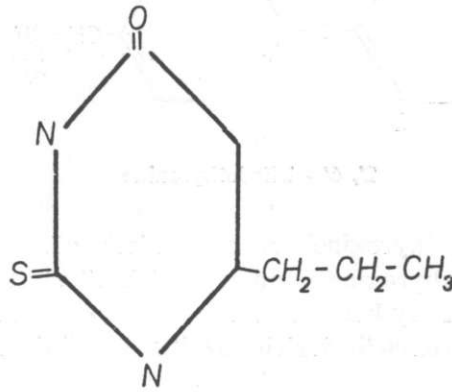
Diğer bir madde de **L - 5 - Vinyl - 2 - thiooxalidone**'dir.



5 - Vinyl - 2 - thiooxalidone

Bu madde **Astwood** ve arkadaşları tarafından şalgam tohum ve kökünden, lâhana ve kolza tohumundan kristal halde izole edilmiştir. Aktivitesi **thiouracil'e** eşittir.

Yüzlerce **anti - thyroid** maddelerden en mühimleri **thiouracil** ve müş-taklarıdır. **Alkyl** veya **aryl** grupların 6 mevkiine gelmesi ile aktivite artar. Eğer **alkyl** grubu bir **propyl** olursa aktivite maksimal olur. **Alkyl** yan zincirinin daha da uzaması ile aktivite azalır. Bunlardan **propylthiouracil** hyperthyroidism tedavisinde muvaffakiyetle kullanılmaktadır.



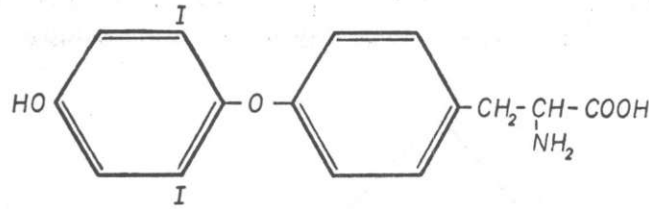
Propylthiouracil

Thiocarbamide ve **sulfonamide**'lerin **anti - thyroid** tesir gösterdikleri ilk defa **MacKenzie** ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu müellifler pürifiye edilmiş diyetlerine **sulfoguanidine** ilâve edilmiş sıçanların **thyroid**'lerinin büyüdüğünü ve bazal metabolizmalarının azaldığını görmüşlerdir. Klinikde de ehemmiyetli derecede **sulfonamide** verilmesi ile **thyroid** fonksiyonunda bir azalma görülmektedir. Bu **anti - thyroid** maddelerin verilmesi aynen **T S H** ile yapılan fazla stimülasyonda olduğu gibi **thyroid**'in hiperplâzisine sebebiyet verir. Bu tesirlere **guatrinojenik tesir** de denir.

Anti - thyroid maddelerin **thyroid** hormon sentezini inhibe ettiği kabul edilmekle beraber bu tesirin mekanizması tam olarak aydınlanmamıştır. **Kirkwood** ve arkadaşları **aromatik anti - thyroid** maddelerin aynen **iodide** ionunun yaptığı gibi glandda **iode**'la moleküler bileşikler teşkil ettiğini ve böylece de **tyrosine**'in iodinyasyonuna dolayısı ile de hormon teşekkülüne mani olduğunu bildirmişlerdir. **Thiocarbamide**'lerin kuvvetli bir redüksiyon hassası vardır. Bu hassası ile glanddaki **iodide**'in **organik iode**'a çevrilmesi için lüzumlu olan oksidasyonu önlerler. **Thiourea**'ye benzeyen bileşikler **iode**'la süratle reaksiyona girerek serbest **iode**'u nötral pH da **iodide**'e redükler ve bu olay ile **tyrosyl** grubunun iodinyasyonuna mani olmuş olur.

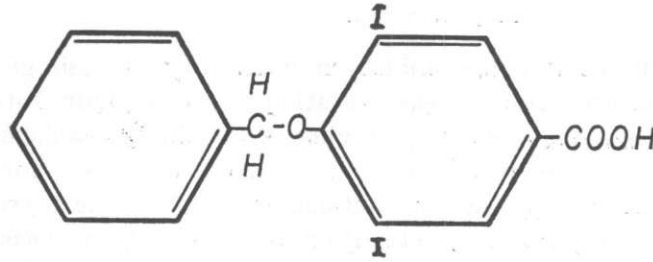
Thyronine analogları :

Thyroid hormonunun sentetik olan **thyronine** analoglarının bir kısmı **anti - thyroid** veya **thyroid hormon inhibitörü** maddelerdir. Bunlardan birisi **2', 6' - diiodothyronine** olup **thyroxine**'i antagonize edebilir ve enjekte edilen **thyroglobulin**'e karşı inhibitör bir tesir gösterir.



2', 6' - Diiodothyronine

Burada da aynen **thyroxine**'e benzer aktivite gösteren maddelerde olduğu gibi yan zincir **thyroxine** inhibisyonu için lüzumlu değildir. Meselâ **3, 5 - diiodo - 4 - hydroxy benzoic acid**'in **benzyl** eterinde yan zincir farklı olmasına rağmen **thyroxine**'in tesirini azaltıcı bir etki göstermektedir.



Bu analoglar pratikte **thyroid inhibitörü** olarak mühim rol oynarlar.

HYPOTHYROIDISM

Hypothyroidism, **thyroid** bezinin cerrahi olarak çıkarılması, normalde develope olması lâzım gelen strüktürde developman noksanlığı, bezde atrofi ve nihayet sekresyon için lüzumlu olan materyelin kifayetsizliği gibi sebeblere bağlıdır. **Hypothyroidism** tezahürleri şahsın yaşına bağlıdır. Kifayetli bir **thyroid** faaliyeti bütün doku ve strüktürlerin normal developman ve büyümeleri için lüzumlu olduğundan yaş faktörü bu bakımdan çok mühimdir.

Hypothyroidism semptomları hafiften ağıra kadar değişebilir ve umumiyetle **thyroid** dokusunun halen belli olmayan sebebler ile olan atrofisine bağlıdır. **Adrenokortikal hormonların** kan seviyelerinin devamlı olarak yüksek tutulması veya **sulfonamide** tedavisi neticesi olarak **thyroid** aktivitesi baskı altında tutulabilir.

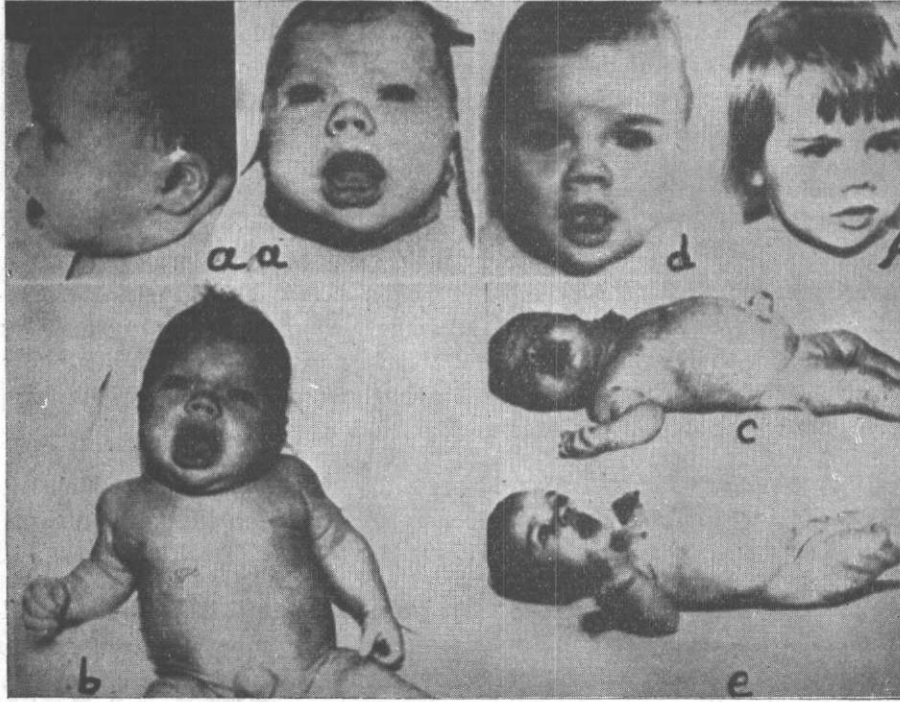
Thyroid'in ekstirpasyonu büyümeyi dikkate değer derecede azaltır. Bu da **thyroid** hormonlarının normal büyüme ve developman üzerine müessir olduğunu gösterir. Fakat bunun mekanizması kati olarak belli olmamıştır. **Gudernatsch** tiroidektomize kurbağa larvalarının metamorfozlarını tamamlıyamadıklarını, normal kurbağa larvalarının da **thyroid** ekstraktı ihtiva eden bir vasata konduklarında metamorfozlarını hızlandırdıklarını göstermiştir. Bu **thyroid** müstahzarlarının kuvvetinin ölçülmesinde kullanılan bir tekniğin de esasını teşkil eder.

Hipofonksiyon gösteren **thyroid** bezinin verilen inorganik **iodide**'i tutma kapasitesi azalmıştır. Bu hususiyet gerek tedavinin kıymetlendirilmesinde ve gerekse hipofonksiyon teşhisinde kıymetlidir.

Normalde 100 ml. kanda 4 - 8 μ gr. **proteine bağlı iode** bulunduğu halde **hypothyroidism**'de hormon seviyesi normalin altındadır ve bu miktar % 1 - 2 μ gr. arasında tahavvül eder. **Hypothyroidism**'de kan **cholesterol** seviyesi de yükselir.

Hypothyroidism tezahürlerinin yaşa bağlı bulunduğu ve yaş faktörünün mühim olduğu yukarıda belirtilmiştir.

Hypothyroidism puberteden evvel ve puberteden sonra meydana gelirse tezahürler de birbirinden farklı olur. Puberteden evvel meydana gelen **hypothyroidism** ya konjenital, infantil ve juvenil tipleri gösteren **çocukluk çağı mixedema'sı (childhood myxedema)** veya **cretinism** ile neticelenir. Bunların yüzleri apatik olup başları büyük ve ekstremiteleri de kısadır. Yani cücedirler. **Cretinism** semptonları 3 - 5 aylık gibi erken yaşlarda görülür. Bunlarda fontanellerin kapanmaması, diş çıkmasının gecikmesi ve konuşmanın geri kalması gibi developman gecikmeleri görülür. Mantal prosesler de dahil olmak üzere bütün fonksiyonlarda bir gerilik mevcuttur. Konstipedirler, tipik bir **myxedema** tablosu gösterirler. Kalın, kuru, kaba bir deri, bilhassa göz ve dudaklar etrafında olmak üzere şiş bir yüz, büyük ve kalın bir dil ve açık bir ağız görülür. Derilerinin rengi **carotenemie** dolayısı ile sarıya çalar bir renk alır. Saçlar seyrek, kuru ve düzdür. Burunları konjenital Sy. lilerinki gibi eyer biçimindedir. Karın büyük ve şişkindir. Umumiyetle umblikal herni vardır. Jenital gelişme gecikir. Hipotermi görülür.



Çocukluk çağı Myxedema'sı (Lisser, Escamilla)

a — 9,5 aylık mikzödematöz bir çocuk, burun eyer biçiminde, ağız açık, etli ve dışarı fırlamış bir dil görülmektedir. Doğumundan itibaren yavaş bir büyüme göstermiştir. Halen başını dik tutamamakta ve oturamamaktadır. İştahı az ve konstipedir. Rektal harareti 35, 8 C° dir. Fontaneller açık ve dişleri çıkmamıştır. Kan kolesterol'ü % 210 mg., bazal metabolizma - % 45-48, P B I % 2,1 μ gr., eritrositler 2.920.000 dir.

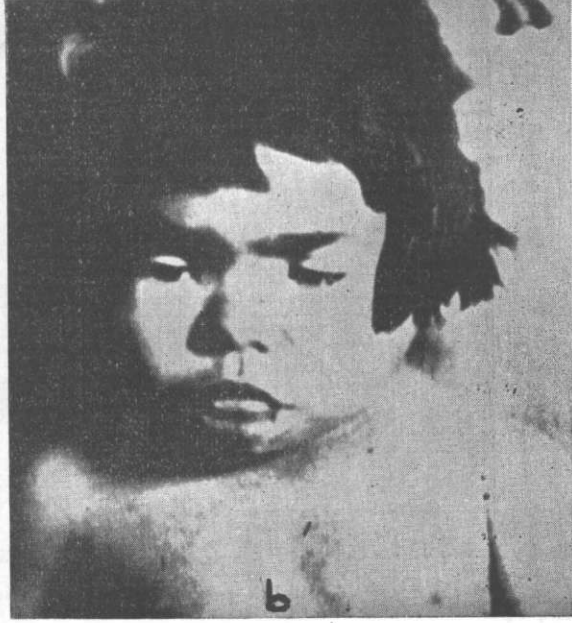
b — Aynı çocuğun oturur durumdaki resmidir. Yukarıda belirtilen semptomlara ilâveten burada şişkin bir karın ve umbilikal herni (hernia) görülmektedir.

c — Aynı hastayı yatar durumda göstermektedir.

d — Aynı çocuğun 5,5 ay thyroid tedavisinden sonra 15 aylık iken durumu. Tedaviden evvelki semptomların gerilediği görülmektedir.

e — 5,5 aylık tedaviden sonra 15 aylık iken yatar durumdaki resmi. Hastanın şişkin karnı yassılaşmış ve umbilikal herni kaybolmuştur.

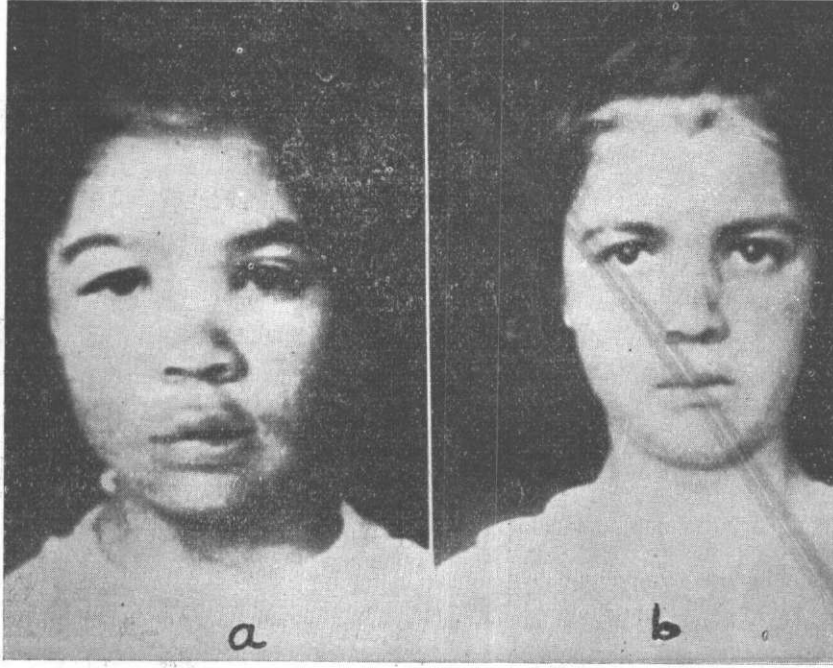
f — 21 ay tedaviden sonra 2 sene 7 aylık iken durumu. Ağız hemen hemen kapanmış, dudaklar çok fazla şiş değil, dil görülmeyecek kadar küçülmüş, 16 dişi mevcut, kolesterol % 162 mg., mental yaş takriben 18 aydır. Eritrositler 4.100.000.



Çocukluk çağı Myxedema'sı (Lisser, Escamilla)

a — Çocukluk çağı myxedema'sı gösteren 12 yaşında bir çocuk. Boyu 76 cm. dir. Kendi yaşının boyu 146,5 cm olması icap ettiğine göre cüce kalmıştır. Memeler develope olmamıştır. Karın şiş, umblikal herni mevcuttur. İlk dişi 3 yaşında çıkmış, 5 yaşında iken ayakda durmağa çalışmış ise de halen dahi ayakta duramamakta ve yürüyememektedir. Konstipedir, 4-6 günde bir dışarı çıkmaktadır. Mantal yaşı 1 senedir. Yani 11 senelik bir mantal gecikme vardır. Yüksek bir renk indeksi gösteren ağır bir anemisi vardır. Hb % 50 ve eritrosit 2.100.000 dir.

b — Aynı çocuğun yüzünü göstermektedir. Ahmak bir görünüş, kaba, kalın ve düz saçlar, eyer biçiminde bir burun, kalın dudaklar ve dışarı fırlamış bir dil görülmektedir.



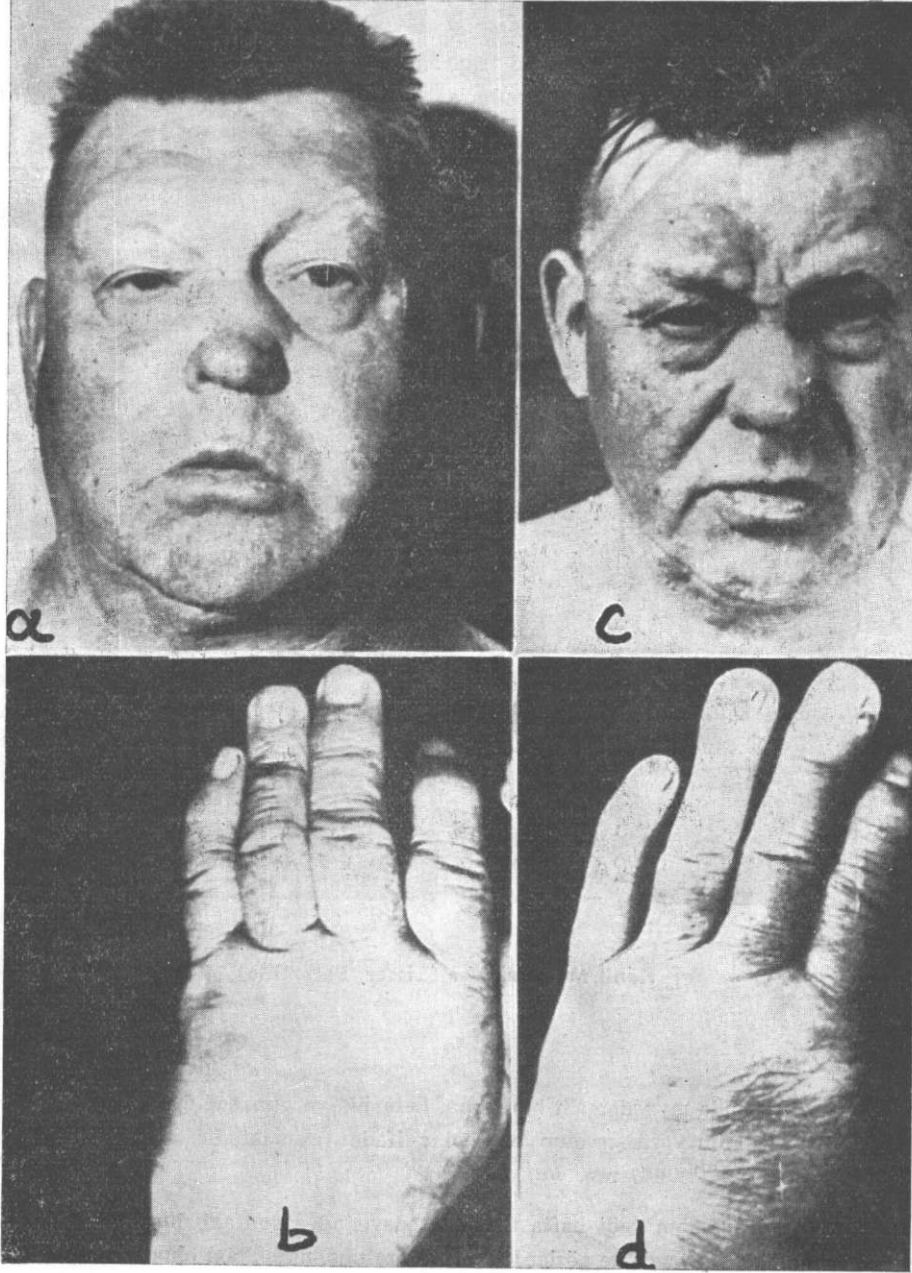
Çocukluk çağı Myxedema'sı (Lisser, Escamilla)

a — Çocukluk çağı myxedema'sı gösteren 14 yaşında bir kız. Mantal yaş 7, abmak bir görünüş, gözlerin etrafında şişkinlik, eyer biçiminde bir burun, şiş ve kalın dudaklar, düz ve kalın saçlar görülmektedir. Konstipedir ve orta derecede sekonder bir anemisi vardır.

b — Aynı hastanın 6 ay thyroid tedavisinden sonraki durumunu göstermektedir.

Kâhilde görülen **hypothyroidism**'de şahıs büyüme çağını tamamlamış olduğundan bunlarda cücelik görülmez. **Hypothyroidism** developman tamamlanmadan evvel meydana gelirse o zaman developmanın durduğu görülür. Diğer semptomlar hemen hemen yukarıda bahsedilenlerin aynıdır. Bunların da yüzlerinde şişkinlik, dudaklarında kalınlaşma görülür. Dilleri büyük, derileri kuru ve kalınlaşmıştır. Fazla mukus teşekkülüne bağlı olarak subkütane doku kalınlaşmıştır (**myxedema**). Saçlar kaba, kalın, kolay kırılır ve seyrek olup yavaş yavaş büyürler. Tırnaklar kalın ve kolay kırılırlar. Seksüel aktivite azalmıştır. Normal seksüel siklus kesilebilir ve bunu sterilite takib edebilir. **Hypothyroidism**'li şahıslar umumiyetle uykulu ve uyusuk bir haldedirler. Hipotermi dolayısıyla üşümekten şikâyetçidirler. Kalp debisi azalabilir, nabız yavaşlar ve kan tazyiki de azabilir. Anemi görülür. Kalp genişlemesi ve umumi adalelerde zayıflık vardır. Bazal metabolizma ve gastrointestinal aktivite azalır ve buna bağlı olarak da hastalarda konstipasyon görülür. Hastalarda iştah kaybı olmasına rağmen kilo kaza-

nabilirler. Bu kilo alışı sebebi ısı prodüksiyonunun azalması ve buna mukabil depo **lipid'leri** şeklinde kalorik bir retansiyonun olması ve doku hidrasyonunun çoğalmasdır.



Kâhil Myxedema'si (Lisser, Escamilla)

a — 56 yaşında myxedema'lı bir erkek hasta. Şişkin bir yüz, sert ve düz saçlar görülmektedir. Nazolâbiyal oluklar kaybolmuştur.

b — Aynı hastanın eli. Parmak ve el sırtı mikzödematöz bir kalınlaşma ve şişlik göstermektedir.

c, d — Aynı hastanın 5 ay thyroid tedavisinden sonraki yüz ve elinin durumu. Yalnızdaki resimde değişiklikler salâh bulmuş, uykulu yüz ifadesi normale dönmüş, nazolâbiyal oluk meydana çıkmıştır.



Kâhil Myxedema'sı (Lisser, Escamilla)

a — 61 yaşında myxedema'lı bir kadın. Letarjik, yorgun, soğuğa karşı mukavemetsiz olan bu hastanın yüzü şiş olup aptal bir ifade taşımaktadır. Bazal metabolizma - % 38, kolesterol % 667 mg.

b — Aynı hastanın yedi hafta thyroid tedavisinden sonraki durumu. Hasta daha genç görünmekte olup yüz ve gözlerdeki şişlik azalmış, nazolabial oluklar daha mütebarizleşmiştir. Bazal metabolizma - % 4, kolesterol % 191 mg.



Tedaviden evvel ve sonra spontanöz Myxedema (Kleiner)

Hypothyroidism de lâboratuvar bulguları :

- 1 — **Bazal metabolizma** - % 15 - 45 e kadar düşer.
- 2 — **P B I** normal seviye olan % 4 - 8 mc gr. ın altına düşer. Umumiyetle bu vakalarda % 1 - 2 mc gr. arasındadır.
- 3 — **Butanol ile ekstre edilebilen iode normalin altına düşer.** Bu kıymet normal olarak çocuklarda % 3,5 - 4 mc gr. ve kâhillerde de % 3 - 6,5 dır. **Butanol ile ekstre edilebilen iode miktarının tayini sirkülasyondaki thyroid hormon hakkında bir fikir edinebilme bakımından P B I** den daha kıymetlidir.
- 4 — **Cholesterol seviyesi normalin üstündedir.** Umumiyetle % 250 - 600 mg. arasındadır. Bazan % 800 - 900 mg. a kadar yükselebilir.
- 5 — **I¹³¹ alınması normalin altına düşer.** Normalde 5 saatta % 5 - 30 dur.
- 6 — **Serum carotene seviyesi umumiyetle artmıştır (carotenemie).**
- 7 — **Glucose tolerance testi eğrisi düşük ve basıktır.**
- 8 — **Alkaline Phosphatase aktivitesi bilhassa çocuklardaki hypothyroidism'de % 90 kadar azalır.**
- 9 — **Umumiyetle sekonder bir anemi görülür.** Anemi ekseriyetle thyroid tedavisi ile düzeltilebilir. **Leucopenie** görülebilir.
- 10 — **İdrar analizi ile idrarda albumin bulunabilir.** Albumin idrar kesesi atonisi ve idrar retansiyonuna bağlı enfeksiyondan ileri gelir.

11 — İdrar 17 - ketosteroid'leri umumiyetle azalır. Erkeklerde 24 saat-
ta 10 mg. ve kadında da 24 saatda 5 mg. ın altındadır.

12 — Normalde çocukların idrarında creatine bulunurken bu gibi ço-
cukların idrarında ise creatine bulunmaz.

Hypothyroidism'de replasman tedavisi :

Thyroid hormonlarının gerek oral ve gerekse parenteral olarak veril-
mesi erken yaşlarda kâfi derecede tedavi edilmemiş konjenital **myxedema**
vakaları hariç olmak üzere diğer **hypothyroidism** vakalarını hemen hemen
tamamen normal hale restore ederler. Kifayetli bir tedavi ile konuşma, iştah
sirkülasyon, gastrointestinal aktivite, bazal metabolizma gibi bütün deęi-
şiklikler dikkati çekecek derecede normale yaklaşır. Bu tedavi ile yüzdeki
tezahürler de geriler ve şahıslar daha çok normal bir görünüş gösterirler.
Deri ve saçlardaki salah yavaştır. Mantal sahadaki salah da hudutludur.
Oral tedavi müsait bir tedavi tarzıdır. İyi regüle edildiği, uygun ve devamlı
tedavi yapıldığı takdirde semptomlar tekrarlamaz. Kurutulmuş **thyroid**
ve **triiodothyromine** ağızdan müessir olduğu halde **thyroxine** ağızdan ve-
rildiğinde inaktiftir. Bunun muhtemel sebebi de suda solubl olmamasıdır.

HYPERTHYROIDİSM

Exophtalmic goiter, Thyrotoxicosis, Parry hastalığı, Graves hastalığı,
Basedow hastalığı, Plummer hastalığı ve Toxic adenomatous goiter
olarak da adlandırılan **hyperthyroidism** tezahürleri **thyroid** materyelin
tedavi maksadı ile fazla miktarda verilmesi neticesi olduğu gibi **thyroid**'in
diffüz hiperplazisi, fokal glandüler hiperplazi veya tümör (**toxic adenoma**)
gibi muhtelif sebepler dolayısı ile **thyroid**'in hiperaktivitesine bağlıdır.

Hayvanlarda eksperimental **hyperthyroidism** ve ona refakat eden
metabolik değişiklikler **thyroid** hormonunun uzun müddet verilmesi ile
veya diyetine total **thyroid** bezi tozunun ilâvesi ile vücuda getirilebilir.

Hyperthyroidism'de **thyroid**'in birçok fonksiyonlarının aktivite dere-
cesi normalin üstüne çıkar. Klinik sendroma umumiyetle **Graves hastalığı**
denildiği gibi **thyroid**'in büyümesi, genişlemesi ve egzoftalmusun sık sık
görülmesi dolayısı ile de egzoftalmik guatr (**Exophtalmic goiter**) da denil-
mektedir.

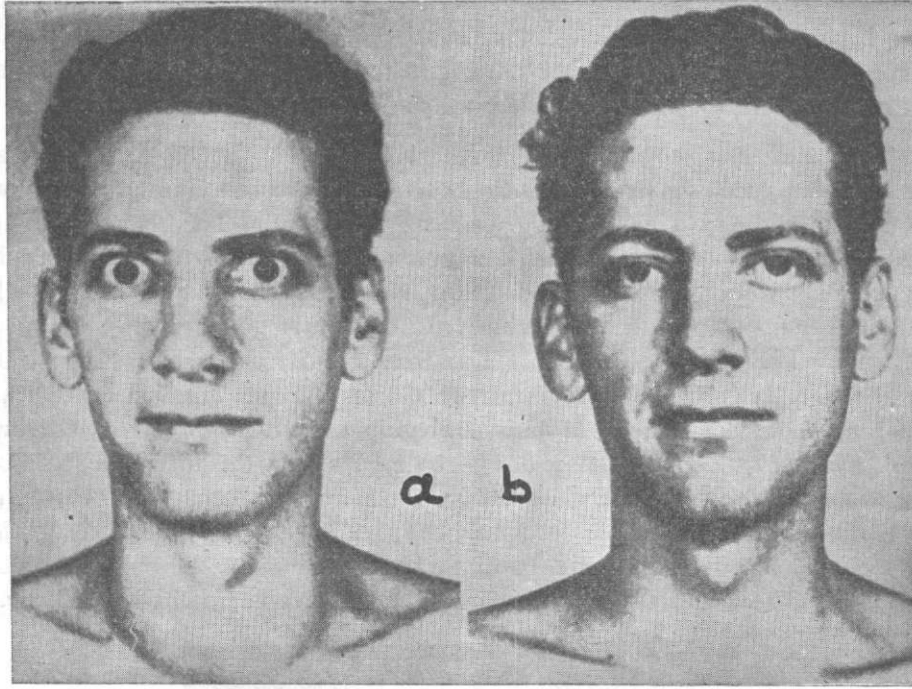
Hastaların yüz ifadeleri sıkıntılı, muztarip ve kırmızıdır. Hastalar
sinirlidirler. Emosyonel sebatsızlık ve stimüluslara karşı fazla reaksiyon
gösterirler. Sinirlilik hali ve emosyonel sebatsızlık bilhassa kadınlarda

daha çok görülür. Meselâ kocası ile beraber yaşamının imkânsız olduğunu bile söylerler. Adali titremeler(**tremor**) ve adali zafiyet görülür. Adali titremeler bilhassa su dolu bir bardağın kaldırılmasında ve el parmaklarının gergin olarak açılmasında daha aşikâr olarak görülür.

Hastalar sıcağa tahammül edemezler. Günlük ihtiyaçtan daha az giyinirler ve geceleyin de daha az örtünürler. Terlemeleri artmıştır. Derileri daima nemlidir. Bu yüzden de **pruritis** görülebilir. İştahları artabilir. **Polyphagie** ve **polydipsie** olmasına rağmen kilo kaybı görülür. Kilo kaybı ısı prodüksiyonunun artmasına bağlıdır. Kalb atışı süratlenir. Umumiyetle dikikada 100 - 130 hattâ 200 olabilir. Kalb atışları gözle görülebilir ve el ile apekte kolayca palpe edilebilir. Kan tazyiki hafifçe yükselir. (150 - 160/90 - 100). Nabız sürati ve tazyiki artar. Gözlerin dışarı çıkması (**exophtalmus**) ından başka **Graefe**, **Möbius**, **Dalrymple**, **Stellwag**, **Joffroy**, **Gifford** gibi karakteristik göz arazları da görülür. Hastalarda **nitrogen** balansı **negatiftir**. Bazan **osteoporesis** görülür. Bazal metabolizma % 30 - 100 artar. Umumiyetle **hypocholesterolemie**, **hyperglycemie** ve **glucosurie** görülür. Şeker toleransı azalmıştır. Proteine bağlı **iode** % 15 - 20 mc gr. a yükselir. Verilen **iode**'un **thyroid** tarafından tutulması normalin üstündedir.



Egzoftalmik guatrlı bir erkek. Bazal metabolizma + % 85 (Lisser, Escamilla)



Egzoftalmik Guatr (Lisser, Escamilla)

- a — Egzoftalmik guatrlı 27 yaşında bir erkek. Bazal metabolizma + % 85. Uykuda nabız 110. Thyroid'in üniform büyümüş olduğu görülmekte.
- b — Aynı hasta 4 hafta I^{131} tedavisinden sonra. Egzoftalmus düzelmiş ve guatrı kaybolmuştur. Nabız normal ve bazal metabolizma - % 10.

Hyperthyroidism'de lâboratuvar bulguları :

1 — Bazal metabolizma + % 30 - 100 arasında yükselir. Normalde + 10 dur.

2 — **P B I** umumiyetle % 5 - 10 mc gr. a yükselir. Normalde % 4 - 8 mc gr. dır.

3 — Butanol ile ekstre edilebilen iode (**B E I**) % 8 - 14 mc gr. arasında bir yükseliş gösterir. Normalde % 3 - 6,5 mc gr. dır. Bu kıymet çocuklarda biraz daha yüksektir. **B E I** tâyini sirkülasyondaki thyroid formonu için daha spesifik olmakla beraber teknik zorluk ve ortama bakır ionunun karışması ile yanlış neticelerin alınması yüzünden **P B I** ye nazaran daha az kullanılmaktadır.

4 — Radyoaktif iode'un alınması hızı artar.

5 — Plâzma kolesterol seviyesi düşük veya normalin alt hududundadır. Normalde % 180 - 240 mg. Hyperthyroidism'de de % 100 - 150 mg. dir.

6 — Glucose tolerance testi umumiyetle dik bir yükseliş ve süratli bir iniş gösterir. Fakat hakiki bir diabetes mellitus grafiği vermez.

7 — Hafif bir glucosurie görülür.

Tedavi maksadı ile hiperfonksiyona uğramış olan thyroid dokusunun hepsi veya bir kısmı cerrahi olarak çıkarılır veya thyroid hormonunun sentezine mani olan thyroid inhibitörü ilaçlar veya I^{131} v.s., ile yapılır.

Toksik olmayan guatrlar (nontoxic goiter, struma) : Guatr terimi umumiyetle thyroid bezinin büyümesine verilen bir isimdir. Guatr familial da olabilir. Gebelik esnasında hyperthyroidism'in anti - thyroid ilaçlarla tedavisi sonucu yeni doğan çocuklarda guatr meydana gelebildiği gibi yeni doğan çocukların soya fasülyesi sütü ile beslenmeleri de guatr tevlit edebilir. Toksik olmayan guatrların çeşitlerinden bazıları aşağıya alınmıştır.

Basit guatr :

Bu guatra andemik veya puberte guatrı da denir. Ekseriyetle kızlarda puberteden hemen sonra görülür. Cobalt, iodide'ler veya anti - thyroid ilaçların kullanılması ile husule gelebilir.

Andemik guatr ismi iode'ca fakir bölgelerde adenomatöz, kolloid veya nodüler kolloid guatrlar şeklinde görülmesinden dolayı verilmiştir. Bu tip guatrlarda toksisite arazi yoktur. Umumiyetle guatr thyroid'in diffüz ve simetrik şekilde büyümesi ve kolloidin artması ile müterafıktır.

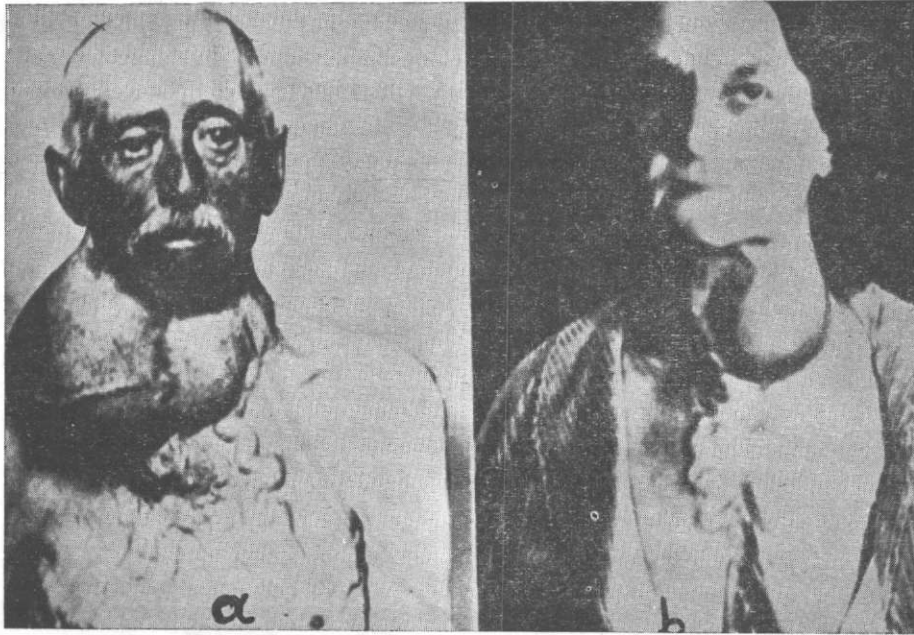


Basit kolloid Guatr (Lisser, Escamilla)

On yaşındaki bir kız çocuğunda basit kolloid guatr. Hasta ve ebeveyni andemik guatr bölgesinde doğmuşlardır. Bazal metabolizma - % 3, kolesterol % 215 mg. dir.

Toksisite göstermeyen nodüler (adenomatöz) guatr :

Guatr bölgelerinde sık sık görülür ve puberteyi müteakip meydana çıkar. Bu tip guatrda **thyroid** fonksiyonu normal olarak senelerce devam edebilir. Fakat bilahara **hyperthyroidism** görülebilir. Bezin büyüklüğü basit adenomadan geniş multinodüler guatra kadar çeşitli derecelerdedir.



Adenomatöz Guatr (Lisser, Escamilla)

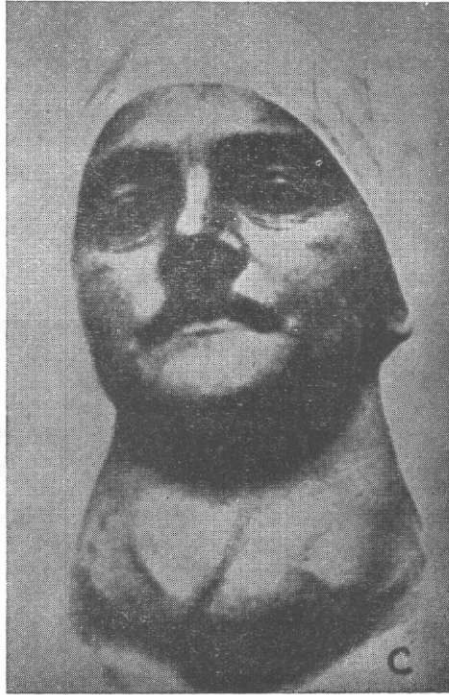
a — 77 yaşında adenomatöz guatrlı bir erkek hasta. Guatrı 11 yaşında teşekkül etmiş. Toksisite göstermiyor.

b — 55 yaşında adenomatöz guatrlı bir kadın hasta. Guatrı 12 yaşında teşekküle başlamış her iki hastada da mania dolayisi ile kollateral sirkülasyonun husulü görülmektedir.



Soliter adenoma (a)

Andemik mültinodüler ve sistik nontoksik Guatr (b)



Diffüz mültinodüler kolloid Guatr (c) (Lisser, Escamilla)

Kretinoid guatr (Cretinoid goiter)

Guatr bölgelerinde çok sık görülür. **Hypothyroidism** veya **myxedema** tezahürleri gibi **cretinism** ile müterafıktır.

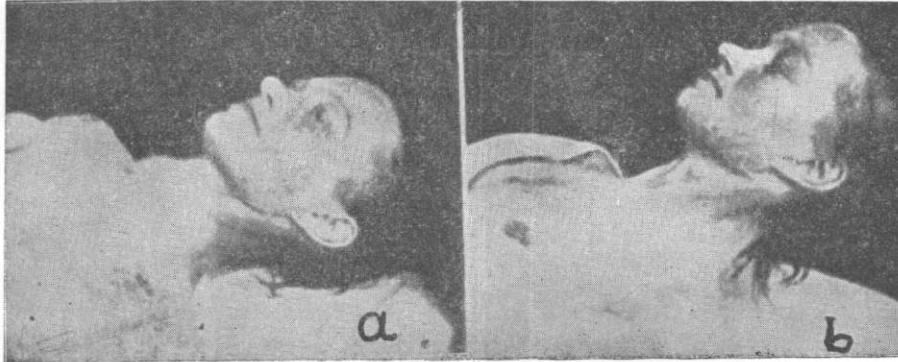


Cretinoid Goiter (Lisser, Escamilla)

Cretinoid goiter'li 45 yaşında bir kadın. Bazal metabolizması - % 11, serum **cholesterol** % 314 mg., **P B I** % 2,9 mc gr., ailesinin birçok fertleri guatrlı.

Guatr plonjan (Goiter Plongeant):

Plonjan guatr ufak, hareket ettirilebilen ve umumiyetle adenomatöz bir guatr'dir. Yatar vaziyette elle itilince kaybolabilir.



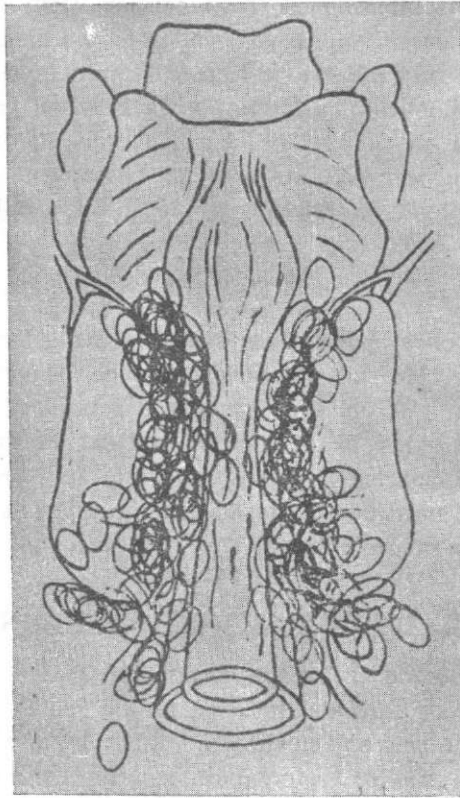
Goiter Plongeant (Lisser, Escamilla)

Plonjan guatr (a) yatar vaziyette (b) elle itince kaybolmuştur.

PARATHYROID BEZİ HORMONU (PARATHORMONE)

1877 senesine kadar **parathyroid**'lerin mevcudiyeti bilinmiyordu. O sene Upsala Üniversitesinde bir talebe olan **İvar Santström**'ün **parathyroid**'lerin mevcudiyetlerini keşfini müteakip 1891 senesinde **Gley** tarafından **thyroid bezi** ile **parathyroid bezleri** arasındaki anatomik fark gösterildi.

Parathyroid bezleri umumiyetle dört adet (iki çift) dir. Fakat dört çifte kadar da olabilir. Umumiyetle bir çifti üst (**superior**) veya iç (**internal**) **parathyroid bezi** diye adlandırılır. Bunlar **thyroid** dokusuna gömülmüş bir vaziyette olabilirler. Diğer çifti **thyroid**'in dorso lâteral yüzüne yerleşmiş



Parathyroid bezlerinin umumî lokalizasyonu (Thompson)

olup alt (**inferior**) veya dış (**external**) **parathyroid** bezi diye adlandırılır. **Parathyroid** bezlerinin gerek sayıları ve gerekse anatomik yerleri değişik olabilir. Meselâ **thymus** içine gömülmüş olarak veya boyun ve göğsün herhangi bir yerinde de aksesuar **parathyroid**'lere rastlanabilir.

Parathyroid bezleri oval biçimde olup her birisinin uzunluğu takriben 6 mm. ve bütün **parathyroid** bezlerinin total ağırlığı 0,1 gr. kadardır.

Parathyroid bezlerinin **thyroid** bezi ile çok sıkı bir anatomik yakınlığı bulunmasına rağmen vazifesi ve embriyolojik bir münasebeti yoktur. Bez histolojik olarak kısmen kolloidsiz hiperplâstik **thyroid** dokusuna benzer. Kapiller sinüslerle birbirlerinden ayrılmış ve birbirine sıkıca yapışmış olan iki nevi hücreden yapılmıştır. Bu hücrelerin bir kısmı geniş nükleuslu olup sitoplazmalarında granülasyon azdır. Diğer hücrelerin sitoplazmalarında fazla miktarda granülasyon mevcuttur. Bu hücrelere **oxyphyl hücreler** denir. **Parathyroid** bezleri kanlarını **arteria thyroidea inferior**'dan alırlar ve fazla miktarda kan damarı ihtiva ederler. Buna mukabil sinir muhtevaları çok azdır.

Parathyroid'lerin bir hormon ifraz ettikleri 1925 de **Collip** tarafından gösterilmiştir. Sığır **parathyroid** bezlerinden elde edilen ekstraktın normal köpeklerle zerk edilmesi ile bunların kan **calcium** seviyesinin yükseldiği görülmüştür. Paratiroidektomize hayvanlarda görülen kan **calcium** seviyesinin düşmesi, tetani ve nihayet ölüm gibi tezahürler bu ekstraktın verilmesi ile düzelir. Yani kan **calcium** seviyesi normale döner, tetani hafifler ve hattâ düzelir, nihayet günlük zerkler ile de ölüm önlenir.

KİMYASI

Hormon yakın bir zamanda **Ramussen** ve **Craig** tarafından pür bir şekilde elde edilmiştir. Moleküler ağırlığı takriben 7.000 dir. Strüktürü çeşitli **amino acid**'lerin belli olmayan bir sıra dahilinde dizilmesi ile meydana gelen 83 **amino acid** bakiyeli bir zincir halindedir. Protein tabiatında olduğundan proteolitik enzimler ve asit hidrolizi ile inaktive edilir. Dolayısı ile de ağızdan alınınca inaktif hale geçer. Bu bakımdan hormon ancak parenteral yol ile alınınca müessirdir.

PARATHYROID HORMON SEKRESYONUNUN REGÜLASYONU

Parathyroid hormon sekresyonunun sinirsel veya hormonal olarak kontrol edildiğine dair kati deliller olmamakla beraber bazı müşahedeler **parathyroid** hormon sekresyonu üzerine **adenohipofizin** (**adenohipofizeal parathyrotrophic hormone**) tesir yapabileceğini düşündürmektedir. Bu vasıta ile de diğer endokrin bezlerle bir ahenk içersinde bulunduğu söylen-

mektedir. Sinirsel kontrol ise **parathyroid**'lerin innervasyonunun az oluşu sebebi ile sekresyonun sinir sisteminin regülatuvar kontrolü altında olması ihtimali çok azdır.

Hormon sekresyonu esas itibarile plâzma **calcium** ion konsantrasyonu ile regüle edilir. **Calcium** seviyesinin düşmesi **parathyroid hormon** sekresyonunun artmasını, artması da hormon sekresyonunun azalmasını mucip olur. Eğer serum **iyonize calcium** seviyesi **fluoride** veya **oxalate** zerkleri ile düşürülürse normale dönüş ancak **parathyroid**'lerin sağlam olmaları ile mümkündür. Paratiroidektomili hayvanlarda bu tecrübe yapılırsa kan **calcium** seviyesi düşük olarak kalır.

Luckhardt'ın deneyleri ile **hypocalcémie**'li hayvan kanı **parathyroid** bezlerden perfüzyonunu müteakip diğer bir hayvana zerk edilirse bu hayvanda **hypercalcémie** husule getirdiği gösterilmiştir. Bunun aksi olarak da **calcium** seviyesi normal olan bir kan eğer **parathyroid**'den perfüzyone edilir ve bilahara da diğer hayvana zerk edilirse bu hayvanda **hypercalcémie** görülmez. Bu deneyler de göstermektedir ki **parathyroid**'lerin hormon ifraz eden hücreleri serum **calcium**'una (Ca^{++}) hassastırlar. Dolayısı ile de esas hormonal sekresyonun regülasyonu plâzmanın **calcium** ion konsantrasyonu ile olmaktadır.

METABOLİK TESİRLERİ

Parathormone'un gösterilmiş olan iki tesiri vardır.

1 — **Parathormone** glomeruler filtrattaki inorganik **phosphate**'ın renal tübüler reabsorpsiyonunu inhibe eder. Yani azaltır. Bunun neticesi olarak da idrar ile **phosphate** itrahi artar ve plâzma **phosphate** seviyesi düşer (**hypophosphatémie**). Plâzma **phosphate** seviyesinin azalması da plâzma **calcium** seviyesinin yükselmesini (**hypercalcémie**) mucip olur. Fosfatürik tesir **phosphate**'ın glomerüler filtrasyonunun artması hallerinde de mümkündür. Hormonun fosfatürik tesirinin husulünde bu hal lüzumludur.

Plâzma **calcium** seviyesinin yükselmesinde lüzumlu olan **calcium** bir **calcium** ionu deposu olan kemiklerden sağlanır. **Parathormone** sekresyonunun azalması veya yokluğu hallerinde ise renal **phosphate** reabsorpsiyonu artar ve dolayısı ile serum **phosphate** seviyesi yükselir (**hyperphosphatémie**). Buna bağlı olarak da serum **calcium** seviyesi azalır (**hypophosphatémie**).

Prathormone'un böbreklerde **phosphate** reabsorpsiyonu üzerine olan tesiri **Tweedy** ve **Campbell** tarafından gösterilmiştir. Bunlar ameliyat ica-

bı olarak **thyroid** ve **parathyroid**'leri beraber çıkarılmış olan tiroparatiroidektomize farelere P^{32} ile işaretlenmiş radyoaktif **phosphate** verdiklerinde bu işaretli **phosphate**'ın idrar ile itrahının azaldığını ve farelerin vücudunda fazla miktarda tutulduğunu göstermişlerdir. Bu bulguların olabilmesi de P^{32} nin tübüler reabsorpsiyonunun artmasına bağlıdır. Eğer bu farelere ameliyattan hemen sonra **parathyroid** ekstresi zerk edilirse o zaman P^{32} nin gerek idrar ile itrahının ve gerekse dokulardaki retansiyonunun normale döndüğü görülür. Bilâteral nefrektomiden sonra **parathyroid hormon** zerki verilen P^{32} nin taksim veya retansiyonu üzerine hiç bir tesiri olmaz. Bu ve buna benzer diğer çalışmalar **parathormone**'un böbrek tübülilerinde **phosphate**'ların reabsorpsiyonunu inhibe ettiği kati olarak gösterilmiştir.

Parathormone'un **calcium** metabolizması üzerine olan tesirinin mekanizması kati olarak tespit edilememiştir. **Parathormone** zerklerinin renal tübüler inorganik **phosphate** reabsorpsiyonunu inhibe ettiği ve buna bağlı olarak idrarla **phosphate** itrahının arttığını, kan **phosphate** seviyesinin azaldığını dolayısı ile de kan **calcium** seviyesinin yükseldiğini yukarıda söylemiştik. Hiperkalsemik tesir bu olayla alâkalı olduğu gibi aşağıda 2. maddede bildirilmiş olan tesir ile de alâkalıdır. **Parathormone**'un bu hiperkalsemik tesirini ilk defa 1925 de **Collip** göstermiştir. **Collip, parathyroid**'lerden hazırladığı ekstreyi normal köpeklerle zerk ettiğinde bu hayvanlarda **hypercalcémie** görmüş ve paratiroidektomili köpeklerde görülen **tetanie**'nin de **parathyroid** ekstresi zerkleri ile görülmediğini veya husule gelmiş olan **tetanie**'nin kaybolduğunu ve **hypocalcémie**'nin normale döndüğünü göstermiştir.

Parathormone hiperkalsemik tesirini kemiklerdeki **calcium** depolarını mobilize etmek sureti ile yapar. **Parathyroid** sekresyonunun artması (**hyperparathyroidism**) hallerinde **hypercalcémie** ile beraber kemiklerde görülen dekalsifikasyonun sebebi budur.

Barnicot on günlük farelerden çıkarılan **parathyroid** bezlerini aynı hayvanların çıkarılan paryetal kemiğine raptetmiş ve **parathyroid**'e yakın kemik kısmında hızlı bir rezorpsiyon görmüştür. Bu deney de **parathormone**'un kemikten **calcium**'u mobilize ettiğini ve **calcium** depolanmasını azalttığını göstermiştir.

Parathormone ile **D vitamini** arasındaki hiperkalsemik tesir bakımından bir benzerlik görülür ise de bu tesirler birbirinden farklıdır. **D vitamini** esas itibarı ile bağırsaklardan **calcium**'un absorpsiyonunu hızlandırarak **hypercalcémie** yapmaktadır. **Parathormone** ise hiperkalsemik tesirini bu yol ile değil kemiklerdeki **calcium**'u mobilize etmek sureti ile yapmaktadır. **Parathyroid** yetersizliğinde meydana gelen **tetanie**'de yüksek dozda **D vitamini** iyi gelmesinin bir sebebi de bu vitamin tesiri ile bağırsaklardan

calcium absorpsiyonunun artması neticesi **tetanie**'ye sebebiyet veren **hypocalcémie**'nin düzelmesidir.

2 — **Parathormone**'un iyi tetkik edilmiş olan bu ikinci tesiri kemikte organik metabolizma üzerine olan direkt tesirdir. Bu tesir histolojik olarak kemikte bağ doku proliferasyonunun artması ile müterafık osteoklâstik aktivitenin çoğalması şeklinde tezahür eder.

Parathormone'un primer tesirini kemik hücrelerinde **citric acid (citrate)** husulünü stimüle etmek sureti ile yaptığı tahmin edilmektedir. Buna kan **citrate** seviyesinin yükselmesi refakat eder. **Citrate** oksidasyonunu sınırlayan **isocitric acid dehydrogenase**'in sınırlı bir miktarının mevcudiyetinde hücrelerde fazla **citrate**, **phosphate**'in yerini alır. Bu suretle de kemik tuzları daha solubl bir hal alırlar. Dolayısı ile de **calcium**, **phosphate** ve diğer maddelerin mobilizasyonu artar. Bunun neticesi olarak da **plâzmada calcium** konsantrasyonu ile **üriner calcium** ve **phosphate** itrahi artar. **Hyperparathyroidism**'de **calcium** depolanmasının azalması vardır. Bu da **hypercalcémie** ve dekalsifikasyon ile neticelenir. Bu hallerde serum **alkaline phosphatase**'da artar. Bu da kemiklerde salah bulan hastalardaki osteoblâstik aktivite artışının bir inikâsıdır.

HYPOPARATHYROIDİSM

Hayvanlarda tecrübi olarak, insanlarda da **parathyroid** tümörlerinde **parathyroid** dokusunun geniş miktarda çıkarılması ile veya tiroidektomi ameliyatı sırasında **parathyroid**'lerin de beraber çıkarılması ile husule gelebilir.

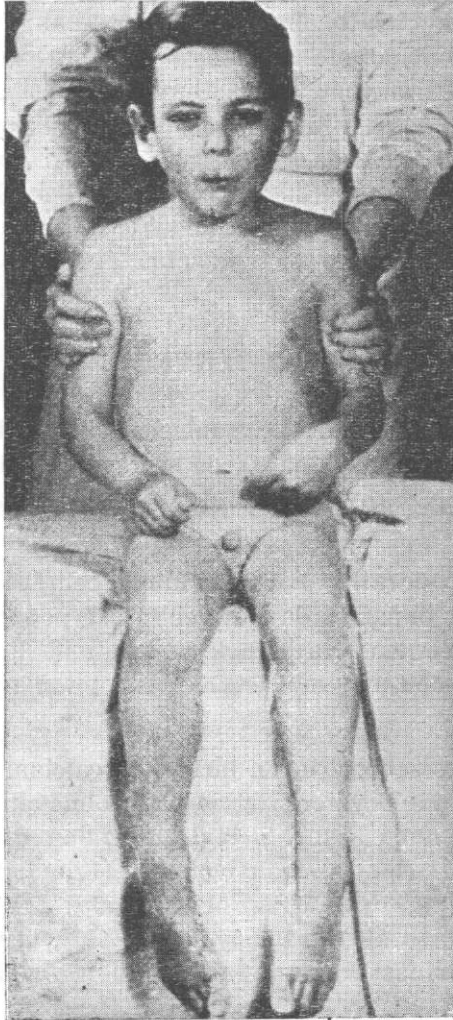
İnsanlarda **hypoparathyroidism**'in klinik belirtisi **tetanie**'dir. **Tetanie** **parathyroid**'e bağlı olmadan da görülebilir. **Hypoparathyroidism**'e bağlı **tetanie**'yi diğer tiplerden ayırdetmek maksadı ile **hypoparathyroidism**'e bağlı **tetanie**'ye **hypoparathyroid tetanie** veya **tetania parathyroopriva** denir.

Tetanie'nin esas sebeplerinden birisi kan **calcium** konsantrasyonunun azalmasıdır. **Parathyroid** yetersizliğine bağlı olmayan diğer **tetanie** şekillerinde de kan **calcium**'u azalır. **Tetanie**'de azalan **calcium** bilhassa **total calcium**'un **diffüzzibl (ionize)** fraksiyonudur. Bilindiği gibi kan **calcium**'u normalde % 9 - 11 mg. dir. **Diffüzzibl (dializabl)** fraksiyonu % 6 mg. ve **nondiffüzzibl (nondializabl)** fraksiyonu da % 4 mg. dir. **Hypoparathyroidism**'de azalan bilhassa serum **calcium**'unun **diffüzzibl** fraksiyonudur.

Hypocalcémie'nin **tetanie** meydana getirmesinin sebebi **calcium** iyonlarının kapiller permeabilite üzerine olan tesirinden başka bilhassa nöro-

müsküler eksitabiliteyi azaltıcı tesiri olmasındandır. **Hypocalcémie** olunca nöromüsküler eksitabilite artar. Kan **calcium**'u % 7 - 8. mg. gibi hafif bir **hypocalcémie** gösteren hastalarda **tetanie** arazi ancak bazı muayyen tenbihler yapıldığı zaman görülür. Spontan olarak görülmez. Onun için buna klinikte **gizli tetani** denir. Kan **calcium**'u % 6 - 7 mg. a inerse o zaman **tetanie** arazi spontan olarak görülür. Buna da **manifest tetanie** denir.

Bu şahıslarda fibriler adale seyirmelerini jeneralize tremorlar takip eder, adale tonusu artar. Ağrılı klonik spazmlar görülür. Bilhassa çocuklarda el ebe eli şeklini alır. Ayak parmakları tabana doğru bükülür. Bunu



Çocukta Tetanie (Thompson)

müteakip lâringeal spazm ve asfiksi ile müterafık tonik spazmlar ve umumi konvülziyonlar görülür. **Glottis** ve **larynx** adalelerinin spazmları neticesi olarak gürültülü ve horoz ötmesi şeklinde inspirasyonlar meydana gelir. Bu çeşit adale spazmlarına **spasmophilie** denir. Leziyon otonomik sinirlerde ve düz adalelerdedir. Buna kalb, gastrointestinal ve üriner yol adaleleri de iştirak eder. Hasta tedavi edilmezse ölüm vukua gelir.

Hypoparathyroidism'de diğer bulgular :

Calcium'un üriner itrahi azalır.

Serum **inorganik phosphore** konsantrasyonu artar. (% 4 - 6 mg.)

İnorganik phosphore'un üriner itrahi azalır.

İnorganik magnesium konsantrasyonu azalır. (% 1,5 - 1,8 mg).

Parathormon diğer tetanie şekilleri ile beraber **parathyroid tetanie**'sinde kıymetli bir tedavi vasıtasıdır. Hormon zerkinden sonra **hypocalcémie** ile ilgili olan klinik belirtiler serum **calcium** seviyesinin normal seviyeye gelmesi ile gitgide kaybolur. Bazı ahvalde **parathormone**'un sık sık zerk edilmesi neticesi uzviyetin bu hormona cevap vermediği görülebilir. Bu olaya **parathormone**'a karşı bir **anti-hormone**'un gelişmesi sebep olarak gösterilebilir. **Parathormone**'a karşı teşekkül eden bu refrakter durumda **hypocalcémie**'nin düzeltilmesi için umumiyetle ağızdan veya acil vaka'larda da damardan **calcium gluconate** verilmelidir.

Hypoparathyroid tetanie tedavisinde **hypocalcémie**'yi düzeltmek için **parathormone** ve **calcium gluconate**'dan başka yüksek dozda **D vitamini**, **dihydrotachysterol** ve süt vs., gibi **calcium** muhtevası bol gıdalar da verilmelidir. Esasen **parathormone** ihtiyacı besindeki **calcium** miktarına göre değişir. Besin **calcium**'ca ne kadar zengin ise **clacémie**'yi normal seviyede tutmak için lüzumlu hormon miktarı o kadar azalır. Hormonun uzun zaman zerki **hyperparathyroidism**'e sebep olabilir ve kemiklerin zararına bir **hypercalcémie** husule getirebilir. Bunun için hormon tedavisi esnasında sık sık **calcémie** dozajı yapılarak **calcémie** kontrol edilmelidir.

Parathormone bu klâsik kullanılma yerinden başka maksatlarla da kullanılabilir. Kemiklerde toplanmış olan kurşunu mobilize edip idrar ile itrahinı attırdığından kronik kurşun zehirlenmelerinde kullanılabilir. Fakat bu hususta ihtiyatlı olmalıdır. Çünkü hormon tesiri ile birden bire fazla miktarda kurşunun dolaşıma geçmesi tehlikeli olabilir. Kemiklerde **radium** çökmesi de **parathormone** ile tedavi edilebilir.

Bunlardan başka ayrıca bazı ahvalde akciğer kanamalarına karşı da kullanılabilir.

HYPERPARATHYROIDİSM

Hyperparathyroidism hayvanlarda **parathyroid** ekstre veya hormonunun devamlı ve fazla miktarda verilmesi ve insanlarda da **parathyroid**'lerin tümör veya hiperplâzisi neticesi olarak görülür.

Hyperparathyroidism'de görülen esas olaylar şunlardır.

Üriner **inorganik phosphate** itrahi artar.

Üriner **calcium** itrahi çoğalır.

Serum **inorganik phosphore** konsantrasyonu azalır.

Serum **calcium** konsantrasyonu artar.

Serum **alkaline phosphatase** aktivitesi artar.

Serum **citrate** konsantrasyonu artar.

Serum **glucosamine** konsantrasyonu artar.

Üriner **citrate** itrahi çoğalır.

Üriner **calcium** ve **phosphate**'ın üriner artışının esas kaynağı iskelettir. Ağır ve primer **hyperparathyroidism** klinikte **Osteitis fibrosa cystica** hastalığını husule getirir. Gerek **Osteitis fibrosa cystica** da ve gerekse devamlı ve mükerrer **parathormone** zerklerinde yukarıda da umumi olarak belirtildiği gibi serum **calcium** konsantrasyonu yükselir, **phosphate** konsantrasyonu azalır ve renal **calcium** itrahi artar. **Hyperparathyroidism**'de fazla miktarda **calcium** kaybı kemiklerde fraktür kabiliyetinin artmasını mucip olan bazı değişikliklere sebebiyet verir. Kemiklerde trabeküler ve kortikal kemik rezorbsiyonu meydana gelir ve bunun neticesi olarak diseminasyon ve sistik dekalsifikasyon görülür. Bu yüzden de kemiklerin kırılma kabiliyeti artar, deformasyonlar görülür. Dev hücreler, osteoklastlar, nefroz, hemoraji, kemik iliğinin fibröz replâsmanı gibi kemik metabolizmasında görülen değişiklikler serum **alkaline phosphatase**'in yükselmesi ile müterafıktır. İyileşme prosesi osteoblastların görülmesi ile müterafıktır.

Parathormone'un tesiri yalnız mineraller üzerine değildir. Kemiğin organik maddeleri üzerine de müessirdir. **Parathormone** kemik dokusunun degradasyonunu da regüle ettiğinden kemik matriksi üzerine vuku bulan bu tesir ile plâzma **glucosamine** miktarı da artar.

Hyperparathyroidism de vücut sıvılarında **calcium** konsantrasyonunun artmasını ekseriya muhtelif dokularda **calcium phosphate**'in depolanması takip eder. Bu dokular meselâ kalb, böbrekler, mide, arterler, bronşlar ve pulmoner alveollerdir. **Hyperparathyroidism**'de böbrek veya alt idrar yollarında taş keşekkülü de görülür. Bunun sebebi de idrarda **calcium** ve **phosphate** konsantrasyonunun artmasıdır.

Hyperparathyroidism semptomları insanlarda ilerlemiş böbrek yetersizliği veya kronik nefrit'de de husule gelebilir. Kronik nefrit'deki böbrek

yetersizliği kanda **phoshate** retansiyonuna sebebiyet verir. Bununla alâkalı olarak da serum **calcium** seviyesi düşer. Meydana gelen **hypocalcémie**, **parathyroid** hiperplâzisine yol açar ve böylece de **hyperparathyroidism** semptomları meydana gelmiş olur. Eskiden kronik nefrit'de hiperplazik olarak bulunan **parathyroid**'lerin nefrit'e sebep olduğu sanılmakta idi. Halbuki bu izahlardan da anlaşılacağı gibi nefrite sebep **parathyroid** hiperplazisi değil bilâkis bu hiperplazi nefrit'in bir neticesidir.

Tedavi tümörün çıkarılması ile yapılır.

BİYOLOJİK STANDARDİZASYON

Parathormone'un internasyonal bir standardı yoktur. Bu bakımdan hormonun potansiyeli biyolojik metodlar ile tâyin edilir.

1 — U. S. Farmakopesi Ünitesi (U. S. P.) : Normal köpeklere (8 - 16 kg.) subkütane zerkten sonra 16 - 18 saat içinde serum **calcium**'unu % 1 mg. dan az olmamak üzere arttıran ekstrakt miktarının 1/100 dür.

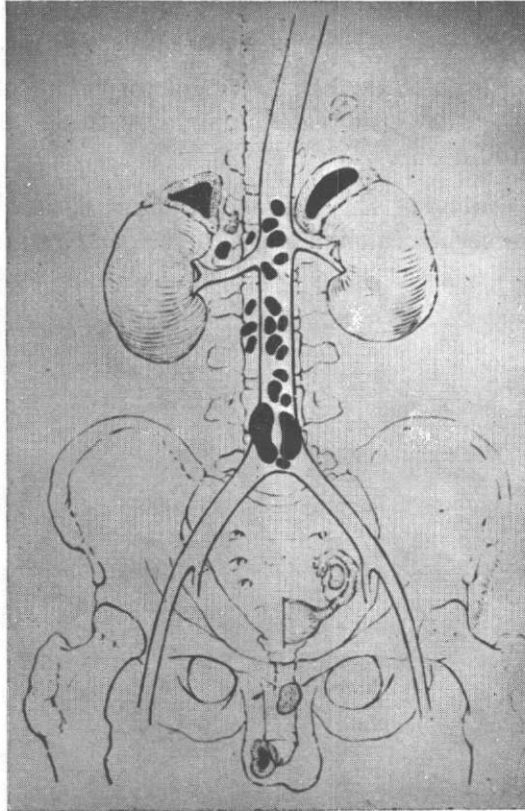
2 — Collip Ünitesi : Takriben 20 Kg. lık normal köpeklere enjeksiyondan sonra 15 saat içinde serum **calcium**'unda % 5 mg. bir yükseliş temin eden miktarın 1/100 ü dür.

3 — Hanson Ünitesi : Enjeksiyondan sonra 6 saat içinde paratiroidektomize köpeğin serum **calcium**'unu % 1 mg. arttıran miktarın 1/100 ü dür.

ADRENAL MEDULLA HORMONLARI

Memelilerde adrenal bezler embriolojik ve fonksiyon bakımından birbirinden farklı fakat anatomik olarak birbirine çok yakın alâkalı iki kısımdan yapılmıştır. Bazı aşağı hayvanlarda meselâ bir nevi balık familyesi olan **Elasmobranch**'larda ise adrenal bezin iki kısmı birbirinden ayrı olarak bulunmaktadır.

Bezin merkezî kısmına **medulla**, dıştaki kısmına da **cortex** denir. **Adrenal medulla** nöral çıkıntıdan husule gelen sempatik ganglionların ilksel hücrelerinden meydana gelir. Yani sinirsel menşelidir. Bu bakımdan da



Adrenal ve ekstra adrenal dokular (williams)

adrenal medulla splanknik sempatik sinirler ile sıkı surette irtibatta ve kontrol altındadır.

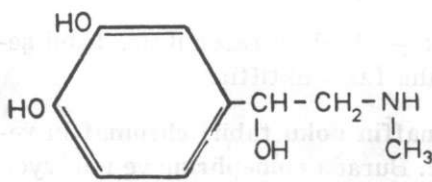
Adrenaller vücudun en çok kan şebekesini havi dokularından birisidir. Arterler **cortex**'de zengin pleksuslar yaptıktan sonra medüller sinüslerine kadar uzanırlar. Adrenal bezler ağırlığının her gramı başına dakikada 6 - 7 ml. kan alırlar.

Medulla polihedrik hücrelerin sıkı sıkıya bir araya gelmesinden yapılmıştır. Bu hücre grupları birbirinden santral venaya dökülen kan sinüsleri ile ayrılmışlardır. **Medulla** hücrelerinin protoplazmalarında **osmic acid** ile siyaha ve **chromate**'lerle koyu kahve renge boyanan bir takım granüller mevcuttur. Granüller medüller ifrazın bir deposu olarak kabul edilirler.

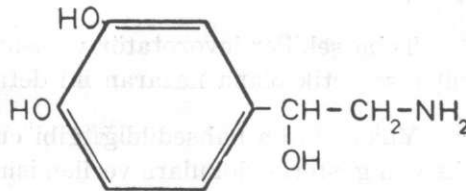
Adrenal bezlerin yalnız medullasının cerrahî olarak çıkarılmasına **adrenal demedüllasyon** denir. **Adrenal demedüllasyon** yapılması adrenal medüller fonksiyon kaybı ile neticelenen aşikâr fizyolojik bir tesir göstermez. Uzviyette **adrenal medulla**'dan başka yerlerde de çok yaygın olarak tali **chromaffin dokular** mevcuttur. Bu **chromaffin dokulara paraganglia** denir. Adrenal demedüllasyonun âşikar bir fizyolojik hipofonksiyon tesir göstermemesinin sebebi de bu tali **chromaffin dokulardır**.

KİMYASI

Adrenal medulla'dan **epinephrine** (adrenaline) ve **norepinephrine** (noradrenaline) olmak üzere iki hormon ifraz edilir.

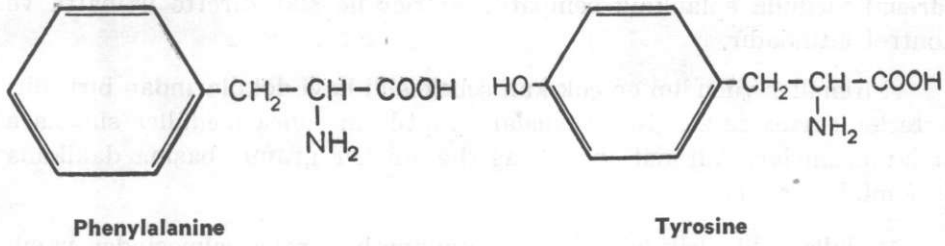


Epinephrine
(Adrenaline)



Norepinephrine
(Noradrenaline)

Bu maddeler **catecholamine**'lerdir ve **tyrosine**, **phenylalanine** ile çok yakın alakalıdır.



Formülüne dikkat edilirse **epinephrine**, **tyrosine**'den meta pozisyonunda bir ilâve OH grubu ihtiva etmesi, yan zincirin β karbonuna bir OH bağlanmış olması, **carboxyl** grubu ihtiva etmemesi ve N atomuna bir **methyl** grubu bağlanmış olması ile ayrılır. **Norepinephrine**'de bu sonuncu husus yoktur yani **methyl** grubu bağlanmamıştır.

Epinephrine kristal halde ilk izole edilen hormondur. Bu izolasyon 1899 da **Abel** ve 1901 de de **Takamine** tarafından ayrı ayrı olarak yapılmıştır.

Adrenal medulla ekstraktlarının biyolojik aktivitesinin yalnız **epinephrine**'e bağlı olmadığı kısmen **epinephrine**'den başka bir maddeye (**norepinephrine**) bağlı olduğu 1946 da **Von Euler** tarafından gösterilmiştir. Formülde de görüldüğü gibi **norepinephrine**'in **epinephrine**'den farkı **epinephrine**'deki N - **methyl** grubunun eksik olmasıdır.

Adrenal medulla ekstraktlarındaki **epinephrine** ve **norepinephrine**'in relatif miktarları türler arasında farklar gösterir. İnsan **adrenal medulla** ekstraktları hormonal aktivitesinin takriben % 10 - 30 u **norepinephrine**'e aittir. Kedi medullasında bu iki hormon takriben eşit miktarda bulunurken balina balığı medullasında ise % 90 - 100 ü **norepinephrine**'dir. Ticaretteki **epinephrine** müstahzarları % 10 - 20 **norepinephrine** ihtiva ederler.

Tabii şekiller levorotatör ve sentetik şekilleri de rasemiktir. Tabii şekiller sentetik olana nazaran iki defa daha fazla aktiftir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi **chromaffin doku** tabiri **chromaffin** reaksiyon gösteren dokulara verilen isimdir. Burada **epinephrine** ve muayyen alâkalı bileşikler **bichromate** (**dichromate**) veya **iodate** ile oksidasyona uğrayarak renkli bileşikler meydana gelir. İnsanda **Adrenal medulla**'dan başka **chromaffin** reaksiyonu veren maddeler **paraganglia**'da bulunan hücrelerle sempatik sinir sisteminin muhtelif kısımlarında mevcut hücrelerde de bulunur. Bu hallerde **sympathin** olarak isimlendirilen materyel **norepinephrine**'dir. Bu postganglionik sempatik liflerde teşekkül eder ve adrenajik sinirlerin kimyasal nakledicisi olarak kabul edilir.

Epinephrine'in spesifik olmayan bir kaç renk reaksiyonu vardır.

1 — Asit solüsyonda Fe Cl_3 ile yeşil bir renk verir.

2 — **Folin uric acid** veya **tyrosine** reaktifinin redüksiyonu ile (**tungstate - molybdate**) mavi bir renk meydana getirir.

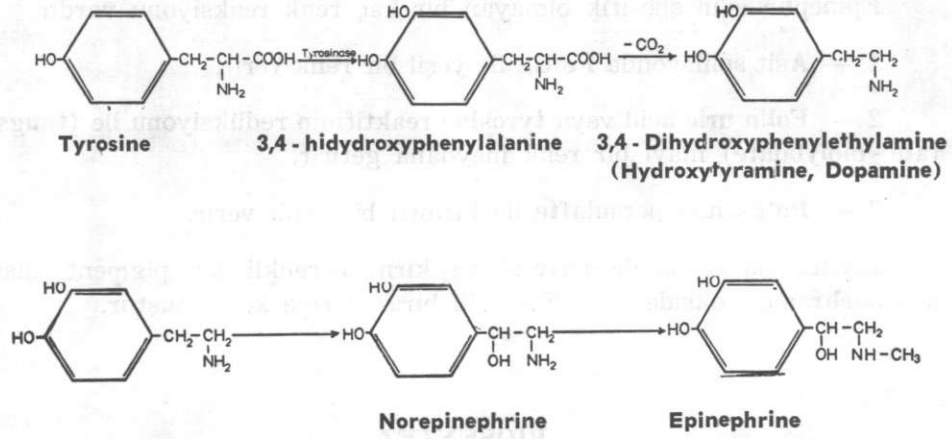
3 — **Potassium persulfate** ile kırmızı bir renk verir.

İnvitro olarak **indole** derivesi ve kırmızı renkli bir pigment olan **adrenochrome**'a okside olur. Formülü biraz ileriye konulmuştur.

BIOSENTEZ

Epinephrine ve **norepinephrine**'in primer prekürsörü **tyrosine** veya **phenylalanine** dir. **Tyrosine** veya **phenylalanine**'in izole adrenal, sempatik ganglionlar ve sinirlerde **epinephrine** ve **norepinephrine**'e çevrildiği izotopik deneylerle gösterilmiştir. Meselâ : **Gurin** ve **Delluva** sıçanlara halkasında **tritium** ve yan zincirinde de C^{14} ile işaretli **phenylalanine** vermiş ve **epinephrine**'in gerek aromatik ve gerekse yan zincirinin **phenylalanine**'den derive edildiğini bulmuşlardır. **Udelfriend** ve arkadaşları da **phenylalanine - C¹⁴** verilen sıçanların adrenallerinde radioaktif **epinephrine** bulmuşlardır. Buna müşabih olarak **tyrosine - C¹⁴** verilmesi de adrenal bezde izotopik **epinephrine**'i çoğalttığı gösterilmiştir. Bu deney de **epinephrine** teşekkülünde **phenylalanine**'in **tyrosine**'e değiştiğini göstermektedir. Bu hidroksilasyon karaciğerde olmaktadır. Adrenal bezde olduğu hakkında kat'i nesriyat yoktur. Bu olayı takviye eden diğer olay da **phenylpyruvic oligophrenia**'dır. Bilindiği gibi bu hastalarda kan **epinephrine** konsantrasyonu düşüktür. Buna sebep de **phenylalanine**'i **tyrosine**'e hidroksile eden karaciğerdeki enzim sisteminin kifayetsizliğidir. Bu ve buna benzer deneyler **epinephrine** ve **norepinephrine**'in **tyrosine** veya **phenylalanine**'den teşekkül ettiğini göstermektedir.

Tyrosine amino asidi **tyrosinase** enzimi ile **3,4 - dihydroxyphenylalanine** (**Dopa**) e okside olur. Bu da **Dopa decarboxylase** ile dekarboksilasyona uğrayarak **3,4 - dihydroxyphenylethylamine** ((**hydroxytyramine** ve **dopamine**) teşekkül eder. **3,4 dihydroxyphenylethylamine**'de **norepinephrine**'e okside olur. **Norepinephrine** bilâhara **S. adenosylmethionine** ile metilâsyona uğrayarak **epinephrine** teşekkül eder.



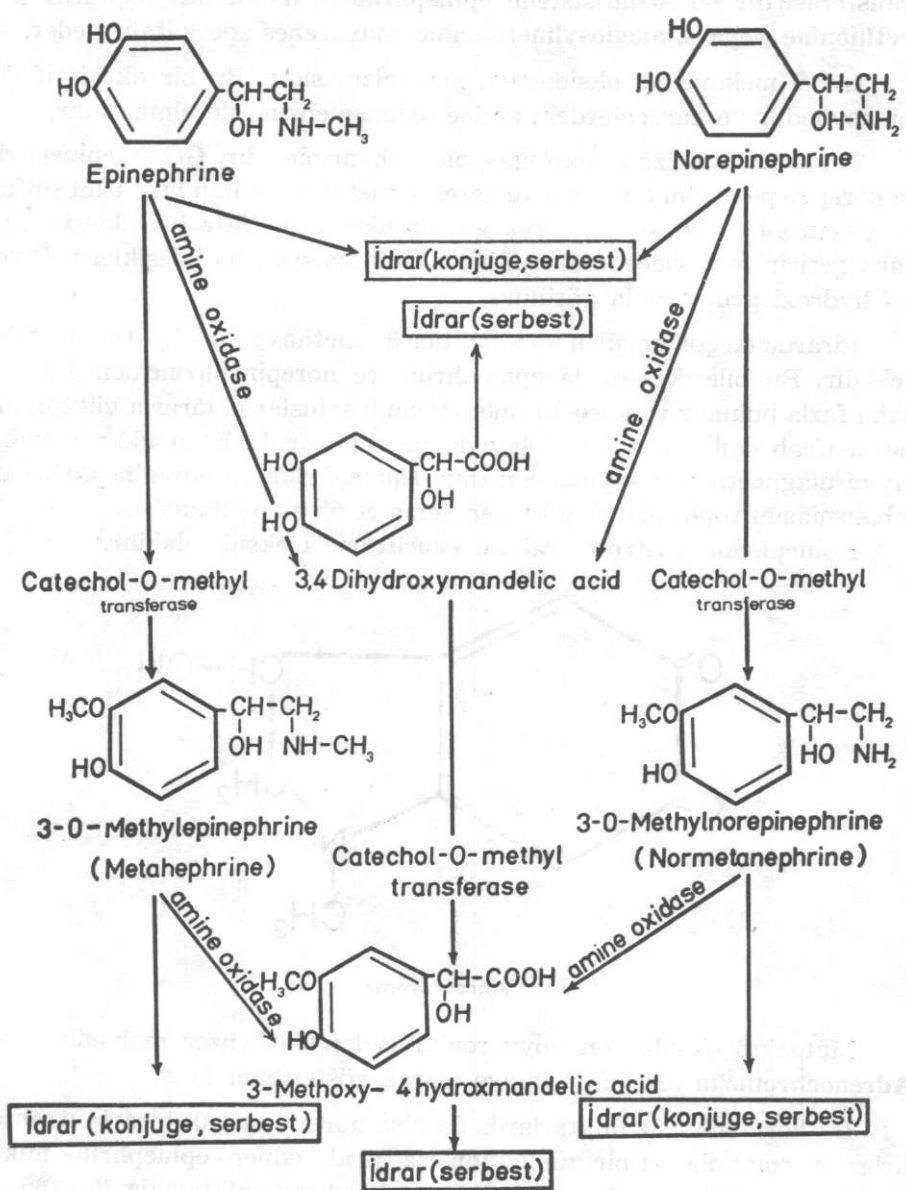
Biosentezin yukarıda gösterilen kademeleri ayrı ayrı izotopik deneyler ile gösterilmiştir. Meselâ **Udenfriend** ve **Wyngaarden** tavşanlara **Dopa - C¹⁴** zerk ederek adrenallerden **epinephrine - C¹⁴** izole etmişlerdir. **Goodall** ve **Kirshner** de adrenal dilimlerinin **tyrosine - C¹⁴** i **hydroxytyramine**, **norepinephrine** ve **epinephrine**'e çevirdiğini göstermişlerdir.

Dopamine, **norepinephrine**, **epinephrine**'e **catecholamine** denir. Bu üç madde hormonal aktiviteyi haizdir. Her üçü de adrenal medullada bulunurlar. Bunların sentezlerinde nihai mahsul olarak en çok bulunanı **epinephrine**'dir. Sinirsel dokuda biosentez **norepinephrine** safhasında kalır. **Dopamine**'de müessir bir maddedir. Akciğerlerde, bağırsak ve karaciğerde lokal bir hormon gibi tesir eder.

METABOLİZMASI

Epinephrine ve **norepinephrine** kan plâzmasında serbest ve gerek **sulfuric** ve gerekse **glucuronic acid** ile birleşmiş şekilde bulunurlar. **Epinephrine**'in hemen hemen hepsi plâzma proteinleri ile ve bilhassa **albumin** ile bağlanmıştır. **Norepinephrine**'de ise bu nispet **epinephrine**'e nazaran daha azdır.

Epinephrine ve **norepinephrine** zerki müteakip süratla kaybolurlar. Zerk edilen miktarın % 5 den azı 24 saattaki idrarda itrah edilir. Geri kalan esas miktar idrarda inaktif metabolitler halinde görülürler.



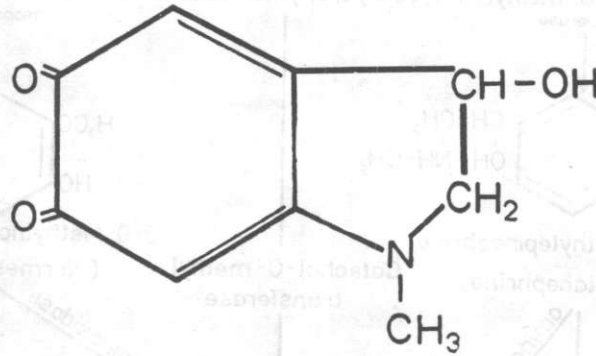
Her iki hormon uzviyette üç mekanizma ile süratle metabolize olurlar. Bunlar o - metilasyon, oksidasyon ve konjugasyon mekanizmalarıdır. Epinephrine'in o - metilasyonunu katalize eden enzim catechol - o - methyltransferase'dir Bu enzim sistemi epinephrine'in o - metilasyonunu A T P, methionine veya s. adenosylmethionine muvacehesinde katalize eder.

İkinci mekanizma oksidasyon mekanizmasıdır. Bu bir oksidatif deaminasyondur ve karaciğerdeki amine oxidase enzimi ile olmaktadır.

Üçüncü mekanizma konjugasyon mekanizmasıdır. Gerek epinephrine ve norepinephrine'in bir kısmı ve gerekse metabolitlerinin bir kısmı sulfuric ve glucuronic acid ile birleşerek glucuronide ve sulfate bileşiklerini meydana getirir ve böylece itrah edilirler. Konjugasyon bu bileşiklerin P veya 4 - hydroxl gruplarında görülür.

İdrarda en çok görülen metabolitler 3 - methoxy - 4 - hydroxymandelic acid'dir. Bu bileşik idrarda epinephrine ve norepinephrine'den 100 defa daha fazla bulunur ve pheochromocytoma'lı şahıslarda idrarla yüksek miktarda itrah edilir. Bundan dolayı da bu sendromda bu maddenin miktar tayini diagnostik bir kıymet kazanır. Epinephrine ve norepinephrine metabolizmasını toplu olarak gösteren şema S. 55 e konulmuştur.

Epinephrine invitro olarak adrenochrome'a okside olabilir.



Adrenochrome

Müteakip oksidasyon koyu renkli melanin'e benzer mahsuller verir. Adrenochrome'ın teşekkülü invivo olarak gösterilmemiştir.

Bu hormonlar az miktarlarda da olsa normal olarak idrarla itrah edilirler. Normal olarak bir günde idrarla itrah edilen epinephrine miktarı 3 - 35 μ gr., ortalaması 16 μ gr. dir. Norepinephrine miktarı da 25 - 135 μ gr. olup ortalaması 55 μ gr. dir. Asıl metabolit olan 3 - methoxy - 4 - hydroxymandelic acid (vanil mandelic acid) in normal günlük idrar ile itrahi 60 mg. a kadar çıkar.

Muayyen **chromaffin doku** tümörlerinde (**pheochromocytoma**) **epinephrine** ve **norepinephrine** fazla miktarda teşekkül eder ve **catecholamine** ile **mandelic acid**'lerin idrar ile itrahları da artar. Dolayısı ile de bu maddelerin kantitatif tayinleri teşhisi bir kıymet kazanır.

Bu hormonların kandaki normal miktarları tayin metodlarına göre değişiklikler gösterir. Meselâ **ethylenediamine** tekniğine göre **norepinephrine**'in normal miktarı 0,5 - 6,5 μ gr./L ve **epinephrine**'in de 0,0 - 0,6 μ gr./L dır. Diğer bir metod olan **trihydroxyindol** tekniğine göre de **norepinephrine**'in normal kıymetleri 0,09 - 0,5 μ gr./L. ve **epinephrine**'de 0,05 - 0,2 μ gr./L arasındadır.

Sekresyonun regülasyonu : **Epinephrine** ve **norepinephrine**'in adrenal medulla'dan ifrazları splanknik stimülasyonu ile olur, **chromaffin** granüllerde depo edilirler. Buradan da farklı stimülüsler ile serbest bırakılırlar. Bu stimülüsler korku, hiddet, ağrı ve diğer emosyonal faktörler, **hypoglycemie**, hipotansiyon, adali faaliyet, anestetikler ve hipnotik ilaçlar gibi muhtelif faktörlerdir. Bu muhtelif faktörler umumiyetle yalnız bir hormonun daha çok salınmasını mucip olur. Meselâ **insulin**, **hypoglycemie** bezden tercihen **epinephrine** salınmasını, hipotansiyon da **norepinephrine** salınmasını mucip olur. Buna mukabil muhtelif kısımlarının stimülasyonu ise bu iki hormonun farklı miktarlarda salınmasına sebebiyet verir.

TESİRLERİ

Epinephrine kan şekeri ve kan **lactic acid** konsantrasyonunu artırır. **Hyperglycemie**'ye sebep karaciğerde **glycogenolysis**'in artmasıdır. Bu olaya **phosphorylase** aktivitesinin stimülasyonu yani inaktif **phosphorylase**'in reaktivasyonu da refakat eder.

Bilindiği gibi iyi beslenmiş hayvanların karaciğerlerindeki **phosphorylase**'in mühim bir kısmı inaktif şekildedir. İnaktif karaciğer **phosphorylase**'inin reaktivasyonu **dephosphorylase phosphokinase** ile olur. Reaktivasyon **epinephrine** veya **glucagon** ile kolaylaştırılır. Şu halde **epinephrine** hepatic **phosphorylase phosphokinase**'in tesirini arttırarak karaciğerde **glycogenolysis**'i çoğaltır. Bunun neticesi olarak da kan şekeri seviyesi yükselir. **Glycogen**'in bu mobilizasyonu **epinephrine**'in başlıca tesiridir. **Glycogenolysis**'in akselerasyonu adalede **hexosephosphate**'in toplanması ile müterafıktır ve dolayısı ile plâzma **inorganik phosphate** konsantrasyonunda bir düşüş görülür.

Norepinephrine'in hiperglisemik tesiri **epinephrine**'in 1/20 si kadardır.

Epinephrine adalede **glycolysis**'in artması ile müterafık **lactic acid** teşekkülünü çoğaltır ve dolayısı ile de kan **lactic acid** konsantrasyonu artar. Hepatektomize hayvanlarda bu hormon kan **lactic acid** seviyesinde bir artış tevlit ettiği halde ortamda karaciğer **phosphorylase**'i bulunmadığından reaktivasyonu bahis mevzuu olamaz ve dolayısı ile de kan **glucose** seviyesinde bir değişiklik meydana gelmez.

Kan **lactic acid** miktarı ile **keto asitlerinin** miktarlarının artması kan **bicarbonate** miktarında bir azalmaya sebebiyet verir.

Epinephrine karbonhidrat ütilizasyonunu azaltır ve dolayısı ile respiratuvar kosyan düşer. Karbonhidrat ütilizasyonunun bu inhibisyonu kısmen adrenokortikal aktivitenin stimülasyonuna bağlıdır.

Bundan başka **epinephrine** hücre duvarına tesir ederek **glucose**'un hücre içersine girmesini de azaltarak ütilizasyonu ilk kademelerde önlemiş olur.

Epinephrine kan plâzmasındaki **satüre olmayan yağ asitleri** seviyesini arttırır. Bu artış adipoz dokudan mobilizasyonun stimülasyonu ile olmaktadır.

Epinephrine insanda **oxygen** istihlâkını takriben % 20 - 40 kadar arttırır ve dolayısı ile de CO_2 prodüksiyonu fazla miktarda artar. Netice olarak da respiratuvar kosyan (Q.R.) yükselir.

Epinephrine vücut hararetini de yükseltir. Bu hususta karaciğerin de kısmen tesiri olduğu **epinephrine**'in hepatektomize hayvanlarda vücut harareti üzerine tesir etmemesi ve kan şekeri düşüşü üzerine de bir tesir göstermemesi ile izah edilebilir.

Norepinephrine'in yukarıda bahsedilen karbonhidrat metabolizması ve **oxygen** istihlâkı üzerine olan tesiri **epinephrine**'e nazaran daha azdır.

Epinephrine ve **norepinephrine**'in kan tazyiki, sirkülasyon, düz kaslar ve muhtelif dokular üzerine olan tesirleri metabolik tesirlerden daha çok fizyolojik ehemmiyeti haizdir. Bununla beraber bu fizyolojik tesirlerden bahsetmek faydalı mülâhaza edilmiştir.

Adrenal ekstraktların fizyolojik tesirlerini ilk defa 1894 de **Oliver** ve **Schäfer** göstermişlerdir. Bunlar köpeğe intravenöz olarak adrenal ekstraktları zerk etmişler ve bunlarda kan tazyikinin yükseldiğini, kalb ve nabız artışı ile kalb debisinin arttığını bulmuşlardır. Bu ekstraktların sistolik kan tazyikini arttırıcı tesirleri bilhassa **splanchnicus**, deri ve mukoza membranının arteriolleri üzerine olan vazokonstriktör tesirine bağlıdır.

Mutedil dozlardaki **epinephrine** iskelet adaleleri damarları ile koronerler ve visseral damarların konstriksiyonundan daha çok dilatasyonuna ve bunun neticesi olarak da bu rejyonlarda kan cereyanının artmasına sebebiyet verir.

Norepinephrine total olarak periferik mukavemette fazla bir çoğalış sebebi ile hem sistolik ve hem de diyastolik kan tazyikini arttırır. Kalp debisi üzerine olan tesiri azdır veya yoktur.

Epinephrine düz adaleler üzerine çeşitli tesir yapar. Gastrointestinal adalelerin rilaksasyonuna, pilor ve ileoçekal sfenkterlerin rekontraksiyonuna sebebiyet verir. Bronşial adaleler üzerine dilatatör bir tesiri vardır.

Norepinephrine'in düz adaleler üzerine olan inhibitör tesiri **epinephrine**'e nazaran daha azdır.

Epinephrine ile tevlit edilen fizyolojik tesirin sempatik sinir sistemi liflerinin stimülasyonu ile elde edilen neticelere müşabeheti dolayısı ile sinirlerde **epinephrine** ve **epinephrine**'e yakın bir kaç bileşiğin sentez edildiği ve stimülasyonu müteakip sempatik sinirlerin nihayetinde serbest hale geçtiği bilinmektedir. **Norepinephrine** sempatik stimülasyonun bazı tesirlerini **epinephrine**'den daha çok yapmaktadır.

Aşağıdaki tablo adrenal medullanın bu iki hormonunun bazı fizyolojik tesirlerini mukayeseli olarak göstermektedir.

**Epinephrine ve Norepinephrine'in intravenöz zerkinde
insanda yaptığı tesirlerin mukayesesi**

	Epinephrine	Norepinephrine
Kalb hızı	+	—
Kalb debisi	+++	0, —
Sistolik kan tazyiki	+++	+++
Diyastolik kan tazyiki	+, 0, —	++
Total periferik mukavemet	—	++
Oxygen istihlâki	++	0, +
Kan şekeri	+++	0, +
Kan laktatı	+++	0, +
Santral sinir sistemine tesiri	+	0
Eozinopenik cevap	+	0

+ : çoğalış

0 : değişiklik yok

— : azalış

ADRENAL MEDULLA HİPERFONKSİYONU

Gerek klinik olarak ve gerekse tecrübi olarak adrenal medulla hiperfonksiyonu tavsif edilmemiştir. Adrenal medulla hiperfonksiyonu ise klinikte oldukça sık görülmektedir ve insanda **pheochromocytoma** denilen **chromaffin** nesiç tümörlerine bağlıdır. Bu tümörler adrenal medulladan veya diğer başka yerlerde bulunan **chromaffin** dokudan menşei alırlar. Bu tümörü havi olan insanda aşağıdaki arazlardan bir veya birkaçı mevcuttur.

- 1 — Paroxysmal hypertension.
- 2 — Devamlı, sebat eden hipertansiyon. Bu hipertansiyon esansiyel veya malign hipertansiyona benzer.
- 3 — Hipertansiyonun bazal metabolizmanın yükselmesi ve glucosurie ile kombinasyonu.
- 4 — Bazal metabolizma kıymetinin yükselmesi veya hyperglycemie'nin intermitant hipertansiyon ile beraber bulunması.

Son ikisinde **insulin**'e karşı ehemmiyetli derecede rezistans görülebilmektedir. **Norepinephrine** ve **epinephrine**'in plâzma seviyesi normalin 500 defa daha üstüne yükselebilir ve idrardaki **norepinephrine**, **epinephrine** ile **3-methoxy - 4 - hydroxymandelic acid** seviyesi ehemmiyetli derecede artar. Eğer tümör ekstrapredüller ise **norepinephrine** miktarı dokunun total hormon miktarının % 90 ı kadar bulunabilir. Eğer tümör medüller ise her iki hormon miktarı da artar.

PANKREAS (PANCREAS) HORMONLARI

Pankreastan **insulin** (hipoglisemik faktör) ve **glucagon** (glikojenolitik - hiperglisemik faktör) olmak üzere iki hormon ifraz edilir.

INSULIN (HYPOGLYCEMIC FACTOR)

1889 senesinde **Von Mehring** ve **Minkowski** pankreasın hazım prosesleri üzerindeki rolünü incelemek maksadı ile köpeklerde bir çok güçlüklerden sonra pankreatektomi yapmağa muvaffak oldular. Fakat ümit ettiklerinin aksine hayvanlarda **glucosurie** husule geldiğini ve gösterdikleri semptomların insan **diabetes mellitus**'una benzediğini gördüler. Yani köpeklerde **hyperglycemie**, **polyurie** ve **glucosurie** ile beraber idrarlarında **aceton cisimleri** görülüyor, 2 - 6 hafta içinde de **diabet komasından** ölüyorlardı. Bu köpeklerin pankreasları tamamen harice alınacak yerde sinir ve kan damarları sağlam olarak periton dışına alınıp deri altına transplante edildiği zaman **diabet** husule gelmediği fakat deri altına transplante edilen pankreas buradan da tamamı ile dışarı alınacak olursa o zaman **diabet**'in meydana çıktığı görüldü.

Bütün bu tecrübeler **diabetes mellitus**'un pankreas ile yakinen alâkalı olduğuna ve pankreasın hususi bir kısım fonksiyonlarının eksikliği ile husule geldiğine dair düşünceler uyandırdı.

Bu tecrübelerden daha evvel 1869 da **Langerhans** bir tıp talebesi iken pankreasın eksternal sekresyonunu husule getiren ve pankreasın hacim itibarı ile en büyük kısmını teşkil eden asiner epitel dokusundan (glandüller doku) başka **Langerhans adacıkları** adını verdiği ve pankreasın hacim itibarile en küçük kısmını teşkil eden adasal dokuyu göstermişti. Daha o zaman bu adasal doku hücrelerinin fonksiyonuna dair bir bilgi yoktu. **Von Mehring** ve **Minkowski**'nin tecrübeleri ile **diabetes mellitus**'un pankreas ile yakinen alâkalı olduğu anlaşıldıktan sonra **D'Arnozan** ve **Viaclard** pankreas kanalını bağlayarak pankreasın eksternal sekresyonunun duodenum'a akmasına mani oldular. Bir müddet sonra asiner hücrelerin kaybolduğunu, adasal dokunun ise normal durumda kaldığını gördüler. Bu deney ya-

pılan hayvanlarda diabet husule gelmiyordu. Bu tecrübelerden adasal dokunun karbonhidrat metabolizması regülasyonu ile ilgili, diyabeti önleyen bir hormon ifraz ettiğine hükmedildi. Bu deneyden ilham alan **Banting** köpeklerin pankreas kanalını bağladı, 6 - 8 hafta sonra glanduler doku dejenerasyona uğrayarak kayboldu, geri kalan kısmı çıkararak bu adasal dokunun ekstraksiyonunu yaptı. Bu ekstreleri depankreatize köpeklere zerk ettiğinde diabet'lerinin iyileştiğini gördü. Ayrıca bu ekstreler pürifiye edildikten sonra diabetli insanlara zerk edilince diabetlerinin iyileştiği müşahade edildi.

Asiner doku ekstrelerinin karbonhidrat metabolizması üzerine düzenleyici bir tesir göstermemesine mukabil adasal doku ekstrelerinin diabeti iyileştirici tesir göstermesi adasal doku tarafından karbonhidrat metabolizması üzerine düzenleyici tesir gösteren bir hormonunun ifraz edildiğini kat'i olarak göstermiş oldu.

Banting ve **Best**, **Mac Leod**'in lâboratuvarında uzun ve yorucu araştırmalarına devam ettiler ve nihayet ilk pankreatektomiden 32 sene sonra pankreasın iç ifrazı olan **insulin**'i keşfe muvaffak oldular.

Langerhans tarafından 1869 da gösterilen adasal doku üç çeşit hücreden yapılmıştır. Bunlar α , β ve özellikleri çok sabit olmayan bir grup hücrelerdir. Bu üç çeşit hücrelerin birbirine oranı 20 : 75 : 5 dir. β hücreleri **Langerhans** adacıklarında çoğunluğu teşkil etmekte ve sitoplazmalarında granulasyon ihtiva etmektedirler. İşte **insulin** **Langerhans** adacıklarındaki ekseriyeti teşkil eden bu β hücreleri tarafından ifraz edilir.

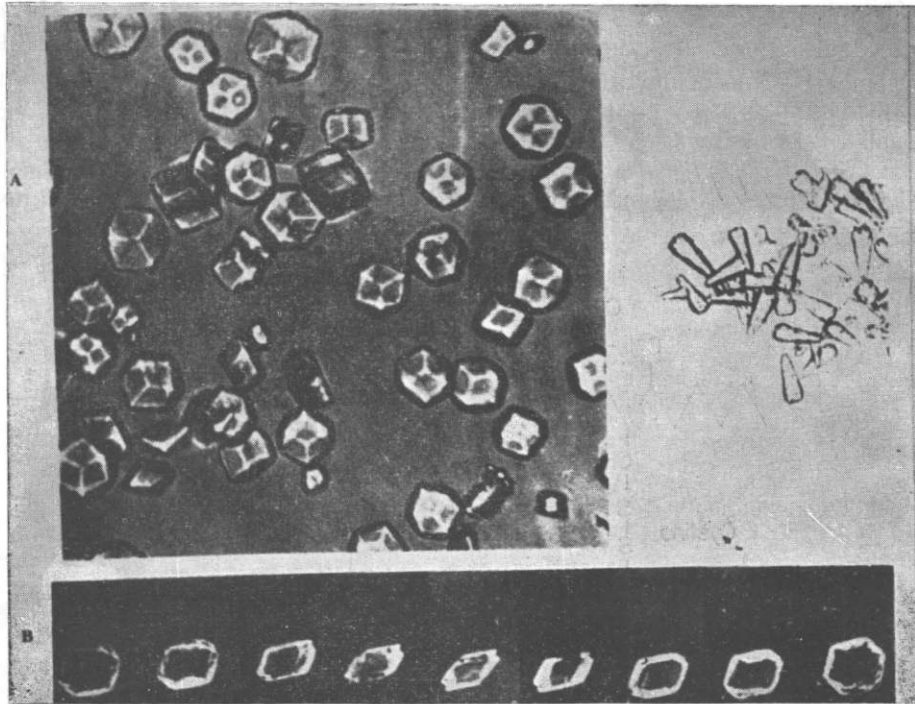
Son zamanlarda α hücrelerinden **glucagon** denilen hyperglycemik bir faktör ifraz edildiği anlaşılmıştır. Bu faktörden ileride bahsedilecektir.

Insulin adı 1909 da **Meyer** tarafından verilmiştir. 1916 da **Schafer** ve **Sharpey** de **Meyer**'den habersiz olarak bu aktif prensibe **insulin** adını vermişlerdir. İlk stabil **insulin** preparasyonu yukarıda da anlatıldığı veçhile **Banting** ve **Best** tarafından pankreas kanalının bağlanması müteakip elde edilmiştir. İlk tecrübeler **insulin**'in pankreas bezi hazım usareleri ile süratle tahrip edildiğini göstermişti. **Banting** ve **Best** bu müşahedelerden faydalanarak asiner dokunun dejenerasyonunu temin etmişlerdir. Bilahare **Collip**; **insulin**'i izole etmek gayesi ile bu şekilde elde edilen ekstrelerin fraksiyon ve pürifikasyonunu yapmıştır. Bu hususta büyük ilerleme pankreatik dokunun asit-alkol ekstraksiyonunun yapılması ile mümkün olmuştur. Çünkü pankreatik **trypsin**, **chymotrypsin** asit-alkol ekstraksiyonundaki düşük pH da aşıkâr bir proteolitik aktivite göstermez ve dolayısı ile de **insulin**'in harap olması önlenmiş olur.

Insulin'in kristalizasyonu ilk defa 1926 da **Abel** ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bilahare 1934 de **Scott** az miktardaki **zinc**, **cadmium** ve-

ya **cobalt** gibi metalik iyonlar muvacehesinde **insulin**'in kristalizasyonunu temin etmiştir. **Kristalen insulin**'in metal muhtevası kristalizasyonun vuku bulduğu pH ile değişiklik gösterir.

Bu gün **insulin** yukarıda belirtilen esaslara göre domuz, öküz v.s. gibi hayvanların pankreaslarından elde edilir. Bu metodlardan en eskisi **Collip**'in alkol ile **fraksinasyon** metodudur. Diğer bir metod **Doisy**, **Somogy**, ve **Shaffer** metodudur. Bu metod **insulin**'in izoelektrik noktası olan pH 5,36 da çökmesi esasına dayanır. **Insulin** ihtiva eden solüsyonun pH sı **insulin**'in çökeldiği izoelektrik noktasının üstüne veya altına getirilerek bu solüsyondaki diğer maddeler çöktürülür ve **insulin** saf olarak elde edilmiş olur. Metodlardan bir diğeri de esası yukarıda tavsif edilen **Scott** metodudur. Bu metotta **insulin** solüsyonunun pH sı **phosphate tampon sistemi** ile 6,2 ye getirilir ve üzerine **zinc** ilâve edilerek **insulin** kristalize edilir. Bu metod bu gün de çok kullanılan metodlardan birisidir.



Crystalline Zinc Insulin (kleiner)

- C — pH 5 de teşekkül eden zinc insulin kristalleri
- B — Aynı kristallerden birisinin filmi
- A — pH 6 da teşekkül eden zinc insulin kristalleri

Çeşitli türlerden elde edilen **insulin** aynı maksimum aktivite gösterir.

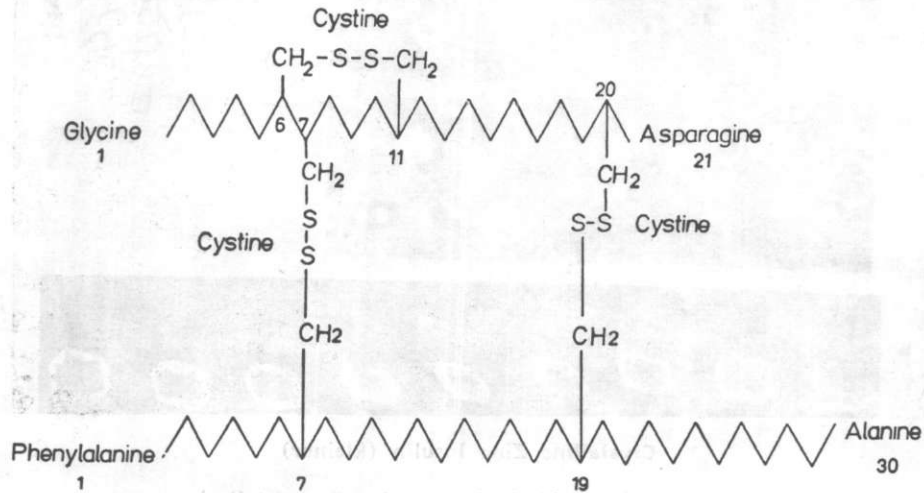
KİMYASI

İnsulin izoelektrik noktası pH 5,3 - 5,36 olan bir proteindir. Kimyasal bakımdan diğer proteinlere nazaran daha dikkatle incelenmiştir ve yapısı amino acid'ler bakımından kat'i olarak ilk ifade edilen protein **insulin**'dir.

Moleküler ağırlığı 5734 dır. İki polypeptide zincirinden yapılmıştır. Bu zincirlerden birisi terminal **glycine** ihtiva eden 21 amino acid molekülünü havi **asidik A zinciridir**. Diğer de terminal **phenylalanine** ihtiva eden 30 amino acid molekülünü havi **bazik B zinciridir**. Bu iki zincir birbirinden elektroforetik olarak tefrik edilebilirler.

Bu iki polypeptide zincirini teşkil eden amino acid'lerin başlangıç ve sıra halindeki dizilişleri **Sanger** ve arkadaşları tarafından tesbit edilmiştir. Bu ve diğer çalışmalara göre **A asidik peptide zincirinin** amino acid başlangıç ve tevali sırası Glycylisoleucylvalylglutamyl..... ve **B bazik peptide zincirinin** başlangıç ve tevali sırası da Phenylalanylvalylaspartylglutamyl ... şeklindedir. Bu iki polypeptide zinciri birbirine iki noktada **disulfide** (cystine) S - S köprüleri ile bağlanmıştır. Bu bağlantı dolayısı ile bir halka ihtiva etmekte ve **oxytocin**'in **disulfide**'li halka strüktürüne benzemektedir.

Bu izahlara göre **insulin**'in strüktürü aşağıya çıkarılmıştır. Burada her köşede yukarıdaki sıraya göre dizilmiş olan amino acid'ler vardır.



Muhtelif pH larda 2 veya daha fazla **insulin** molekülü birbiri ile birleşebilir (**dimer**, **trimer** v.s.). Meselâ pH 6 - 7 de bu şekildeki birleşme ile moleküler ağırlığı takriben 36.000 olur.

Insulin molekülündeki bazı grupların mevcudiyeti veya çıkarılması biyolojik aktivite bakımından ehemmiyet arzeder.

Insulin, **carboxypeptidase** ile muamele edilirse polypeptide zincirinin sonundaki **alanine** amino acid'i molekülden ayrılır. Fakat **alanine** amino acid'inin bu ayrılışı biyolojik aktivite üzerine tesir yapmaz. Bunun ile beraber **insulin**'in **trypsin** v.s. gibi proteolitik enzimlerle hidrolizinde **insulin**'den bir veya iki peptide bağı kopup ayrıldığı halde biyolojik aktivite asitler ile hidrolizde olduğu gibi irreverzibl olarak kaybolur. Yani **insulin** inaktive edilmiş olur. Bu bakımdan **insulin** ağız yolu ile alınamaz. Ancak parenteral yoldan tatbik edilir.

Disulfide gruplarının redüksiyonu hormonal aktivitenin kaybına müncer olur. Meselâ alkali ile muamelede **ammoniac** ve **hydrogen sulfide** açığa çıkarak aktivite kaybolur.

Carboxyl grupların esterifikasyonu hormonal aktivitenin kaybına müncer olur. **Insulin** molekülündeki serbest amino ve alifatik **hydroxyl** gruplar **insulin**'in aktivitesi için mutlaka lüzumlu değildir.

Fenolik grupların aşırı derecede iodasyonu veya **histidine**'in **imida-zole** gruplarının bağlanması aşikâr bir inaktivasyona sebebiyet verir.

Insulin suda % 80 e kadar olan konsantrasyondaki alkolde, asit ve alkalilerde erir. Bununla beraber alkali solüsyonu dayanıklı değildir. Çabuk bozulur. Ticarete bulunan kristalize **insulin**'lerin **pH** sı, 2,5 dir. Alkali ile **ammoniac** ve **hydrogen sulfide** meydana gelerek parçalanır.

Insulin'deki asidik grupların faikiyeti bazılarla birleşmesini kolaylaştırır. **Insulin**'in bu hususiyeti bilhassa mühimdir: Çünkü **insulin** meselâ bazı proteinlerden olan **protamine** veya **globin** ile birleştiğinde **protamine - insulin** veya **globin - insulin** kompleksi meydana gelir. Bu kompleks dokuların **pH** sında relâtif olarak solubl değildir. Yavaş yavaş absorbe edilir. Bu suretle de yavaş absorbe edilen bir **insulin** deposu gibi hareket ederek **crystalline insulin**'den daha uzun müddet tesir eder. Dolayısı ile de diabetlilerde daha uzun fasılalarla **insulin** zerklerine imkân sağlanmış olur.

Protamine veya **globin insulin**'in zinc tuzları ile de **insulin**'in tesiri uzatılabilir. Bu tip **insulin**'ler de dokuların **pH** sında insolubl'dırlar.

Insulin antijeniktir ve devamlı uzayan bir tatbik esnasında da hormona karşı **antikor** teşekkül ederek bir rezistans meydana gelir. Bununla beraber endojenöz olarak tahassül eden hormona karşı **antikor** teşekkül etmez. Netice olarak **insulin**'e karşı rezistans kullanılmakta olan ve bir türden (meselâ domuz pankreası **insulin**'i gibi) elde edilen **insulin**'in değiştirilmesi ve yerine başka bir türden (meselâ sığır pankreası **insulin**'i gibi) elde

edilen **insulin**'in kullanılması esnasında görülür. **Insulin**'in türlere ait spesifikitesi sığır, domuz ve koyun pankreaslarından elde edilen **insulin**'lerin amino acid yapılarındaki değişiklikler ile ilgilidir.

INSULİN ÇEŞİTLERİ

- 1 — **Cristalline (regüler) insulin**
- 2 — **Protamine zinc insulin**
- 3 — **Globin zinc insulin**
- 4 — **N P H (isophane) insulin**
- 5 — **Lente insulin'ler :**
 - a) **Semilente insulin**
 - b) **Ultralente insulin**

Cristalline Insulin :

Cristalline insulin kristalizasyonun **pH** sına tabi olmak üzere % 0,15 - 0,6 nisbetinde **zinc** ihtiva eder. Kristallerin mikroskopik görünüşü bu bahsin baş tarafına konulmuştur. Enjeksiyondan kısa bir müddet sonra derhal tesir eder ve tesiri diğer **insulin**'lere nazaran 3 - 6 saat gibi kısa bir müddet devam eder. Tesirinin çabuk oluşu avantajına mukabil uzun sürmemesi yüzünden diabetlilerde günde birkaç defa şırınga edilmesi icabeder.

Protamine Zinc Insulin :

Bazik bir protein ve **zinc** ihtiva etmesi bakımından yavaş absorbe edilir. Bu bakımdan enjeksiyondan sonra **cristalline insulin**'den daha geç tesir etmeğe başlar ve tesiri de daha uzun sürer. Umumiyetle 24 saattir. Tesirin bazı vakalarda 48 saat ve hattâ daha fazla bile devam ettiği görülür. Sabahleyin zerk edildiği takdirde en şiddetli hipoglisemik tesirini gece yarısı gösterir. Tesirinin geç oluşu dikkat nazarına alınarak bu **insulin**, **cristalline insulin** ile ayarlanmış ve hekim kontrolü altındaki hastalara dikkatle verilmelidir. Aksi takdirde hasta fazla yapılan **insulin** tesiri ile geceleyin uyurken **hypoglycemie** komasına girebilir ve tehlikeli sonuçlar görülebilir. Tesirinin geç başlaması bakımından icabı halinde çabuk tesir gösteren **cristalline insulin** ile karıştırılarak zerk edilir.

Globin Zinc Insulin :

Tesirin başlaması ve devamı bakımından **cristalline** ve **protamine zinc insulin**'ler arasında yer alır. Yani başlangıç tesiri **cristalline insulin**'den da-

ha yavaş ve **protamine zinc insulin**'den daha hızlıdır. Hipoglisemik tesiri de **protamine zinc insulin**'den daha erken görülür. Hipoglisemik tesir umumiyetle öğleden sonra görülmektedir.

N P H (İsophane) Insulin :

Danimarka'da **Hagedorn** tarafından bildirilmiş olan **neutral, cristalline, protamine zinc insulin**'dir. **N** harfi nötral, **P** harfi protamine ve **H** harfi de **Hagedorn** manâsına gelir. Bu **insulin**'e **isophan**'de denir. Nötr pH da olan bu **insulin** klinikte çok kullanılmaktadır.

Lente Insulin'ler :

Yavaş ve uzun süreli tesir gösteren **insulin**'lerdendir. Bu **insulin**'ler **acetate tampon sistemi** ve Zn^{++} iyonları ile kristalize edilirler. Kristalize edilen madde relâtif olarak solubl olmadığından tesir yavaş ve uzun müddet devam eder.

Her ne kadar **lente insulin**'ler tesir müddetinin devamı bakımından **N P H insulin**'e benzerlerse de bunlarda **N P H insulin**'de olduğu gibi yabancı bir protein olan **protamine** veya **globin** yoktur. Kristalizasyon Zn^{++} iyonları ile yapılmıştır. Ufak partiküllü **insulin** kristalleri suspansiyonu olan **lente insulin**'in tesir müddeti takriben 24 saatin üstündedir.

Preparasyon şartlarının değişmesi ile partikül büyüklükleri değişik olan **insulin** suspansiyonları elde edilir. Bunlardan birisi **semilente insulin** dir. Bu amorf **insulin** partiküllerinin bir suspansiyonu olup tesirinin devam müddeti 12 - 18 saattir. Diğer birisi de **ultralente insulin**'dir. Bu **insulin** büyük partiküllü **insulin** kristallerinin bir suspansiyonudur. Tesir müddeti 30 saatin üstündedir.

Muhtelif **insulin**'ler ve bunların tesirlerinin başlama ve devam müddetleri aşağıya çıkarılmıştır.

Insulin tipleri	Zerki müteakip tesirin başlama müddeti saat olarak	Zerki müteakip azami tesirin görölme müddeti saat olarak	Tesirin devam müddeti saat olarak
Regüler (amorf)	1	3	6
Globin zinc insulin	2 - 4	8 - 16	16 - 24
Protamine zinc insulin	6 - 8	12 - 24	48 - 72
Isophane (NPH) insulin	2	10 - 20	28 - 30
Lente insulin	2	10 - 20	22 - 26

ÜNİTELERİ

İnsulin preparatlarının kuvveti **ünite (U)** ile ifade edilir. Bir ünite 24 saat aç bırakılmış 2 Kg. lık normal bir tavşanın kan şekerini 5 saatta % 120 mg. dan % 45 mg. a düşüren **insulin** miktarıdır.

İnsulin preparatlarının kuvveti daha kati olarak **internasyonal ünite IU** ile ifade edilir. **1 internasyonal ünite cristalline zinc insulin'in 1/22 mg. 1 dir.**

Ticarete satılan ve klinik maksatlarla kullanılan **insulin**'lerin üzerinde U - 40, U - 80, U - 100 ve U - 500 şeklinde konsantrasyonlarını ifade eden terimler yazılıdır. Bu terimler o şişedeki **insulin**'in 1 ml. sinde bulunan **insulin** ünitesini göstermektedir.

INSULİN SEKRESYONUNUN REGÜLASYONU

Sekresyon gerek sinirsel ve gerekse hipofizer kontrol altında değildir. **İnsulin** sekresyonu esas itibarı ile kan şekeri seviyesi ile regüle edilir. Kan şekerinin yükselmesi pankreastan **insulin** muhtevasının ve dolayısı ile de kana sekresyonunun artmasını mucip olur. Kan şekerinin azalması da bunun aksini tevlit eder.

INSULİN'İN METABOLİZMASI

Normal şahıslar bir günde idrar ile **1 IU** dan daha az **insulin** itrah ederler. **İnsulin** tatbikini müteakip idrar ile itrahta pek az bir artış görülür.

İnsulin esas itibarı ile karaciğerde inaktivite edilir. Böbrek ve adalede de inaktivasyon olmakta ise de buradaki inaktivasyon derecesi daha azdır. **İnsulin**'in inaktivasyonu **insulinase** enzimi ile olmaktadır. Karaciğerden elde edilen ve kısmen pürifiye edilmiş bir proteolitik enzim olan bu enzim **insulin**'i hidrolize ederek inaktive etmektedir. Bununla beraber **insulin** bu enzim için spesifik bir substrat değildir. Karaciğer ayrıca **anti-insulinase** faktörü de ihtiva eder. Pankreas tarafından yeter derecede **insulin** sekresyonu olmasına rağmen diabetik semptomların görülebilmesi **insulinase** prodüksiyonu ile onun inhibitörü olan **anti-insulinase** faktör arasındaki muvazene bozukluğuna bağlıdır. **Insulinase** tarafından hormon destrüksiyonunun artması diabet semptomlarını ortaya çıkarır. **Insulinase** aktivitesinin azalması ile de diabet semptomları geriler ve hattâ **hypoglycemie** husule gelir.

Insulinase inhibitörü olarak gerek tabii ve gerekse sentetik bir çok maddeler elde edilmiştir. Bu maddelerin normal veya diabetik hastalara

tatbiki kan glucose'unu aşıkâr derecede düşürürler. Bu bileşiklerin bazıları **tryptophan**, **indol propionic acid** gibi **indole** deriveleridir. Bunlar hipoglisemik tesirlerini **insulinase**'in aktivitesini inhibe etmek sureti ile yaparlar. Kan şekeri konsantrasyonu **sulfonamide** deriveleri ile de düşürülebilir. **Sulfonamide** derivelerinden bilhassa **sulfonylurea** müstakları ve meselâ **1 - butyl - 3 - p - tolylsulfonylurea** gibi müstaklar ağızdan kâfi miktarda alındıklarında kan şekeri konsantrasyonunu düşürürler, yani hipoglisemik tesir gösterirler. Bunların hipoglisemik tesirleri esas itibarı ile **insulin**'in pankreastan serbest hale geçirilmesini stimüle etmelerine ve kısmen de karaciğer üzerine direkt bir tesir yaparak buradan **glucose**'in çıkmasını azaltmasına bağlıdır.

Insulin ve diğer bazı hormonlar (anterior pituitary hormon) adale ile şimik olarak ve bazı ahvalde de kompetitif olarak birleşirler.

INSULİN'İN TESİRLERİ

Insulin esas itibarı ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarına tesir eder. Asit - baz, elektrolit ve su balansına da tesir ederse de bu tesirler diğerlerine nazaran sekonderdir.

Insulin karbonhidrat metabolizması üzerine 3 yoldan tesir etmektedir.

1 — Hücre membranına yaptığı direkt bir tesir ile ekstrasellüler sıvıdaki **glucose**'un hücre içine geçmesini sağlar.

2 — **Hexokinase** enzimi üzerine direkt bir tesir yaparak intrasellüler **glucose - 6 - phosphate** ve dolayısı ile de **glycogen**'i ve diğer nihai ürünlerin teşekkülünü kolaylaştırır.

3 — **Glucose**'ın karaciğerden kan devranına girişinin yani karaciğerde **glycogenolysis**'in azalması.

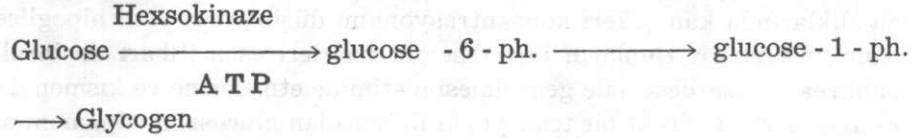
Bilindiği gibi hücre membranı **glucose**'un ekstrasellüler sıvıdan hücre içine geçmesinde bir mania teşkil etmektedir. **Insulin** hücre membranına direkt bir tesir yaparak **glucose** ve diğer muayyen şekerlerin hücre içine girmesini çabuklaştırır. **Insulin**, **glucose**'dan başka 1, 2 ve 3 üncü carbon atomları **glucose**'a benzeyen **D - galactose**, **D - xylose** ve **L - arabinose** gibi nonütilizabl şekerlerin de hücre içine girmesini akselere eder. Bu tesir aynı konfigürasyonda olmayan **fructose**, **D - arabinose** ve **L - rhamnose** da görülmez.

Bu transfer mekanizmasının enzimatik olmadığına inanılmaktadır.

Hücre içine giren **glucose**'dan **glycogen**'in teşekkülü enzimatik yol ile olur. Substratın (**glucose**) çokluğu veya azlığına göre de reaksiyonun hızı

ve yönü değişir. Hücre içine geçmiş olan **glucose** burada **hexokinase** enziminin katalitik tesiri ile **A T P** den **phosphate** alarak **glucose - 6 - phosphate**'a ve nihayet **glycogen**'e çevrilir.

Insulin, **hexokinase** enzimi üzerine direkt bir tesir yaparak intrasellüler **glucose - 6 - phosphate** teşekkülünü kolaylaştırmaktadır.



Glucose'un **glucose - 6 - phosphate**'a çevrilmesi **glucose** ütilizasyonunun ilk safhasıdır. Fakat bu safhanın olabilmesi için de ekstrasellüler **glucose**'un hücre içine geçmesi şarttır. **Insulin** zerki ile ekstrasellüler **glucose** (kan **glucose**'u) seviyesinde bir düşüş ve **insulin**'in **hexokinase** enzimi üzerine olan stimulan tesiri ile de kolaylaşan **glucose**'un ilk fosforilasyonu (**glucose - 6 - phosphate**) sonucu hücrede diğer **hexose phosphate**'ların ve nihayet de karaciğerden meydana gelen nihai ürünlerin (**lactic acid**, **propionic acid**), artışı görülür. Solunum bölümünün (R. Q.) de yükselmesi hücre içine giren **glucose**'un kullanıldığını gösterir. Şu halde **insulin** bu tesiri ile **glycogenesis**'i arttırmaktadır. **Insulin** zerkini müteakip karaciğer ve adalede **glycogen**'in arttığı da (**glycogenesis**) gösterilmiştir.

Beyin gibi sinirsel doku ve kalb adalesi **glycogen**'i üzerine **insulin**'in ya pek az veya hiçbir tesiri yoktur. Mamafih bazı tecrübi şartlarda **insulin** kalb adalesi **glycogen**'ini arttırabilir. **Phlorhizin** zerk edilmiş düşük kan şekeri konsantrasyonlu hayvanlarda kalb adalesi **glycogen**'i yüksektir. Kalb adalesinde **glycogen**'in depolanmasında **insulin**'in bir tesiri olmadığı halde bu depolanmada rol oynayan hormon pituitar **growth hormon**'dur.

Insulin bu tesirleri ile kan şekerini azaltır (**hypoglycemie**), **glucose**'un oksidasyonunu arttırarak R. Q artar ve adalede **glycogen** çoğalır. Aynı zamanda karaciğer **glycogen**'inin yıkılması da azalır.

Insulin yetersizliğinde muayyen dokuların **glucose**'u ütilize etme kabiliyetinin kaybolması ile **diabetes mellitus** denilen klinik tablo meydana gelir. **Insulin** ikmalindeki kifayetsizlik umumiyetle pankreas'ın adasal dokusunun dejenerasyonuna atfolunur. Bununla beraber bu hususta **insulin** destrüksiyonunun artması da bir faktör olabilir. Bu dejenerasyon pankreasta primer, etyolojik bir faktöre bağlı olabildiği gibi karbonhidrat alınmasının artması neticesi pankreastan yapılan **insulin** sekresyonunun devamlı artışı ile sekonder de olabilir. Karbonhidrat alınmasının artması adenohipofizeal **A C T H** ve meselâ adrenal tümör ile alâkalı adrenokortikal steroid'lerin fazla artışına bağlı olarak veya bu hormonların devamlı veril-

meleri **gluconeogenesis**'in artması ile neticelenir ve kan şekeri yükselir. Bu hususta müessir olan ikinci hipofizeal hormon **diabetogenic hormondur**. Muhtemelen **somatotropin (growth hormone)** a benzeyen bu hormon bazı mekanizmalarla kan şekerini yükseltir. Bu hormonun sekresyonu devamlı olarak artacak olursa veya uzun müddet verilirse **Langerhans** adacıklarındaki **insulin** ifraz eden β - hücreleri destrüksiyona uğrarlar. Bu da devamlı bir **hyperglycémie**'ye sebebiyet verir. Diabet hastalığında pankreas dışı etyolojik rol oynayan organ hipofize ilâveten karaciğerdir.

Bu izahlardan da anlaşılıyor ki diabet ya pankreastaki **insulin** ifrazının eksikliğine veya **insulin**'e antagonist hormonların fazla ifrazına bağlıdır. Birinci şekil diabete **insuler diabet** ikincisine de **ekstra insuler diabet** denir. **Ekstra insuler diabet insulin** tedavisine oldukça mukavimdir.

Diabetes mellitus'da veya pankreatektomili hayvanlarda **insulin** yetersizliği veya yokluğu neticesi karbonhidrat metabolizması ile alâkalı aşğıdaki fenomenler görülür.

1 — **Hyperglycémie ve glucosurie** : Glucose hücre membranından geçemediğinden kan glucose seviyesi yükselir (**hyperglycémie**) ve dolayısı ile **hyperglycémie** derecesine göre **glucosurie** meydana gelir. Diabetli şahısların kanlarında fazla miktarda glucose olduğu halde **insulin** yokluğu veya yetersizliği dolayısı ile bu şahıslar bu fazla glucose'dan istifade edip normal nütrisyonlarını sağlayamazlar. Yani bu şahıslar varlık içinde yokluk çekmektedirler.

2 — **Polyurie** : Böbrek tubulus'larında reabsorbe edilemeyen glucose'un atılması idrar ile fazla su kaybına sebep olur. bu da **polyurie** ile neticelenir.

3 — **Polydipsie** : Su kaybı dolayısı ile susuzluk ve buna bağlı olarak da fazla su içme görülür.

4 — **Polyphagie** : Glucose kaybı neticesi açlık ve buna bağlı olarak da fazla yemek yeme meydana gelir.

5 — **Karaciğer ve adale glycogen'inin boşalması.**

6 — Glucose oksidasyonunun azalması ve neticeten de solunum bölümünün (**R. Q**) azalması : Glucose hücre içine geçemediğinden hexokinase'nin katalitik tesirine maruz kalamaz ve dolayısı ile de glucose - 6 - phosphate ve glycogen ve buradan da oksidasyon reaksiyonları meydana gelemez. Karbonhidrat oksidasyonu azalınca da **R. Q** azalır.

7 — **Glucose toleransı azalır.**

İnsulin'in diğer mühim tesirlerinden birisi de **lipid metabolizması** üzerine olan tesiridir. **İnsulin**'in karbonhidratları uzun zincirli yağ asitlerinden yapılmış yağlara çevirme tesiri belli başlı tesirlerinden biridir. Yani **insulin** 2 karbonlu metabolik ara maddenin yağ asidine çevrilmesini kolaylaştırır ve **acetate**'in **cholesterol**'e çevrilmesinde rol oynamaz.

İnsulin'in lipid metabolizması üzerine olan tesirleri adipoz dokudaki **glucose** metabolizması üzerine olan tesiri ile alâkalıdır. Bu dokuda **glucose** alınması ve oksidasyonun stimülasyonu **lipogenesis**'in artması ve esterleşmemiş yağ asitlerinin serbest hale geçmesinde bir azalma ile neticelenir (yağ mobilizasyonunun azalması). Bu sonuncu olay da karaciğerde **keton cisimleri (ketogenesis)** ve β - **lipoprotein**'lerin prodüksiyonunda bir azalmayı mucip olur. Kısaca **insulin**, **lipogenesis**'i arttırır, yağ mobilizasyonunu azaltır ve dolayısı ile de **ketogenesis**'i azaltır.

Yeteri derecede **insulin** olmadığı hallerde (**diabetes mellitus**) ise bu olayların aksi görülür. Bu durumda karaciğerde **glucose**'un yağ asitlerine çevrilmesi azalır. Ayrıca **acetate** ve **fructose**'dan da yağ asitlerinin teşekkülü azalır. **İnsulin** eksikliğinde uzun zincirli yağ asitleri biosentezinin azalması muhtemelen bu olaya iştirak eden **glucose - 6 - phosphate dehydrogenase** enziminin aktivitesinin azalması ile alâkalıdır. **Hexose mono phosphate** yolu ile **glucose**'un oksidasyonundaki azalma yağ asit sentezinde doymamış **acyl - CoA** derivelerinin redüksiyonu için lüzumlu olan **TPNH** prodüksiyonunda bir azalmayı mucip olur. Dolayısı ile de doymamış **acyl - Co A** redüksiyon enzimi aktivitesi azalır.

İnsulin kifayetsizliğinde uzviyet enerji ihtiyacı bakımından kullanmadığı **glucose** yerine **lipid**'leri kullanır. Bu **lipid**'ler vücut yağ depolarındaki lipid'lerin mobilizasyonu ile sağlanır. Dolayısı ile de **hyperlipèmie** ve **hypercholesterolemie** görülür. Karaciğer yağında bir artış (yağlı karaciğer) vardır. Yağ asitlerinin fazla oksidasyonuna bağlı olarak **keton cisimlerinin** prodüksiyonu artar (**ketogenesis**'in artması). **Keton cisimlerinin** prodüksiyonu ütilizasyon nispetini aşarsa **ketosis** meydana gelir ve bunu da **ketonurie** takip eder. **Keton cisimlerinin** kanda artışı sekonder bir asidoza ve nihayet komaya sebebiyet verir. Kan ve karaciğerdeki yağın artışı (**hyperlipèmie** ve **yağlı karaciğer**) depo yağlarının fazla mobilizasyonuna, adrenokortikal ve hipofiz ön lop hormonlarının relâtif bir fazlalığına bağlıdır. Kifayetli miktarda **insulin** verilmesi ile bütün bu olaylar normale çevrilir.

İnsulin protein metabolizması üzerine tesirini protein sentezini hızlandırmak ve **glyconeogenesis**'i azaltmak sureti ile yapar. Diabet gibi insuler kifayetsizlikte **glucose** ütilizasyonu bozulduğu zaman enerji ihtiyacı uzviyetteki lipid ve doku protein metabolizması artması ile sağlanır. Bunun neticesi olarak da idrar ile **nitrogen** itrahi artar. **Nitrogen** balansı negatif olur.

Doku proteinlerinin yıkılması artarak (protein katabolizmasının artması) amino acid'lerden **glyconeogenesis** çoğalır. Hastalar açlıkta görülenin üç misli hızla zayıflarlar.

Adrenokortikal hâkimiyet protein katabolizması artması ile mütefarık amino acid'lerden **glucose** prodüksiyonunun çoğalmasını (**glyconeogenesis**) mucip olur. **Glyconeogenesis**'in artmasına mukabil teşekkül eden **glucose**'un ütilizasyonu artmadığından **glyconeogenesis**'in artışı **hyperglycémie**'ye sebebiyet verir.

Glucose verilmesi veyahutta **insulin** tatbiki ile **glucose** ütilizasyonunun stimülasyonu kan **potassium** ve **inorganik phosphate** konsantrasyonunda bir azalmayı mucip olur. Bu elektrolit değişikliklerine sebep evvelâ doku hücrelerine **glucose** veya diğer **hexose**'ların girişinin hızlanması ve saniyen de karaciğer ve adale hücrelerinde **K** ve **PO₄** ün **glycogen** ile beraber depolanmasıdır.

Hypoglycémie halleri :

Insulin ifrazının artması (hyperinsulinemie) : **Hypoglycémie** fazla miktarda **insulin** zerk etmekle tevhit edilebilirse de hariçten zerk yapılmadan da hastalarda **hypoglycémie** görülmektedir. Bu hal adasal dokudaki hiperplazi veya tümör neticesi meydana gelen fazla **insulin** ifrazı ile alâkalıdır. Bu hale **hyperinsulinémie** denir.

Insulin'e antagonist hormonların ifrazlarının azalması : **Insulin**'e antagonist tesir gösteren hormonların ifraz edildikleri yerlerdeki leziyon veya hastalıklar bu hormonların ifrazlarında bir azalma dolayısı ile de **hypoglycémie**'ye sebebiyet verirler. Adenohipofiz yetmezliğine ait bir hastalık olan **Simmond hastalığı**, adrenal cortex yetmezliği hastalığı olan **Addison hastalığı**, thyroïd hipofonksiyonu olan **cretinism** ve **myxedema**'da görülen **hypoglycémie** bu tip **hypoglycémie**'lere birer misâldir.

Hypoglycémie bu faktörlerden başka had sarı karaciğer atrofisi, hepatit, karaciğerde ağır haraplıklar husule getiren hastalıklar, **phosphore**, **carbon tetra chlorure** gibi hastalık ve zehirlenmelerde yani karaciğerin karbonhidratları **glycogen** haline ve **glycogen**'i **glucose** haline çevirme kabiliyetinin bozulduğu durumlarda da görülür.

GLUCAGON (HYPERGLYCEMIC - GLYCOGENOLITIC FACTOR)

Pankreas ekstraktında ve ticari **insulin** preparatlarında bulunan bir faktördür. **Mehring** ve **Minkowsky** tarafından pankreastan hipoglisemik bir maddenin salındığı gösterildiği zaman pankreas'ın ayrıca bir de hiperglisemik faktör ihtiva ettiği müşahade edilmemişti. Bilâhare bazı vakalarda intravenöz **insulin** zerkini müteakip 10 - 30 dakika arasında **insulin**'in hipoglisemik tesirinden evvel bir **hyperglycémie** görülmesi dikkati çekti. Bu olay bazı **insulin** preparatlarının **insulin**'in hakiki hipoglisemik tesirinden evvel görülen **hyperglycémie**'yi tevhit eden bir faktör ihtiva ettiğini düşündürdü. Bu **hyperglycémie**'nin karaciğerde **glycogen** yıkılma hızının artması ile alâkalı olduğu gösterildi ve bu aktif **hiperglisemik - glikogenolitik faktöre glucagon** ismi verildi.

Diğer klinik ve tecrübi çalışmalar bu **hiperglisemik faktörün** pankreasta teşekkül ettiğini gösterdi. Meselâ diabetli hastalarda yapılan total pankreatektominin **insulin** ihtiyacını azalttığı ve ayrıca total depankreatize insanların **insulin** ihtiyacının pankreatektomi yapılmamış olan ağır diabetli şahıslara nazaran daha az olduğu gösterilmiştir. Bu ve diğer tecrübeler pankreasın kan şekerini yükselten bir hormon saldıgını göstermektedir.

Pankreasın adasal dokusunun **alfa hücrelerinde** teşekkül eder ve bir hormon olarak kabul edilir. **Glucagon** ticarî **insulin** ve pankreas ekstraktlarından kristal halde izole edilmiştir. Polypeptide yapısında olan bu hormonun molekül ağırlığı 3485 olup ihtiva ettiği 29 amino acid birbiri ile zincir halinde bağlanmışlardır. Zincirin bir terminal ucunda **amino grubu** olarak **histidine**, diğer terminal ucunda **carboxyl grubu** olarak **threonine** bulunur ve **lysine, alanine, methionine, valine, phenylalanine, leucine, glycine, tyrosine, serine, glutamic acid, aspartic acid, arginine, tryptophan** amino acid'lerini ihtiva eder.

Glucagon esas itibarı ile adasal dokunun alfa hücrelerinden salınmakla beraber köpeklerde gastrik mukozanın 2/3 üst kısmından da ekstrakte edilmiştir. Ayrıca diğer bazı muayyen doku ekstreleri de **hiperglisemik** bir tesir gösterirlerse de bu tesir muhtemelen diğer maddelere bağlıdır.

Glucagon intravenöz olarak zerk edildiği zaman kan şekeri seviyesi süratle yükselmeğe başlar ve takriben 30 dakikada âzami seviyeye erişir. Bi-

lâhara da bir saat zarfında tekrar orijinal seviyeye iner. **Glucagon** kan şekeri seviyesini karaciğerde **glycogenolysis**'i hızlandırmak sureti ile artırır. **Glucagon**, karaciğer **phosphorylase phosphokinase** aktivitesini artırarak bu tesiri yapmaktadır. Dolayısı ile de karaciğerde **glucose - 1 - phosphate**'ın teşekkülü artmaktadır.

Karaciğer dilimleri bu faktör ile enkübe edilirse **glycogen**'de bir azalma ve **glucose - 1 - phosphate**'da bir çoğalma görülür. Pek tabiidir ki bu olay da **phosphorylase** aktivitesinin artmasına bağlıdır.

Karaciğer phosphorylase'i devamlı olarak enzimatik bir inaktivasyon ve resenteze (reaktivasyon) uğrar. **Glucagon** ve **epinephrine** resentez (reaktivasyon) ameliyesini hızlandırır. İnaktivasyon ameliyesi de **phosphorylase phosphatase** enzimi ile yapılmaktadır. **Southerland** karaciğer **phosphorylase**'ının yine karaciğer **phosphatase**'i ile inaktive edildiğini göstermiştir. Bilindiği gibi aktif **phosphorylase** (karaciğer) **phosphate** ihtiva eder. İnaktivasyon **phosphorylase**'dan **inorganik phosphate**'ın serbest hale geçmesi ile olur ve **dephosphophosphorylase** teşekkül eder. Reaktivasyon ise **phosphate**'ın **phosphokinase** sistemi meselâ **dephosphophosphorylase kinase** enzimi vasıtası ile moleküle ilâvesi sureti ile olmaktadır. Bu reaksiyon bilhassa **glucagon** ve ayrıca **epinephrine** vasıtası ile fazla miktarda süratlendirilebilir. Burada **A T P**, Mg^{++} mevcudiyetinde aktivasyon **Co - faktörü** olan siklik **adenine ribo nucleotide** (**adenosyl - 3', 5' - phosphoric acid**) meydana gelir. Neticede de reaktivasyon tamamlanmış olur. Görüldüğü gibi burada **phosphorylase phosphokinase** için lüzumlu bir **Co - faktör** olan **adenylic acid**, **glucagon** veya **epinephrine** muvacehesinde **A T P** den enzimatik yol ile meydana gelmektedir.

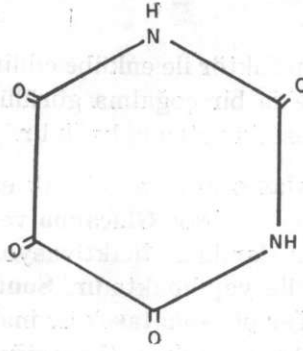
Glucagon adale **phosphorylase**'ına tesir yapmaz.

Gerek **glucagon** ve gerekse **epinephrine** hiperglisemik tesir bakımından birbirlerine benzerlerse de **glycogenolysis**'in yeri bakımından arada farklar vardır. **Glucagon** hiperglisemik tesirini yalnız karaciğerde **glycogenolysis**'i hızlandırmak sureti ile yapmaktadır. Adalede glikogenolitik bir tesir yapmaz. Çünkü **glucagon** adale **phosphorylase**'i üzerine müessir değildir. **Epinephrine**'in glikogenolitik tesiri ise hem karaciğerde ve hem de adalede olmaktadır. Aynı zamanda kanda **glucose** ve **lactic acid** seviyesinde de bir artış görülür. Bundan başka **epinephrine**'in yaptığı **hyperglycémie**'de görülen kan tazyikini yükseltici tesir **glucagon** da görülmez.

Glucagon'un karbonhidrat metabolizması ve kan şekeri seviyesi regülasyonundaki rolü belli değildir.

Glucagon bu hiperglisemik tesirinden başka keton cisimlerinin fazla miktarda teşekkülünü de önler.

Alloxan zerki adasal dokudaki β - hücrelerini nekroza uğratar ve bu nekroz neticesi **insulin** ifrazı duracağından ağır bir diabet meydana gelir. Bu diabet'e **alloxan diabet**'i denir. **Alloxan**, **uric acid**'in oksidatif bir ürünüdür.



Alloxan

(2, 4, 5, 6 — tetraoxohexhydropyrimidine)

Alloxan ile beraber **glutathion** ve **cysteine** verilecek olursa diabet görülmez. Bu da muhtemelen **cysteine** ve **glutathione**'ın **alloxan**'ı diabetojenik bir tesiri olmayan **dialuric acid**'e redükte etmesi ile olur. **Alloxan diabet**'li hayvanlarda **hyperglycémie** ile beraber fazla miktarda **glucosurie** görülür, **insulin** ihtiyaçları artar. Fakat idrar ile keton cisimlerinin ıtrahında büyük bir artış görülmez.

Bunun sebebi şudur : **Alloxan** tesiri ile β - hücreleri nekroze olmuştur. Fakat α - hücreleri sağlamdır. β - hücreleri yokluğundan **insulin** mevcut değildir. Ayrıca α - hücreleri de hiperglisemik bir faktör ifraz ettiklerinden gerek **insulin** yokluğu ve gerekse hiperglisemik faktör sebebi ile fazla bir **hyperglycémie** meydana gelir ve **insulin** ihtiyacı artar. Ayrıca bu faktör sebebi ile keton cisimlerinin fazla teşekkülü de önlemediğinden **ketonurie** de fazla artmaz.

Eğer β - hücreleri **alloxan** ile tahrib edilmiş yani **alloxan diabetli** köpeklerin pankreasını tamamen çıkarırsak o zaman α - hücreleri de ortadan kalkmış olacağından hiperglisemik faktör de ortadan kalkmış olur dolayısı ile de hayvanların kan şekeri pankreası çıkarılmamış **alloxan diabet**'li hayvanların kan şekerinden daha düşük ve **insulin** ihtiyaçları da daha az bir durumda olur.

Glucagon klinikte akut veya devamlı **hypoglycémie**'li vakalarda kullanılır.

H İ P O F İ Z (HYPOPHYSIS, PİTUITARY) H O R M O N L A R I

Hipofiz bezi **cranium**'un tabanındaki **sphenoid** kemiğinin **Cella Turcica** adı verilen çöküntüsüne yerleşmiş **chiasma opticum**'un hemen arkasında bezelye büyüklüğünde ovoidal bir bezdir. İnsanda ağırlığı takriben 0,5 g. kadar olup **tuber cinereum**'un tübüler bir sapı ile **infundibulum**'a bağlıdır.

Hipofiz bezine ilk zamanlarda yanlış olarak mukus (**mucus**) veya balgam ifrazı ile ilgili olduğu sanıldığından lâtince balgam mânasına gelen **pituïta** kelimesine izafeten **pituitary gland** adı verilmişti. Bugün de bu tâbir sık sık kullanılmaktadır. Mamafî eksik büyüme mânasına gelen ve bezin beyinin altında olduğunu gösteren **hypophysis** terimi de çok kullanılmakta olan terimlerdendir.

Hypophysis embriolojik, histolojik, kimyasal ve fonksiyon bakımından birbirinden farklı üç kısımdan yapılmıştır.

1 — Anterior Lob : **Adenohypophysis** de denilen bu lob hipofizin diğer kısımlarından daha büyük olup dominan bir endokrin strüktürü havidir. Embriolojik olarak ağızın çatısını meydana getiren **Rathke kesesinden** menşei alır. Kromofil ve kromofob hücrelerden yapılmıştır. Kromofil hücreler sitoplazmalarındaki granülasyonların boyanmalarına göre iki kısımdır. Asit boyalarla boyanan hücrelere **asidofil** veya α - **hücreleri**, bazik boyalarla boyanan hücrelere de **bazofil** veya β - **hücreleri** denir. Adenohipofizde bu hücre tiplerinden başka **carmine hücresi** denilen dördüncü bir hücre tipi ile birkaç sinir elyafı da bulunmaktadır.

Adenohipofiz **arteria carotica interna**'dan ayrılan dallarla kanlanır. Bu dallar yukarıda tipleri belirtilen poliedrik hücre kümelerinin yapmış olduğu gayri muntazam kordonlar arasında çok sayıda **sinus**'lar meydana getirir.

2 — Posterior Lob : Bu loba nörohipofiz (**neurohypophysis**) de denir. Embriolojik olarak 3 cü ventrikülün tabanını teşkil eden nöral ektodermin bir çıkıntısından teşekkül eder. Nöral lob hipotalamik nahiyelere pek çok sayıda sinir lifleri ve hipofiz sapını teşkil eden glandüler elemanlarla sıkı sıkıya bağlıdır.

Nörohipofiz, adenohipofizin aksine ifraz hücreleri olarak kabul edilen **pituicyte**'lerin yakınlarında nihayetlenen çok sayıda miyelinsiz sinir lifleri

ihativa eder. Sinirlerini **hypothalamus**'da lokalize olan **tuber cinereum**'dan ve supraoptik nukleusdan, damarlarını da alt hipofizeal arterialardan alır. Bunlar beze adenohipofizden ayrı olarak girerler.

3 — Intermediet Lob : Pars intermedia da denilen bu lob çok ufak olup iki lob arasındadır ve aşağıda görülecek olan hormonal fonksiyonları havidir.

Hipofiz fonksiyonlarının tetkiki hayvanlarda bu bezin cerrahi olarak çıkarılması (**hipofizektomi**) ile yapılmıştır. Bezin anatomik pozisyonunun çok kritik olmasından dolayı ilk zamanlarda beyin dokusu zedelenmeden hipofizektomi yapılamıyordu. Ameliyat esnasında beyinde bilhassa **hypothalamus** nahiyesinde mühim zararlar husule geldiğinden hayvanlar ölüyorlardı. Daha sonraları ameliyat tekniğinin inkişafı ile hayvanlarda ve bu arada insanlarda da beyin dokusu zedelenmeden hipofizektomi yapılması imkân dahiline girdi ve bezin fonksiyonunun tetkiki de mümkün oldu.

Hipofizektomi hayvanı öldürmez, fakat geniş metabolik ve fizyolojik değişikliklere sebebiyet verir. Hipofizektomiden sonra görülen değişiklikler umumiyetle ve sadece adenohipofizin fonksiyonlarının yokluğu ile alâkalıdır. Yalnız nörohipofizin çıkarılması ise aşağıda görüleceği veçhile nörohipofiz fonksiyonları ile alâkalı değişikliklere sebebiyet verir.

Hipofizektomiyi müteakip görülen değişiklikler şunlardır :

Hipofizektomi genç hayvanlarda yapılırsa hayvanların büyümeleri durur (lonjitudinal büyüme), epifizer hatların kapanması gecikir ve ilk dişler çıkmaz. Seksüel glandlar develope olmaz, hayvanlar infantil kalırlar. Fizik ve mantal developman gecikir.

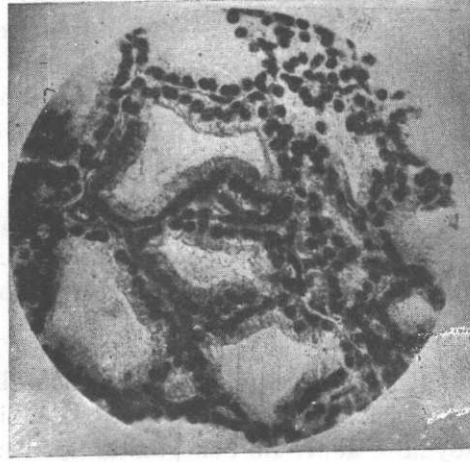
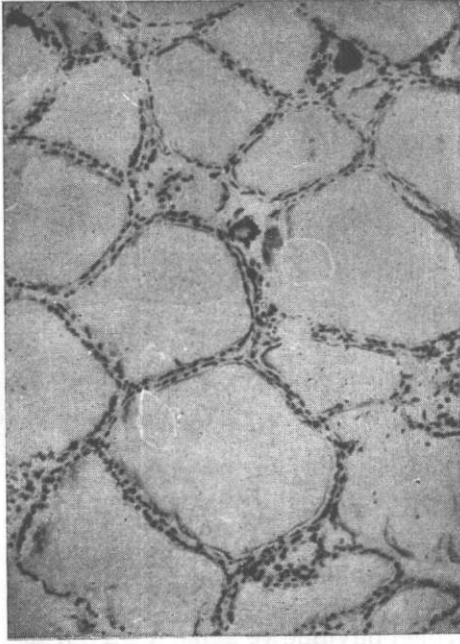
Hipofizektomi eğer kâhil hayvanlarda yapılırsa diğer iç ifraz bezlerinin ifrazları üzerine tesir yaparak muayyen değişiklikler husule gelir. Testisler, overler ve sekonder seks organları atrofiye uğrar.

Thyroid bezi bariz surette atrofiye uğrayarak **hypothyroidism**'in karakteristik metabolik bozuklukları husule gelir.

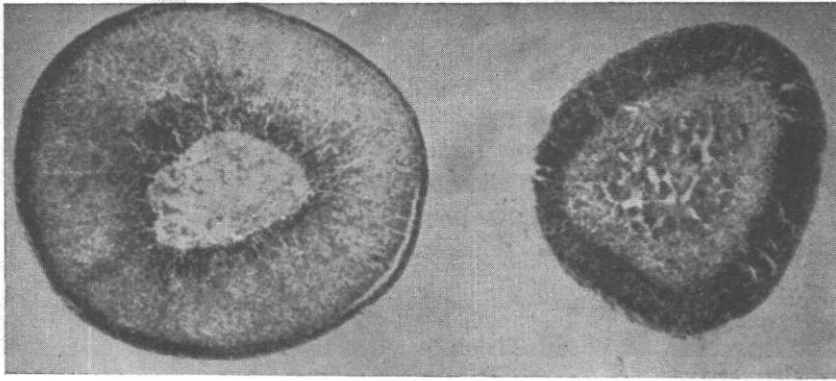
Parathyroid'lerde de atrofi görülür. **Adrenal cortex** atrofiye uğrar ve hipofonksiyon tezahürleri meydana gelir. Bu hayvanların iştahları azalır, kilo kaybederler ve apatiktirler.

Stress'lere karşı mukavemetsizlik, enfeksiyonlara karşı hassasiyet artar.

Bu gibi hayvanlarda muayyen metabolik değişiklikler görülür. Oksidatif prosesler azalır, karaciğer ve adale **glycogen**'i boşalır. Yağ oksidasyo-



**Köpek Thyroid'i üzerine hipofizektomi ve
Hipofiz ekstraktlarının tesiri (White)**



Hipofizektominin Adrenal Beze Tesiri (White)

nu azalır, ketogenesis çoğalır, fakat ketosis görülmez. Yağ depolarından yağ mobilizasyonu azalır. Hipofizektomize hayvanlar **insulin'e** karşı fazla hassastırlar ve **epinephrine'in** hiperglisemik tesirine karşı rezistans gösterirler.

Hipofizektomi pankreatik diabette bir iyilik husule getirir. Bu ilk defa **Houssay** tarafından gösterilmiştir. **Houssay**, pankreası çıkarılarak diabe-

tik hale sokulan hayvanın hipofizini de çıkardığında diabetin iyileştiğini göstermiştir. Bu şekilde hipofiz ve pankreası çıkarılmış hayvana **Houssay hayvanı** denir.

Bütün bunlara rağmen **adrenal cortex** hipofonksiyonunda görülen su ve elektrolit metabolizma bozukluğu hipofizektomili hayvanda pek bariz değildir. Bu hayvanlarda hipofizektomiden sonra da **adrenal cortex** böbreğin su ve elektrolit itraah etme kabiliyetini ayarlamaya yetecek miktarda bir ifraz husule getirmeğe muktedirdir.

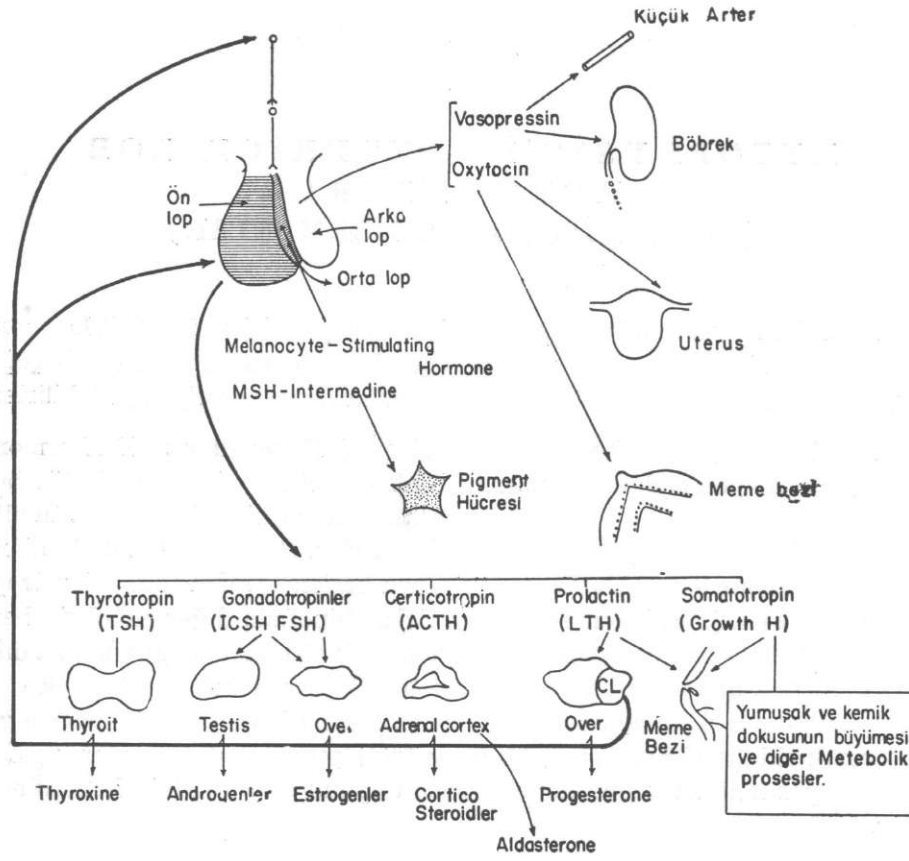
Amfibi, balık ve sürüngenler gibi bazı türlerde hipofizektomi derinin pigment hücrelerinde (**chromatophor**) renk açılmasına sebebiyet verir ve bu hücreler tarafından normal olarak yapılabilen adaptasyon değişikliklerinde bir bozukluk husule gelir.

Klinikte adenohipofizin bir hastalık neticesi ileri derecede harap olması ile bu lobun genel bir yetmezlik hali olan **panhypopituitarism** sendromu meydana gelir. Bu sendromda görülen semptomların çoğu hayvanlarda hipofizektomi neticesi görülen semptomların aynidir. Meselâ hipopituitarizmi şahıslarda görülen **gonad**'lar, **thyroid**, **adrenal cortex**'deki atrofi ve hipofonksiyonlar yanında çocuklarda görülen büyüme ve gelişmenin duraklaması (**pituitary infantilism**) hipofizektomili hayvanlarda da görülür.

Adenohipofizin geniş harabiyet veya atrofisine bağlı bu lobun jeneralize eksikliği **Simmond Hastalığı** veya **pituitary kaseksi** olarak tanınır. Bu hastalıkta adenohipofiz yetmezliğinin her zaman rastlanan belirtilerine ilâveten bariz açlık ve zayıflama ile müterafık süratle gelişen bir ihtiyarlık görülür. Klinikte gerek **hypothyroidism** ve gerekse **hypogonadism** gibi hastalıklar hipofizden bu bezlere tesir eden hormonun sekresyon azlığına bağlı sekonder bir değişiklik olarak kabul edilirse de umumiyetle hipofizin multipl fonksiyonlarından yalnız birisine ait hipofonksiyonuna pek rastlanmaz.

Bütün bu morfolojik ve metabolik değişiklikler adenohipofizeal ekstraktların verilmesi ile düzeltilebilir veya bu değişikliklerin husulüne mâni olunabilir.

Bu izahlardan da anlaşılacağı gibi hipofiz bezi diğer birçok iç ifraz bezleri üzerine direkt veya indirekt olarak tesir etmekte, onların fizyolojik aktiviteleri üzerine müessir olmakta ve bütün endokrin sistemin bir bütün halinde çalışmasını temin etmektedir. Bundan dolayı da bu beze **master gland** yani şef bez de denir. Bu kadar mühim fonksiyonları olan bu bezi tabiat dış tesirlerden korumak maksadı ile bu şekilde emin bir yere yerleştirmiştir.



Hipofiz ve hormonları ile tesir ettikleri yerler (Kleiner)

HYPOPHYSIS'İN ANTERİOR LOB HORMONLARI (ADENOHIPOFİZEAL HORMONLAR)

Anterior lob veya adenohipofiz (adenohypophysis) müteaddit hormonlar ifraz eder. Bunlar protein veya polypeptide tabiatındadırlar ve bir çoğu da pür şekilde izole edilmişlerdir. Bu hormonlar iki katagoriye ayrılabilirler.

1 — **Trofik (trophic) veya Tropik (tropic) Hormonlar** : Bu hormonlar diğer muayyen endokrin bezlerin fonksiyonel aktivite ve strüktür bütünlüğünü sağlarlar. Yani kendileri ile alâkalı olan endokrin bezleri stimüle ederler, aktivitelerinin çoğalmasını temin ederler. Bu bakımdan da bunlara **trofik hormonlar** denir. Bu kelime yunanca besleme mânasına gelen **trophein (trophe)** kelimesinden alınmıştır. Adenohipofizin diğer endokrin bezlerle olan münasebeti daha ziyade besleme tabiatında olduğundan saldığı hormonların adlandırılması yunanca olan yukarıdaki kelime nihai ek olarak o hormonun sonuna getirilerek yapılır. Meselâ **thyrotrophic hormon** gibi. Tropik eki ise (**Thyrotropic Hormon** gibi) yunanca değişme mânasına gelen **tropos** kelimesinden alınmıştır. En uygunu **trofik** ekinin kullanılmasıdır.

Trofik hormonlar şunlardır :

a — **Thyrotrophic hormone** veya **thyroid stimulating hormone (T S H)**.

b — **Adrenocorticotrophic hormone (A C T H)**.

c — **Follicle stimulating hormone (F S H)**.

d — **Luteinizing hormone (L H)** veya **interstitial cell stimulating hormone (I C S H)**.

e — **Luteotrophic hormone (L T H)** veya **lactogenic hormone**. Bu hormona **prolactin** de denir.

Bu son üç hormon **gonadotrophic** hormonlardır.

2 — **Somatotrophin**. Bu hormona **growth hormone** da denir. Adenohipofizden salınan bu hormon trofik hormonlar dışında diğer endokrin bezlerin aracılığına lüzum göstermeden ara metabolizmanın muayyen fazlarında

protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine direkt metabolik bir tesir gösterirler. Bu tesirde diğer endokrin bezlerin bilvasıta bir rolü yoktur.

Growth hormone ve **lactogenic hormone** adenohipofizin eozinofil diğerleri ve bazofil hücrelerinden salınırlar.

Trofik hormonların husul ve salınmaları iki mekanizma ile olmaktadır. Mühim regülasyon mekanizmalarından birisi trofik hormonların tesir ettiği endokrin bezlerin ifrazlarının kandaki konsantrasyonlarının azalması veya çoğalmasıdır. Bu hormonların kandaki konsantrasyonlarının azalması trofik hormonların salınmalarına, çoğalması da trofik hormon ifrazının azalmasına sebebiyet verir. Bu hormonlardan herhangi birisinin fazla miktarda verilmesi yalnız alâkalı trofik hormon sekresyonu üzerine baskı yapmakla kalmaz diğerlerine de tesir eder. Meselâ genç hayvanlarda fazla miktarda **estrogen** tatbiki yalnız **gonad**'larda atrofi yapmakla kalmaz aynı zamanda **thyroid**'de de atrofi ve dolayısı ile de cücelik tevhit eder.

Adenohipofizeal trofik hormonların sekresyonlarının başka bir regülasyonu da **hypothalamus** aracılığı ile olan **santral sinir sistemi** vasıtası ile yapılmaktadır. Burada ifraz edilen **nörohumoral maddeler (neuro hormonlar)** hipofizeal portal sistem vasıtası ile hipofizin anterior lobuna gelir ve burada spesifik trofik hormonların sekresyonunu stimüle eder. Meselâ az miktarlarda ve fakat devamlı olarak adenohipofiz tarafından salınan **A C T H** nin sekresyonu **stress** hallerinde fazla miktarda artar. Buradaki olay muhtemelen şu şekilde olur. **Stress** dolayısı ile meydana gelen nervöz stimulus evvelâ **hypothalamus**'a gönderilir. Burada **coticotrophin releasing factor (C R F)** adı verilen bir faktör ifraz edilir. Bu **C R F** hipofizeal portal sistem yolu ile adenohipofize sevk edilir ve burada adenohipofizin glandüler hücrelerinden **A C T H** ifrazını eksite eder. **Thyrotrophin** sekresyonu da buna müşabih bir faktör olan **T R F** ile sağlanır. **Gonadotrophin**'ler ve **Somatotrophin** de hipotalamik kontrol altındadır. Bu kontrol mekanizması da muhtemelen aynı şekilde olmaktadır. Yukarıda bahsedilen **C R F** ve **T R F** sinir hücreleri tarafından salınan nörohormonlardır.

THYROTROPHIC HORMONE

Bu hormona **thyroid stimulating hormone (T S H)** yani **thyroid'i stimüle eden hormon** da denir. Hipofizin çıkarılması thyroid bezinin küçülmesi ile neticelenir. Anterior lobun muayyen ekstraktlarının zerki ile bu halden korunulabilir. Eğer bu ekstraktlar normal bir hayvana zerk edilirse **thyroid** in hipertrofiye uğradığı görülür. İşte bu ekstraktlardaki bu aktif unsura **thyrotrophic hormone** veya **faktör** adı verilmiştir.

KİMYASI

Thyrotrophic hormonun yüksek derecede aktiviteyi haiz pür denilebilecek müstahzarları mevcut olmasına rağmen halen kimyasal olarak tamamen pür bir şekilde izole edilememiştir. Moleküller ağırlığı takriben 10.000 (bazı müelliflere göre de 26.000. - 30.000) olan bir protein veya polypeptidedir. Suda erir. Aktivitesi **cysteine**, **pepsin**, **trypsin** ve **chymotrypsin** ile tahrip edilir. Bu bakımdan da ağızdan alınamaz. **T S H** un **papaine**'e karşı mukavemeti vardır, tahrip edilemez.

SEKRESYON VE METABOLİZMASI

Adenohipofizin bazofil hücrelerinden salınan **T S H** prodüksiyon ve salınmasının regülasyonu aşağıdaki faktörler ile yapılır.

1 — **Kandaki thyroid hormon konsantrasyonu** : Kandaki **thyroid hormon** konsantrasyonunun azalması **T S H** sekresyonunun artmasına bunun aksi olarak da kanda **thyroid hormon** konsantrasyonunun artışı **T S H** sekresyonunun azalmasına sebebiyet verir. Meselâ tiroidektomi ve **antithyroid maddelerin** verilmesi gibi **thyroid** aktivitesindeki primer azalışlarda **T S H** sekresyonu artar. Tirotoksikozlarda olduğu gibi **thyroid** aktivitesindeki çoğalışlarda ise **T S H** sekresyonu azalır.

2 — **Hipotalamik nörohumoral hormonlar** : Yukarıda da bahsedildiği gibi **hypothalamus**'dan ifraz edilen nörohormonlar hipofizeal portal sistem vasıtası ile anterior loba gelir ve burada trofik hormonların sekresyonunu stimüle eder. **T S H** sekresyonunun hipotalamik kontrolü halen tamamı ile malûm olmamakla beraber hipotalamik bir nörohormon olan **thyrotropin releasing factor (T R F)** ile sağlandığı sanılmaktadır.

3 — **Diğer hormonlar :** **T S H** sekresyonu üzerine müessir olan hormonlar **estrogen'ler** **adrenokortikal hormonlar**, **A C T H**, **epinephnine** gibi hormonlardır. Bu hormonların tatbiki veya fazla miktarda sekresyonu **thyroid** fonksiyonunu azaltabilir. Bu azalış **adenohipofizin T S H** sekresyonunun azalması ile olmaktadır. **Ovariyektomi**yi müteakip de **thyroid** sekresyonunun çoğaldığı görülür. Bu da yine **adenohipofizeal T S H** sekresyonunun çoğalmasına bağlıdır.

4 — **Muhiti ve nütrisyonel faktörler :** Bu faktörlerden muhit ısısı bilhassa kayda değer. Muhit ısısının azalması **adenohipofizeal T S H** sekresyonunda bir artış ve dolayısı ile de **thyroid** fonksiyonlarında bir artışa, bunun aksi olarak muhit ısısının artışı ise **T S H** ve dolayısı ile **thyroid hormon** sekresyonunda bir azalmaya sebebiyet verir. Bilindiği gibi tiroidektomili hayvanlar uzun müddet soğuğa maruz bırakıldıklarında bu soğuğa tahammül edemezler.

Devamlı açlıkta **adenohipofizeal T S H** sekresyonu ve **thyroid** aktivitesi azalır.

Ekzojen olarak verilen **T S H** nın % 97 den fazlası bir saat içinde **thyroid** ve diğer dokularda inaktive edilerek süratle kandan atılır. Az bir miktarı da idrarla itrah edilir.

TESİRLERİ

T S H nun esas tesiri **thyroid** üzerinedir. Bu hormon **thyroid**'in normal yapısını muhafaza, **thyroid** bezi tarafından kandan **iode**'un alınması, **iode**'un **thyroid hormonu** haline geçmesi ve dolaşıma salınması gibi tesirleri yanında ayrıca umumî metabolizma üzerine indirekt bir tesiri de vardır. Anterior lobun çıkarılması veya sekresyon aktivitesinin inhibisyonu **T S H** un ortadan kaldırılması veya sekresyon inhibisyonunu mucip olacağından **hypothyroidism** ile neticelenir. Bu gibi hallerde;

1 — **Thyroid** bezinde büzülme ve bilâhara da atrofi meydana gelir.

2 — Plazmadaki **iode**'un **thyroid** tarafından tutulması azalır.

3 — **Diiodotyrosine**'in **thyroxine** haline çevrilmesi azalır. Hipofizektomize hayvanlarda her ne kadar **thyroid'e iode** daha yavaş girerse de giren bütün **iode** süratle **diiodotyrosine** haline geçer. Fakat bu **diiodotyrosine**'in **thyroxine** haline çevrilmesi azalır. Bu çevrilme için **T S H** a ihtiyaç vardır.

4 — Dolaşımdaki **thyroxine** seviyesi (**P B I**) azalır. Bu azalış **T S H** eksikliği dolayısı ile **diiodotyrosine**'in **thyroxine** haline geçememesine bağlı

olduğu gibi mevcut **thyroxine**'in bu eksiklik dolayısı ile dolaşıma salınmamasına da bağlıdır. **Thyroxine**'in dolaşıma salınması için **T S H** nun mevcudiyeti ve stimulus yapması lâzımdır.

5 — İntra foliküler **thyroglobulin**'den **thyroid** hormonun serbest hale geçmesi azalır.

6 — Bazal metabolizma hızı azalır.

Hipofizektomize hayvanlarda görülen bu değişiklikler **T S H** zerki ile düzelir. Fazla ve devamlı zerklerde aşağıdaki morfolojik ve metabolik belirtiler gösteren **hyperthyroidism** ile neticelenir.

- a) **Thyroid** bezi büyür.
- b) Plâzmanın **iode** miktarı ile müterafık olarak **thyroid**'in **iode** muhtevası yükselir.
- c) **Thyroid** tarafından radioaktif **iode** tutulmasında bir artış görülür
- d) **Diiodotyrosine**'in **thyroxine**'e çevrilme hızı artar.
- e) Dolaşımdaki **P B I** çoğalır..
- f) İntra foliküler **thyroglobulin**'den **thyroid** hormonunun serbest hale geçirilmesi hızı artar. Bu olay **thyroglobulin**'i hidrolize eden proteolitik enzimin aktivasyonu ile müterafıktır. Bu olay sonucu serbest hale geçen **thyroxine** foliküler hücrelerden kan devranına nakledilmiş olur.
- g) Bazal metabolizma hızı artar.
- h) **T S H** nun ekstra oküler retro bulber dokular (yağ, adale, konnektif dokular) üzerine tesir ederek göz yuvarlağının ileri çıkmasını muhip olur. (**Exophthalmus**).
- i) Kalp atışı hızlanır.

Bu izahlardan da anlaşılacağı veçhile klinikte görülen **thyroid** bozuklukları doğrudan doğruya **thyroid**'deki bir hastalığa bağlı olabildiği gibi bazı anterior lob hastalıklarının da indirekt olarak **thyroid** üzerine tesir yaparak müessir olacağı kolayca anlaşılır.

ADRENOCORTICOTROPHIC HORMONE ACTH

Anterior lobdan ifraz edilen mühim trofik hormonlardan bir diğeridir. Anterior lobun bazofil hücrelerinden salınır.

KİMYASI

Corticotrophin olarak ta tanınan bu hormon protein tabiatındadır. Moleküler ağırlığı takriben 20.000 olup izoelektrik noktası pH 4.6 dır. Koyun, domuz ve sığır gibi çeşitli türlerin hipofiz bezlerinden pür bir şekilde izole edilmiştir. Meselâ, öküz **corticotrophin**'i (**ACTH**) aşağıdaki sıra dahilinde dizilmiş olan 39 amino acid bakiyesinden müteşekkil düz zincirli bir **polypeptide**'dir.

Ser.	Tyr.	Ser.	Met.	Glu.	His.	Phe.	Arg.	Try.	Gly.	Lys.	Pro.	Val.	Gly.	Lys.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Lys.	Arg.	Arg.	Pro.	Val.	Lys.	Val.	Tyr.	Pro.	Asp.	Gly.	Glu.	Ala.	Glu.	Asp.
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
NH ₂														
Ser.	Ala.	Glu.	Ala.	Phe.	Pro.	Leu.	Glu.	Phe.						
31	32	33	34	35	36	37	38	39						

Koyun, domuz ve sığır **corticotrophin**'lerinin yapısındaki aminoacid'ler 25 - 33 üncü pozisyonlar arasındakiler hariç olmak üzere birbirinin aynıdır. Yani bu pozisyonlar arasında kalan aminoacid'ler hormonun biyolojik aktivitesi üzerine tesir etmezler. **ACTH** nın biyolojik aktivitesi **Li** ve arkadaşlarına göre 16 amino acid ile, **Hofman** ve arkadaşlarına göre ilk 23 amino acid ile alâkalıdır.

Dializ, ultrafiltrasyon, elektroforez ve kromatografi gibi tekniklerle **ACTH** proteinini aktif ve inaktif fraksiyonlara ayırmak mümkün olmuştur. **ACTH** nın β - **corticotrophin** ve α - **corticotrophin** olmak üzere iki şekli izole edilmiştir.

ACTH polypeptide zincirinde amino acid sıralarından 7 amino acid **melanocyte stimulating hormone (MSH)** dekinin aynıdır. Bu bakımdan da **ACTH** mustahzarları **MSH** aktivitesi gösterirler.

SEKRESYON VE METABOLİZMASI

A C T H nın prodüksiyon ve salınmasının regülasyonu aşağıdaki faktörlerle yapılır.

1 — Kandaki adrenokortikal hormonların konsantrasyonu : Kandaki adrenokortikal hormonlar(**glucocorticoid**'ler) in konsantrasyonunun azalması **A C T H** sekresyonunun artmasına, bunun aksi kan **glucocorticoid** seviyesinin yükselmesi de **A C T H** sekresyonunun azalmasına sebebiyet verir. Bu tesirlerde çeşitli adrenal hormonlar arasında farklar mevcuttur. Bu hususta en aktif olan **glucocorticoid**, **17 - hydroxycorticosterone (cortisol, Comp. F)** ve müteakiben de **corticosterone (Comp. B)** dir. Bu mekanizma uzun müddet adrenal corticoid'lerle tedavi edilmiş hastaların ilâcın kesilmesinden sonra neden dolayı akut adrenal cortex yetersizliği gösterdiklerini de izah eder. **A C T H** sekresyonu üzerine **aldostersone**'un bir tesiri yoktur veya bu tesir pek azdır.

2 — Hipotalamik nörohumoral hormonlar: **Hypothalamus**'un bazı sahalarının stimülasyonu **A C T H** sekresyonunda bir çoğalma tevhit eder. Bunun aksi olarak bu sahalardaki leziyonlar **A C T H** sekresyonunun çoğalmasını önler.

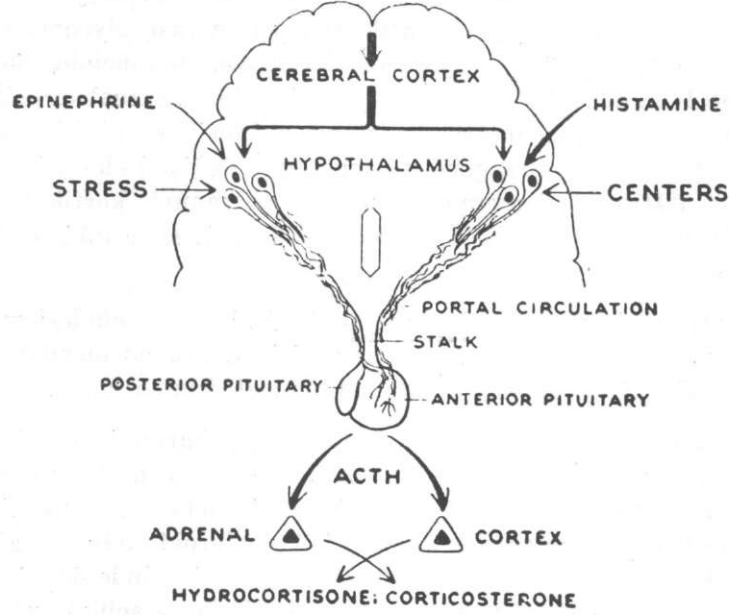
Posterior hipotalamik nesigten denohipofize portal venöz sistemle taşınan ve **A C T H** salınmasını stimüle eden bir faktör ekstrakte edilmiştir. **Stress** stimuluslarına karşı sorumlu olan **A C T H** nın salınmasına müessir faktörlerden aktif nörohumoral faktör bu faktördür. Bu faktöre **corticotrophin releasing faktor (C R F)** adı verilir. **C R F**, **stress** dolayısı ile meydana gelen nervöz stimulusun **hypothalamus**'a gelmesi ile **hypothalamus**'dan ifraz edilir. Burada hipofizeal portal sistem yolu ile adenohipofize sevk edilir ve burada glandüler hücrelerden **A C T H** ifrazını stimüle eder. Bununla beraber **A C T H** sekresyonunun regülasyonu bilhassa kandaki kortikal hormon seviyesi ile yapılmaktadır.

Ağrı, emosyon, yaralanmalar, enfeksiyon vs., gibi **stress**'lerde (alarm reaksiyonu) **A C T H** ve sekonder olarak da adrenokortikal hormonların sekresyonu çoğalır. Bu hususu gösterir şema S. 89 a konulmuştur.

3 — Epinephrine ve bunun gibi kanda mevcut diğer faktörlerle stimülasyon : **Stress**'lerde ve **epinephrine** sekresyonunda bir artış görülür. Bu artan **epinephrine** ve daha az derecede olmak üzere de **norepinephrine** bilhassa akut **stress**'lerde **A C T H** salınmasını stimüle ederler.

Vasopressin (A D H) nın da buna benzer bir rolü vardır. **Stress**'lerde **vasopressin** sekresyonu artar.

Ekzojen olarak verilen **ACTH** kan devranından süratle kaybolur. **ACTH** zerkinden 6 dakika sonra kanda takriben % 2 si kalmaktadır.



TESİRLERİ

ACTH adrenal cortex üzerine trofik bir tesir yaparak bezin strüktürel bütünlük ve fonksiyonel aktivitesini sağlar. Hayvanlarda pihofizektomi yapılırsa adrenal cortex büzülür ve atrofiye uğrar. Bu hipofizektomize hayvanlara **ACTH** şırınga edilirse adrenal cortex normal eb'adına döner veyahut hipofizektomiye müteakip hemen **ACTH** zerkedilirse adrenal cortex'in atrofisi önlenir. Hormonun adrenal cortex eb'adı üzerine olan bu tesiri biotest metodlarından birisinin esasını teşkil eder.

ACTH, aldosterone'dan mada diğer bütün adrenal cortex hormonlarının ve bilhassa glucocorticoid'lerin prodüksiyon ve sekresyonunu stimüle eder. **ACTH** nın buradaki tesiri corticoid'lerin glanddan serbest hale geçmelerinden ziyade adrenal cortex'deki sentezlerini hızlandırması sureti ile olmaktadır.

ACTH enjeksiyonu glucocorticoid'lerin ve bilhassa cortisol ve corticosterone'un sekresyonunu arttırır, kandaki konsantrasyonları yükselir. Dolayısı ile de üriner ıtrahları fazla miktarda (5 - 10 misli) artar. Bu artış

ile müterafık olarak adrenal cortex hipertrofiye uğrar. Bu gibi hallerde **aldosterone** sekresyonundaki artış çok azdır, hiç bir zaman **glucocorticoid**'lerdeki kadar değildir. **ACTH** nin **corticoid**'lerin sekresyonunu hızlandırmasına bağlı olarak fazla **ACTH** zerkinden sonra **hyperglycémie**, doku proteinlerinin mobilizasyonu, **negatif nitrogen balansı**, **glyconeogenesis**'in hızlanması, **hyperlipémie**, **hypercholesterolemie**, **ketonemie**, **ketonurie**, **eozinopenie**, **lymphopenie**, **Na**, **Cl** ve suyun böbreklerden reabsorpsiyonunun hızlanması sonucu bunların fazla miktarda retansiyonu gibi kortikal hormonların tatbikinden sonra görülen metabolik değişiklikler görülür. Bazı devamlı **ACTH** zerkleri artan cortex aktivitesi yanında **kortikal androgen** istihsalinin de artmasına sebebiyet vererek erkekleşme gibi tezahürlerin husulünü mucip olur.

ACTH zerki adrenallerde fazla miktarda bulunan **cholesterol** (adrenal lipid) ve **ascorbic acid** miktarında geçici bir azalma meydana getirir. Bu azalış **ACTH** biotestinde kullanılan bir metodun esasını teşkil eder.

Hipofizektomize hayvanlarda ise bütün bu yukarıda tafsil edilen olayların aksi cereyan eder. Yani bu hayvanların Adrenal bezlerinde atrofi ile müterafık olmak üzere kandaki **17 - hydroxysteroid**'lerin konsantrasyonu ve idrar ile itrah edilen şekilleri olan **17 - ketosteroid** miktarı çok düşük seviyelere iner. Buna mukabil kan **aldosterone** seviyesinde de düşüş görülür ise de bu düşüş ancak % 50 kadardır. Bu vakalarda açlık **hypoglycémie**'si, **insulin**'e karşı hassasiyetin artması vs., gibi yukarıda bahsedilen ve **ACTH** zerkinden sonra görülen metabolik değişiklikler meydana gelir. Elektrolit ve su muvazenesindeki değişiklikler relatif olarak çok azdır.

Bütün bu morfolojik, hormonal ve metabolik bozukluklar **ACTH** zerki ile tekrar düzeltilebilir..

Adrenalektomize hayvanlarda **ACTH** nin tesir edeceği nihai organ olan adrenal cortex mevcut olmadığından **ACTH** tesirsizdir. Yani **ACTH** ancak cortex'i sağlam ve mevcut bulunduğu taktirde müessirdir.

Adenohipofizin bazofil hücrelerinde tümör veya hiperplazi **ACTH** hipersekresyonunu mucip olarak **pituitier bazofilizm** veya **Cushing** hastalığını meydana getirir. Bu hususta gerekli bilgi adrenal cortex bahsinde verilmiştir.

GONADOTROPHIC HORMONLAR

Erişkinlerde hipofizektomiye müteakip gonadlar ve sekonder seks organlarında bariz bir atrofi görülmesi veya puberteden evvel yapılan hipofizektominin bu gibi şahıslarda gonad ve sekonder seks organlarının gelişmesi ve steriliteye yol açması buna mukabil bu gibi şahıslara anterior lob ekstrelerinin verilmesi veya anterior lob implantasyonu ile durumun normale dönmesi anterior lobun gonadların fonksiyon ve strüktür bütünlüğü üzerine müessir hormonlar ifraz ettiğini gösterir.

Hipofizektomize hayvanlarda gonadal fonksiyonların bu inhibisyonu 1912 de **Aschner** tarafından gösterilmiştir. Esasen anterior lobun dejenerasyon ve atrofisi ile meydana gelen **Simmond** hastalığında görülen empotans, amenore gibi gonadların atrofisine bağlı arazların sebebinin adenohipofizin atrofisi olduğu biliniyordu. Nihayet 1922 senesinde **Evans** ve arkadaşları hipofiz ham ekstrelerinin normal farelerin overlerinde bariz bir gelişme ile **corpora lutea**'larının teşekkülünü sağladığını gösterdiler. Birkaç sene sonra da **Smith, Engle, Zondek** ve **Ascheim** bu ekstrelerin hipofizektomize hayvanlarda foliküllerin olgunlaşması ile **spermatogenesis** ve ayrıca da **corpus luteum** ile **Leydig** hücrelerini stimüle eden iki nevi gonadal stimülasyon yaptığını göstererek bu ekstrele gonadotropik ekstreler adını verdiler.

Halen adenohipofizden gonadlar üzerine mühim tesirler gösteren ve **gonadotrophic hormon** adı verilen 3 hormon ifraz edilir.

1 — Folikülleri stimüle eden hormon (**follicle stimulating hormone, FSH**).

2 — Luteinleştirici hormon (**luteinizing hormone, LH**) veya interstisyel hücreleri stimüle eden hormon (**interstitial cell stimulating hormone, ICSH**).

3 — **Lactogenic hormone**. Bu hormona **prolactin, luteotrophic hormone (LTH)** da denmektedir.

Bu hormonlardan üçü de kadınlarda aktiftir. Yani kadınlarda büyüme, matürasyon, yumurtanın atılması, overlerin iç ifrazları ve süt ifrazı gibi fonksiyonları sağlarlar. Erkeklerde ise aktif olan hormonlar **spermatoge-**

nesis'i stimüle eden **F S H** ile interstisiyel hücreleri stimüle ederek testislerden **androgen** ifrazını sağlayan **I C S H** lardır.

Gonadotrophic hormonlar primer ve sekonder seks organlarının strüktürel bütünlük ve fonksiyonlarını sağlarlar.

Hipofizektomiye müteakip **gonadotrophic hormonların** ortadan kalkması ile gonadlarda hormon teşekkülü durur ve bir atrofi meydana gelir. Atrofi yalnız primer seks organlarında değil aynı zamanda bu hormonların tesir ettikleri meselâ uterus, vajinal mukoza, prostat ve seminal veziküllerde de görülür. Bu vakalarda **gonadotrophic hormonların** tatbiki bütün bu organların strüktür ve fonksiyonlarını tekrar normale çevirir.

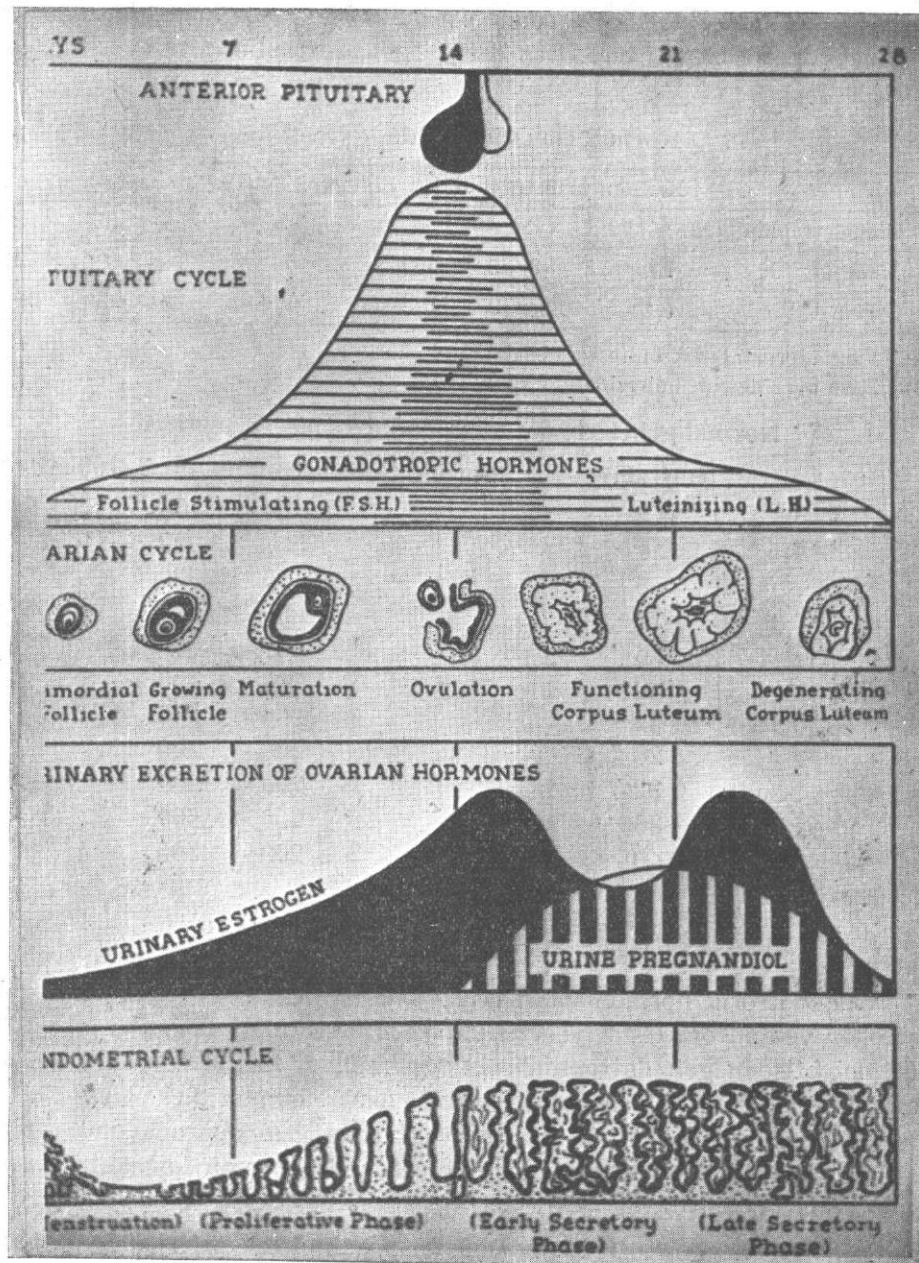
Gebe olmayan ve normal menstrüel siklus gösteren kadınlarda **gonadotrophic hormonların** prodüksiyonu siklik bir şekildedir. **F S H** menstrüel siklusun foliküler fazında ifraz edilen asıl **gonadotrophin**'dir. **F S H** ifrazı menstrüel siklusun ilk haftası veya 10 günü esnasında çok az miktardadır. Fakat preovulatuvar faz esnasında **F S H** miktarı süratle yükselir ve ifraz bu müddet zarfında yüksek bir pik gösterir.

Menstrüel siklusun ilk fazında (ovulasyondan evvelki faz) **L H** ifrazı çok az miktardadır. Siklusun ortalarında **L H** ifrazında ani bir yükseliş görülür. Bu yükseliş preovulatuvar fazdaki **F S H** un artışı ile müterafıktır. Müteakiben yani ovulasyonu müteakip olan faz esnasında **F S H** süratle azalmağa başlar. Fakat **L H** teşekkülü ise premenstrüel faza kadar mütedil derecelerde devam eder. Bu zaman zarfında **L H** granuloza ve theca hücrelerinin luteinizasyonunu yani **corpus luteum**'un teşekkülünü sağlar. **Corpus luteum**'un fonksiyonel aktivitesi **L H** ve **L T H** nun mevcudiyetine bağlıdır. Bu **gonadotrophic hormonlar** luteal hücreleri stimüle ederek **progesterone** ve **estrogen** prodüksiyonunu stimüle ederler.

Gonadotrophin prodüksiyonundaki değişiklikler kendisini üriner ekskresyon ile gösterir. Yüksek seviyeler ilk menstrüel periyodun görülmesinden birkaç gün evvel görülür. **L H** nun hipofizden salınması over foliküllerinin yeteri kadar **estrogen** ifraz etmesine bağlıdır. Foliküllerden yeteri kadar **estrogen** ifraz edilmesi ile hipofizden **L H** salınması stimüle edilir.

Gebelik esnasında adenohipofizden salınan **gonadotrophin**'lerin miktarı **estrogen** ve **progesterone** seviyelerinin yükselmesi neticesi olarak azalır. Gebeliğin karakteristik bir vasfı olan çok fazla **gonadotrophin** adenohipofiz menşeli değil korionik epitelden salınan **chorionic gonadotrophin**'dir.

Menopozun görülmesinden birkaç sene evvel yaşlanan overler **gonadotrophic** stimülasyona karşı daha az cevap yeteneği göstermeğe başlarlar. Foliküler developman ve **estrogen** prodüksiyonu için lüzumlu olan **F S H**



Kadın seks endokrin silklusu (Cantarow)

konsantrasyonu çoğalır. Eğer ovulasyon kesilir ise **gonadotrophin** prodüksiyonu ve bilhassa **F S H** artar. Eğer menstruasyon kesilmiş ise kan **F S H** seviyesi yükselir. Bu yükseliş umumiyet ile bir çok seneler devam eder. Nihayet hipofiz birden bire iflas ederek **gonadotrophin** prodüksiyonu kesilir.

Normal Gonadotrophin kıymetleri

Gonadotrophin	Kadının menstrüel siklus günleri				Menopoz	Erkek
	7	14	24	28		
İdrar (1)	Eser - 12	8 - 40	Eser - 8	0 - 6	32 - 300	4 - 24
Serum (2)	0, Eser	Eser - 3	0 - Eser	0	3 - 30	0

(1) Fare uterus ağırlık ünitesi/24 saat

(2) Fare over ağırlık ünitesi/ml.

Normal gebelikte serum gonadotrophin kıymetleri

Haftalar	Serum Gonadotrophin m. U/100 ml. (*)
2	50 - 100
4	500 - 33.000
8	1000 - 33.000
12	1000 - 33.000
16	330 - 10.000
20	200 - 500
24	200 - 500
28	200 - 500
32	200 - 500
36	200 - 500
40	200 - 500

(*) Fare over ağırlık ünitesi.

SEKRESYONUN REGÜLASYONU

Gonadotrofik hormonların sekresyonunun esas regülasyonu kandaki **estrogen** ve **androgen** seviyesi ile yapılır. Bu steroid hormonlardaki artış adenohipofizden **gonadotrophin**'lerin teşekkülünü inhibe ederek gonadotrofik hormon konsantrasyonunun azalmasına, bunun aksi olarak da bu steroid hormonların kan konsantrasyonlarının azalması adenohipofizden gonadotrofik hormon husulünü stimüle ederek hormon konsantrasyonunun artmasına sebebiyet verir.

Hipofizden gonadotrofik hormonların salınması **anterior hypothalamus** ve preoptik sahalarda meydana gelen ve hipofizeal portal sistem veya sistemik sirkülasyon ile adenohipofize sevk edilen **nürohumoral hormon** ile stimüle edilir. Bu hususta bu bahsin baş tarafında gerekli bilgi verilmişti.

FOLLICLE STIMULATING HORMONE FSH

Bu hormona evvelce **thylakentrin** ve idrarın folikülleri stimüle edici tesir göstermesinden dolayı da **gonadotrophin I** ve **prolan A** adları verilmişti. Bugün bu hormona folikülleri stimüle edici tesirinden dolayı folikül stimüle eden hormon (**follicle stimulating hormone, FSH**) ve ayrıca da erkeklerde testislerin sperm husule getiren hücrelerine stimulan bir tesir yaparak **spermatogenesis'i** sağladığından **gametogenik** veya **gametokinetik hormon** da denir. En çok kullanılanı **FSH** dir.

KİMYASI

Adenohipofizin bazofil hücrelerinden salınan bu hormon bir **glycoprotein**'dir. Moleküler ağırlığı takriben 67.000 olup **glucose** ve **glucoseamine** ihtiva eder. Suda erir. İzoelektrik noktası pH 4,5 dir. Muayyen **amylase** ve proteolitik enzimler ile, dilüe asit ve bazlar ile ve 50 C° üstünde aktivitesi tahrip edilir. **FSH** koyun ve domuz hipofiz bezinden yüksek derecede pür bir şekilde izole edilmiştir. Koyun ve domuz hipofizlerinden elde edilen mustahzarlar aynı biyolojik aktiviteyi gösterirler ise de kimyasal strüktürleri, immünolojik spesifite, moleküler ağırlık ve izoelektrik nokta bakımından farklar gösterirler. Koyundan elde edilen mustahzarın moleküler ağırlığı 67.000, domuzdan elde edilenin ise 29.000 dir. Her ikisi de **hexose** ve **hexoseamine** ihtiva eder. Yani bir **glycoprotein**'dirler. Bunların izoelektrik noktaları ve karbonhidrat muhtevaları da birbirinden farklıdır. Bu bakımdan da domuzdan elde edilen mustahzar peptik dijesyon ile inaktivasyona uğradığı halde koyundan elde edilen inaktivasyona uğramaz.

TESİRLERİ

Kadın ve erkekte olmak üzere iki türlü tesiri vardır.

Kadınlarda :

Ovarial **Graaf** foliküllerinin büyümesi ve olgunlaşmasını stimüle ederek ovulasyona hazırlar. Menstrüel siklusun bu fazında foliküller dişi seks hormonu olan **estradiol'u** ifraz ederler. **FSH** stimülasyonu ile salınan **estradiol'de** bulunduğu gibi endometriumun proliferasyon ve kalınlaşmasını

sağlar ve vaskülarizasyonunu arttırmak sureti ile fertilize ovumun uterus' da yerleşmesini sağlar. Burada mühim olan bir husus vardır. O da pür **F S H** nun yalnız başına overlerden **estrogen** sekresyonunu sağlayamamasıdır. **F S H** nun overlerden **estrogen** sekresyonunu sağlaması için az miktarda da olsa **L H** mevcudiyeti şarttır.

Bu hormon tesiri ile overlerin ağırlıkları artar. Bu olay olgunlaşmış veya hipofizektomize dişi farede son derecede spesifik bir biotest metodunun esasını teşkil eder.

Erkeklerde :

Testislerde **sperm** husule getiren **seminifer tubulilerin** epitellerinin proliferasyonunu sağlayarak **spermatogenesis'i** stimüle eder. Testisler büyür. Bu suretle de çeşitli gelişme safhalarında bulunan **spermatocyte'ler** ile olgun **spermatozoer'lerin** husulü temin edilmiş olur.

LUTEİNİZİNG HORMONE — İNTERSTİTİAL CELL STİMÜLATING HORMONE LH-ICSH

Bu hormona önceleri **metakentrin**, idrarın luteinleştirici tesir göstermesi bakımından da **gonadotrophin II** ve **prolan B** adları verilmişti. Bugün bu hormonun **corpus luteum**'un teşekkülü ile ilgili oluşuna izafeten luteinleştirilen hormon (**luteinizing hormone, LH**) ve ayrıca erkeklerde de testislerin **testosterone** ifraz eden interstisiyel hücrelerinin ifrazını stimüle etmesinden dolayı da interstisiyel hücreleri stimüle eden hormon (**interstitial cell stimulating hormone, ICSH**) adı verilmektedir.

KİMYASI

LH veya **ICSH** domuz ve koyun hipofiz bezlerinden pür şekilde izole edilmiştir. Adenohipofizin bazofil hücrelerinden salınan bu hormon **mannose** ve **hexoseamine** ihtiva eden bir **glycoprotein**'dir. Bu muhtelif kaynaklardan elde edilen **LH** biyolojik aktivite bakımından birbirinin aynı olduğu halde immünolojik spesifite, kimyasal strüktür, izoelektrik nokta ve moleküler ağırlık bakımından farklar gösterir. Aşağıya koyun ve domuz hipofizlerinden elde edilen **LH** nun moleküler ağırlıkları ile yapısındaki bazı maddelerin miktarlarını gösterir cetvel konulmuştur.

	Koyun	Domuz
Moleküler ağırlık	40.00	100.000
İzoelektrik nokta pH	4,6	7,45
Mannose %	4,5	2,8
Hexoseamine %	5,8	2,2
Tryptophane %	1,0	3,8

LH protein tabiatında bir hormon olduğundan proteolitik enzimler ile ve **disulfide** bağlarının redüksiyonu ile tahrip edilir. Bu bakımdan diğerleri gibi bu hormon da ağızdan müessir değildir.

TESİRLERİ

Kadın ve erkeklerde iki türlü tesiri vardır.

Kadınlarda :

F S H ile sinerjik tesir yaparak olgunlaşmış folikülün rüptür ve ovumun atulmasını ve aynı sinerjik tesir ile **theca** ve **granulosa** hücrelerinden **estrogen** sekresyonunu mucip olur.

LH ovumu atılmış folikülde **corpus luteum**'un gelişmesini ve buradan **progesterone** ifrazını sağlar. Gebeliğin devamında yegâne lüzumlu bir hormon olan **progesterone** ifrazının devamı için **corpus luteum**'un aktif bir halde tutulmasını sağlayan diğer bir hormon da **prolactin**'dir.

Yukarıda da izah edildiği gibi **LH** ile **FSH** tesirlerinde bir sinerjizm gösterirler. **FSH** ile overler önceden tenbih edilmezler ise **LH** tesirsiz kalır ve az miktarda da olsa **LH** olmadan **FSH** yukarıda bahsedilen tesirlerini gösteremez.

Erkeklerde :

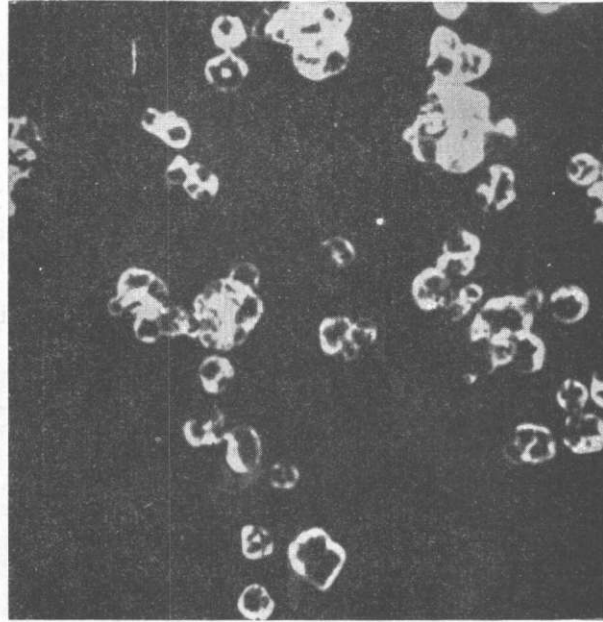
LH erkeklerde testislerin **Leydig (interstisiyel)** hücrelerinin developman ve fonksiyonel aktivitelerini ve netice olarak da testiküler **androgen** olan **testosterone**'un prodüksiyonunu stimüle eder. **ICSH** adı verilmesinin sebebi de budur. Bundan dolayı da **LH** tatbiki aynen organizmada **testosterone** verilmesini müteakip husule gelen tesirleri meydana getirir.

LACTOGENIC HORMONE

Adenohipofizer ekstrelerde memelilerde doğumdan sonra laktasyon başlaması için lüzumlu bir prensibin mevcudiyeti 1929 senesinden beri bilinmekte idi. Bu fizyolojik tesirinden dolayı önceleri bu hormona **lactogenic hormone** ve bilahara da **prolactin** adı verilmişti. Daha sonraları bu hormonun **LH** bahsinde anlatıldığı gibi **corpus luteum** üzerine müessir olduğu ve aktivitesini stimüle ettiği anlaşılarak **luteotrophic hormone (LTH)** adı verildi.

KİMYASI

Prolactin anterior lobdan pür şekilde izole edilen ilk hormondur. **White, Catshpole** ve **Long** tarafından kristalize edilmiştir.



Kristalin Prolactin (Kleiner)

Prolactin protein yapısındadır. Moleküler ağırlığı takriben 24.000 olan tek bir peptide zincirinden ibarettir. Bazı müelliflere göre moleküler ağır-

lığı 26.500 - 35.000 olarak kabul edilir. Suda erimez. İzoelektrik noktası pH 5,7 dir. Protein yapısında bir hormon olduğundan **pepsin**, **trypsin** gibi proteolitik enzimler ile tahrip edilir. Termolabildir. Koyun ve öküz hipofizlerinden elde edilen hormonların kimyasal yapılarında ufak farklar mevcut ise de biyolojik özellikleri aynıdır ve immünolojik olarak birbirinden tefrik edilemezler.

TESİRLERİ

Prolactin daha önceden gonadal hormonlar ile (**estrogen** ve **progesterone**) süt ifrazına hazırlanmış olan memelerden doğumu müteakip süt ifrazını sağlar. Gebelerde süt ifrazının doğumu müteakip olması **placenta** dan salınan hormonların (**estrogen** ve **chorionic gonadotrophin**) **L T H** ifrazını inhibe edici bir tesirde oluşlarından. Doğumu müteakip **placenta** dışarı atılacağından bu hormonlar minimal seviyeye düşer dolayısı ile de bu inhibisyon ortadan kalkar ve **L T H** tesiri ile de daha evvelden süt ifrazına hazırlanmış olan memelerden süt ifrazı başlar. **Placenta**'nın yerinde kaldığı dış gebeliklerde laktasyonun görülmemesi ve çocuğu ölmüş loğusalarda süt ifrazının kesilmesi için estrojenik hormon zerk edilmesinin biokimyasal sebebi budur.

Prolactin yalnız kadınlarda gebeliğin sonunda değil, meme bezleri gonadal hormonlarla laktasyona hazırlanmış immatüre kadın ve hatta erkeklerde de laktasyon tevlit eder.

Bazı türlerde **corpus luteum**'un fonksiyonel aktivitesini yani **estrogen** ve **progesterone** husulünü stimüle eder. **L H** ismi de bu tesirine izafeten verilmiştir. İnsanlarda bu tesir kat'i değildir.

Prolactin developpe olmamış meme bezinin developmanı üzerine az veya hiç müessir değildir.

CHORIONIC GONADOTROPHIN

İlkah edilmiş ovum'un endometrium'a yerleşmesi yani gebeliğin teşekkülü ile **placenta (chorionic villuslar)** **pituitar gonadotrophin**'lerden farklı olan fakat biyolojik tesir bakımından **LH** na benzeyen **chorionic gonadotrophin** denilen gonadotropik hormon ifrazına başlar. Bu ifraz gittikçe artarak maksimum bir seviyeye yükselir ve sonra azalarak doğuma kadar bu şekilde kalır. Doğumu müteakiben de kısa zamanda süratle kaybolur. **Placenta**'dan ifraz edilen bu hormon gebeliğin başlamasını müteakip kısa zamanda idrarda görülür. **Chorionic gonadotrophin** ilk defa **Aschheim** ve **Zondek** tarafından gebe kadın idrarında keşfedilmiştir. Gebeliğin başlangıcında fazla miktarda ifrazı ve idrarda fazla miktarda bulunması gebelik teşhisinde kullanılan birçok metodların esasını teşkil eder.

Placenta'dan ifraz edilen **chorionic gonadotrophin**'in **adenohipofizeal gonadotrophin**'lere fizyolojik benzerliği dolayısı ile önceleri bu hormona anterior pituitar benzeri (**anterior pituitary - like, A P L**) hormon adı verilmişti. Fizyolojik tesir bakımından **adenohipofizer gonadotrophin**'lere ve bilhassa **LH** na benzeyen **chorionic gonadotrophin**'in kimyasal yapısının bu hormonlardan farklı olması nazarı itibare alınarak bugün **A P L** terimi yerine **chorionic gonadotrophin** denilmektedir.

KİMYASI

Chorionic gonadotrophin, Gurin tarafından çok saf derecede pürifiye edilmiştir. Bir **glycoprotein**'dir. **Galactose** ve **mannose** gibi karbonhidratlarla **tyrosine**, **histidine**, **tryptophan** ve **arginine** amino acid'lerini ihtiva eder.

TESİRLERİ

Chorionic gonadotrophin bilhassa luteinizan bir tesiri haizdir. Folikülü stimüle edici tesiri ikinci derecede kalır. Hormon bu tesirler ile fertilize ovumun uterus'a iyice yerleşmesi için endometrium değişikliklerinin husulünü, gebelik **corpus luteum**'unun devamını sağlar, menstruasyon ve düşüğü önler.

Erkeklerde testis'in **Leydig** hücrelerini ve dolayısı ile de sekonder erkeklik organlarının teşekkülünü stimüle eder. Bu tesirinden istifade edi-

lererek erkeklerde muhaceret etmemiş testis'lerin muhaceretini temin maksadı ile de kullanılır.

Gebeliğin ilk aylarında yani son menstruasyondan 5 - 7 gün sonra kan ve idrardaki **chorionic gonadotrophin** konsantrasyonu maksimum seviyeye çıkar. Bu fenomen **Aschheim - Zondek** ve **Friedman** gibi birçok testlerin esasını teşkil eder. Neticeler her iki testde de makroskopik olarak müşahade edilebilir.

Aschheim testinde muayene edilecek idrar olgunlaşmamış beyaz dişi fareye zerk edilir. İlk zerkten takriben 98 saat sonra hayvan öldürülür ve overleri incelenir. Eğer zerk edilen idrar gebe bir kadına ait ise o zaman idrarda fazla miktarda bulunan **chorionic gonadotrophin** tesiri ile over foliküllerinde hemorajiler görülür. Eğer idrar gebe bir kadına ait değil ise bu müddet zarfında overlerde hiç bir değişiklik görülmez.

Friedman modifikasyonunda ise matüre dişi tavşan kullanılır. Bu hayvanlar idrar zerkinden 24 - 48 saat sonra öldürülür ve overleri muayene edilir. Rüptüre uğramış over foliküllerinin görülmesi ve **corpus luteum**'un teşekkül etmiş olması bu idrarın gebe bir kadına ait olduğunu yani fazla miktarda **chorionic gonadotrophin** ihtiva ettiğini gösterir.

Burada şunu da hatırlatalım ki **chorionic gonadotrophin**'ler plasental dokunun maling bir tümörü olan **chorioneepithelioma** ile koryonik dokunun dejeneratif ve kistik bir hastalığı olan **mole hydatiform** gibi gebelikten başka hallerde de yüksek miktarda ifraz ve ıtrah edilirler. Bu hallerde de **Aschheim - Zondek** ve **Friedman** testleri pozitif çıkar. Bu bakımdan şüpheli vakalarda dikkatli bulunulması icabeder.

Hormon koryonik doku tümörlü ve **tetratoma**, **epithelioma** gibi testiküler maling tümörlü erkeklerin idrarlarında da fazla miktarda bulunduğundan bu hallerde idrarda **gonadotrophin** tayini teşhis bakımından kıymet kazanır.

SOMATOTROPHİN (GROWTH HORMONE)

Hipofiz ön lobundan büyümeyi temin eden bir hormon ifaz edildiği eskiden beri bilinmekte idi. Hipofizektominin büyümeyi inhibisyona uğratması ve cüceliği meydana getirmesi, hiperfonksiyonunda da büyümenin hızlanması, akromegali (**acromegaly**) ve jigantizm (**gigantism**) gibi klinik tezahürlerin görülmesi bu bezin büyüme üzerine tesir eden bir hormon ifaz ettiğini göstermekte idi.

KİMYASI

Evans ve **Long** 1921 de ham hipofiz ekstrelerinde büyümeyi tenbih eden bir faktör bulunduğunu gösterdiler ve bu faktöre **somatotrophin** adını verdiler. Köpek ve farelere hipofiz bezinin alkalen veyahut tuzlu su ekstraktlarının devamlı zerk edilmesi ile bu hayvanların büyüdükları ve kilo aldıkları görüldü. Bilahare parenteral yol ile müessir olan bu aktif prensibin ağız yolu ile müessir olmadığı anlaşıldı. Nihayet **growth hormone** 1944 de **Evans** ve **Li** tarafından öküz hipofiz bezlerinden ve 1948 de de **Wilhelmi**, **Fishman**, **Russel** ve arkadaşları tarafından öküz hipofiz bezlerinden kristal halde izole edildi.

Somatotrophin halen insan, meymun, balina, balık, koyun ve öküz gibi muhtelif türlerin hipofizlerinden kristal bir şekilde elde edilmektedir. Protein tabiatında olan bütün bu **somatotrophin**'ler arasında strüktürel, immünolojik ve aktivite bakımından farklar vardır. Bu bakımdan elde edildiği türlere göre moleküler ağırlığı, izoelektrik noktaları ve aktiviteleri değişiktir. İnsan **growth hormone**un moleküler ağırlığı 26.000, izoelektrik noktası pH 4,9 dir. Öküz **growth hormone**un moleküler ağırlığı takriben 45,757 ve izoelektrik noktası da pH 6,85 dir. 18 çeşitli amino acid'den meydana gelmiş 396 amino acid bakiyesi ihtiva eden dallı bir polypeptide'dir. Muhtelif türlerden elde edilen **somatotrophin**'in gerek tesir ve gerekse moleküler ağırlık v.s. lerindeki farklar bilhassa ihtiva ettikleri amino acid farklarından ileri gelmektedir. Maymun **growth hormone**un moleküler ağırlığı 25.400, koyununki ise 47.800 dir İnsan ve maymundan elde edilen **somatotrophin**'deki polypeptide zinciri düzdür. Yukarıda bahsedilen öküz ve koyundan elde edilen **somatotrophin**'in

polypeptide zinciri ise dallıdır. Aynı zamanda ihtva ettikleri amino acid'lerde de farklar mevcuttur. Bütün bu farklar farklı biyolojik aktivite göstermelerine sebebiyet verir. Meselâ balık **growth hormonu** balığa tesir eder fakat farelere tesir etmez. Öküz **somatotrophin**'i insan ve maymuna tesir etmez. Fakat fare ve balıklarda biyolojik aktivite gösterir. Maymun **somatotrophin**'i sığırlarda aktif bir tesire maliktir.

Adenohipofizin asidofil hücrelerinden salınan ve protein tabiatında olan **somatotrophin** karbonhidrat ihtiva etmez.

Somatotrophin protein tabiatında bir hormon olduğundan ısıtma ile bozulur, **protease**'lerle inaktif olur ve protein çöktürücü reaktiflerle çökelerek aktivitesini kaybeder. Bununla beraber biyolojik aktivite kaybolmadan **chymotrypsin** ile parsiyel hidrolize uğrayabilir.

TESİRLERİ

Büyüme üzerine tesiri :

Growth hormonun en bariz tesiri vücudun umumi büyümesi üzerine olan tesiridir. Fakat bu hususta **thyroxine** ve **insulin** gibi faktörlerin de müşterek rolleri vardır. Esasen büyüme olayı basit bir hadise olmayıp birbiri ile alakalı bir kısım metabolik olaylar ve organizmanın beslenme durumu ile ilgili olan kompleks bir olaydır. **Somatotrophin**'in ifrazı büyümenin en hızlı olduğu çağ olan çocukluk ve delikanlılık çağlarında artar, erişkinlerde ise bu devreden daha az miktara düşer.

Tam bir büyüme olmadan evvel yapılan hipofizektomi veya bu büyüme periyodunda (epifizler kapanmadan evvel) kifayetsiz **growth hormone** salınması cüceliğe sebebiyet verir. Hipofizektomize hayvanlarda veya yetersiz **growth hormone** salınmasında **chondrogenesis** ve **osteogenesis** durur. Bu gibi vak'alarda hormon zerkleri hayvanların ağırlıklarının artmasını ve kemiklerinin yeniden gelişmesini mucip olur. **Somatotrophic hormonun** ilk tesiri **chondrogenesis** üzerinedir. Hormonun **chondro** ve **osteogenesis** üzerine olan tesirine dair histolojik deliller Ca^{45} zerki ile gösterilmiştir. Hipofizektomize farelere Ca^{45} ile birlikte **somatotrophin** zerk edilirse farenin vücut ağırlığı ve boyunda bir artma ile müterafık **tibia**'larında Ca^{45} tutulmasının çoğaldığı görülür.

Büyüme tamamlanmadan yani epifizler kapanmadan pituitar ekstraktların verilmesi veya fazla prodüksiyonu gerek kemiklerin ve gerekse dokuların (iskelet ve visseraller üzerine olan tesir) büyüme hızını artırarak **gigantizm** (**gigantism**)e sebebiyet verir.

Büyüme tamamlandıktan sonra, yani epifizler kapandıktan sonra **growth hormone** verilmesi veya kâhillerde asidofilik tümörlere bağlı hipersekresyonu iskeletin muayyen kısımları ile diğer bazı dokuların büyümesi ile karakterize olan akromegali (**acromegaly**) yi tevhit eder.

Şu halde **somatotrophic hormone** birbiri ile alâkalı diğer bir kısım metabolik prosesler ile müştereken **chondrogenesis** ve **osteogenesis** üzerine müessir olarak (iskelet ve visseraller üzerine tesir) organizmanın müte-nasip olarak büyümesini ve vücut ağırlığının artmasını temin eder.

Protein metabolizması üzerine tesiri :

Proteinler üzerine anabolik bir tesiri haizdir. **Somatotrophin** verilmesi ile vücut ağırlığının artması bu hormonun iskelet sistemi üzerine yaptığı tesirden başka proteinler üzerine olan anabolik tesiri ile ilgilidir. Yani **somatotrophin**, **amino acid**'lerin katabolizmasını geciktirir ve bunların vücut proteinlerine çevrilmelerini hızlandırır. Dolayısı ile de kan ve idrarın üre (**urea**) ve **amino nitrogen**'leri ile total **NPN**'nin azalması ile müterafık pozitif bir **nitrogen** balansı husule getirir. Doku **nitrogen**'inin arttığı bu olayda **insulin**'e ihtiyaç vardır. Total depankreatizasyon yapıldığında bu tesir husule gelmez. **Somatotrophin**'in anabolik tesiri normal miktardaki adrenokortikal hormonlar, **thyroxine** ve yağ ile karbonhidratların aynı zamanda vaki olan stimülasyonları ile kolaylaştırılır.

Karbonhidrat metabolizması üzerine tesiri :

1 — **Diabetojenik tesir :** **Somatotrophin**, **hyperglycemie** ve **glucosurie** ile müterafık diğer diabet semptomlarının husulüne ve mevcut diabetin şiddetlenmesine sebebiyet verir. **Somatotrophin** ile meydana gelen daimi diabet **Langerhans** adacıklarının harabiyetine bağlıdır. **Somatotrophin** tesiri ile evvelâ adasal dokuda (β hücreleri) bir hiperaktivite ve hiperplazi görülür. Bu tesire bazı otörler **pankreatrofik tesir** de derler. Bilahare da bu hücreler fonksiyonel bir kifayetsizlik ve atrofiye uğrayarak daimi diabet meydana gelir.

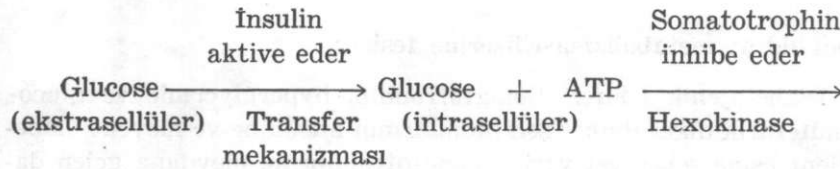
2 — **Anti - insulin tesiri :** **Somatotrophin**, **insulin** tesirini inhibisyona uğratır. Dolayısı ile de karbonhidrat ütilizasyonu azalır ve respiratu-ar kosyan (R.Q.) düşer.

3 — **Glikostatik (glycstatic) tesir :** **Somatotrophin**, adalenin karbonhidrat metabolizması üzerine direkt olarak tanzim edici bir tesir göstererek adale **glycogen**'inin kaybını önler ve hipofizektomize hayvanlar aç bırakılırsa adale ve karaciğer **glycogen**'lerinde bariz bir azalma husule gelir. Fakat bu hayvanlara **somatotrophin** tatbik edilir ise **karaci-**

ğer glycogen'i düşük miktarlarda kaldığı halde adale glycogen'inin azalması hatta arttığı görülür.

Normal hayvanlar aç bırakıldıklarında karaciğer glycogen'inde bir azalma görüldüğü halde adale glycogen'inde bir azalma görülmez. Normalde adale glycogen'inde azalma olmayışının sebebi normalde yeter miktarda bulunan somatotrophin'in glikostatik (glycostatic) tesiridir.

Somatotrophin'in tesirlerinin mekanizması tamamen kati olarak tesbit edilememiştir. Bugün kabul edilen görüş şöyledir : Bilindiği gibi ekstrasellüler glucose'un hücre içine geçmesi insulin tarafından aktive edilmektedir. Yani insulin'in glucose'un transfer mekanizması üzerine stimulan bir tesiri vardır. Hücre içine geçen glucose, hexokinase (glucokinase) reaksiyonu ile evvelâ glucose - 6 - phosphate'a ve sonunda da glycogen'e çevrilir ve bu yoldan da kolayca oksidasyona uğrar. Yani glucose ütilizasyona uğramış olur. Somatotrophin ekstrasellüler glucose'un hücre içine transferini, bilahare da hücre içinde glycogen haline geçmesini sağlayan hexokinase (glucokinase) reaksiyonunu inhibe eder. Bu suretle de hem ekstrasellüler glucose miktarı hücre içine geçemediğinden çoğalır (hyperglycémie) hem de hücre içine geçebilen glucose, hexokinase reaksiyonunun inhibisyonu dolayısı ile glucose - 6 - phosphate ve nihayet glycogen haline geçemez. Dolayısı ile de glucose'un ütilizasyonu durmuş olur.



Glucose - 6 - phosphate

Somatotrophin ayrıca karaciğerden ve organizmanın diğer kısımlarından glucose'un salınmasını da çoğaltır. Buna rağmen yukarıda belirtilen mekanizmaya bağlı olarak bu artan glucose'un ütilizasyonu azalmıştır.

Hipofizektomi karbonhidrat metabolizmasında yukarıda anlatılanların aksi değişikliklere sebebiyet verir.

1 — Karbonhidratların ütilizasyonu artar. Bu artış insulin tesiri ile transfer mekanizmasının lâyıkı veçhile oluşu ve somatotrophin'in mevcut olmayışından da hexokinase reaksiyonunun inhibisyonuna uğramasındandır.

2 — Açlıkta **hypoglycémie**'ye bir istidat görülür.

3 — Açlıkta karaciğer **glycogen**'inde bir azalma meydana gelir.

4 — **İnsulin**'e karşı hassasiyet görülür.

Bütün bu tezahürler kısmen hipofizektomi sebebi ile **A C T H** yokluğu neticesi adrenokortikal hipofonksiyon ile de alâkahdır. Bununla beraber bütün bu tezahürler adrenokortikal hormonlar veya **A C T H** ya ilâveten **somatotrophin** vermek ile düzeltilebilir.

Lipid metabolizmasına tesiri :

Somatotrophin yağ depolarından yağların (esterleşmemiş yağ asitleri) mobilizasyonunu stimüle eder. Dolayısı ile vücut yağı azalır, plazma ve karaciğer yağları çoğalır. Yağ asitlerinin oksidasyonunun artması ile de **ketogenesis** artar. Hattâ **ketonemie** ve **ketonurie** görülür. Bu tesir için adrenal kortikal hormonlar lüzumlu değildir. Karbonhidrat ütilizasyonunun azalması bu tesiri kolaylaştırır.

Bunun aksi olarak hipofizektomi depo yağlarının mobilizasyonunu geciktirir ve **ketosis**'i iyileştirir.

Hipofizden kan plazmasındaki total yağ asitleri, serbest ve ester **cholesterol** seviyelerini yüksekte tutan başka bir yağ - mobilize edici faktör salındığına dair bazı neşriyat vardır. Bu maddenin salınması muhtemelen **adrenal corticoid**'ler tarafından stimüle edilmektedir.

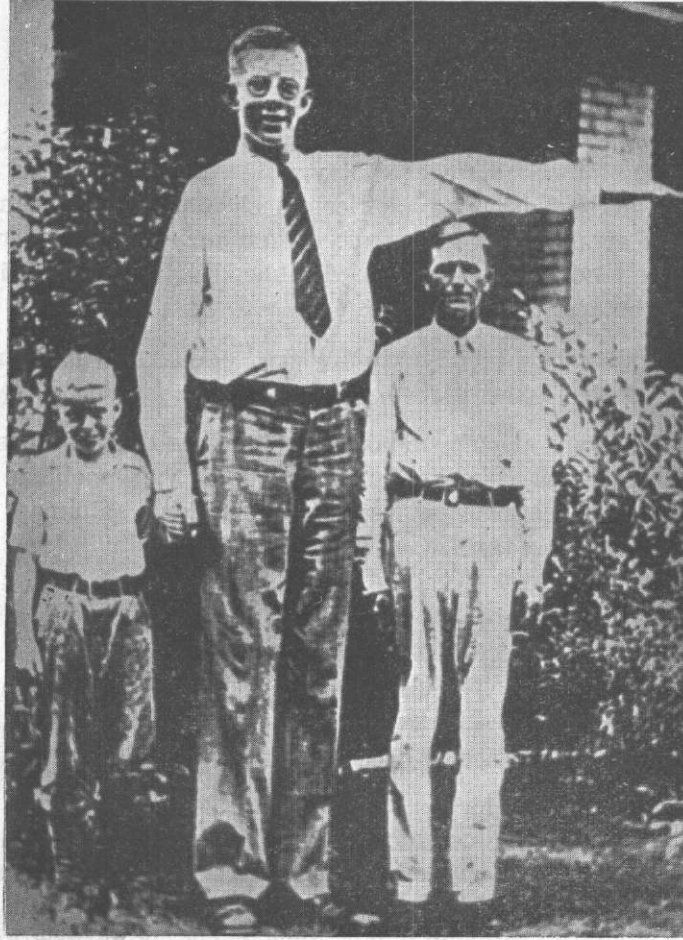
SOMATOTROPHİN HİPERFONKSİYONU

Hiperfonksiyon adenohipofizde adenomatöz asidofil hücreli tümörün gelişmesine bağlıdır.

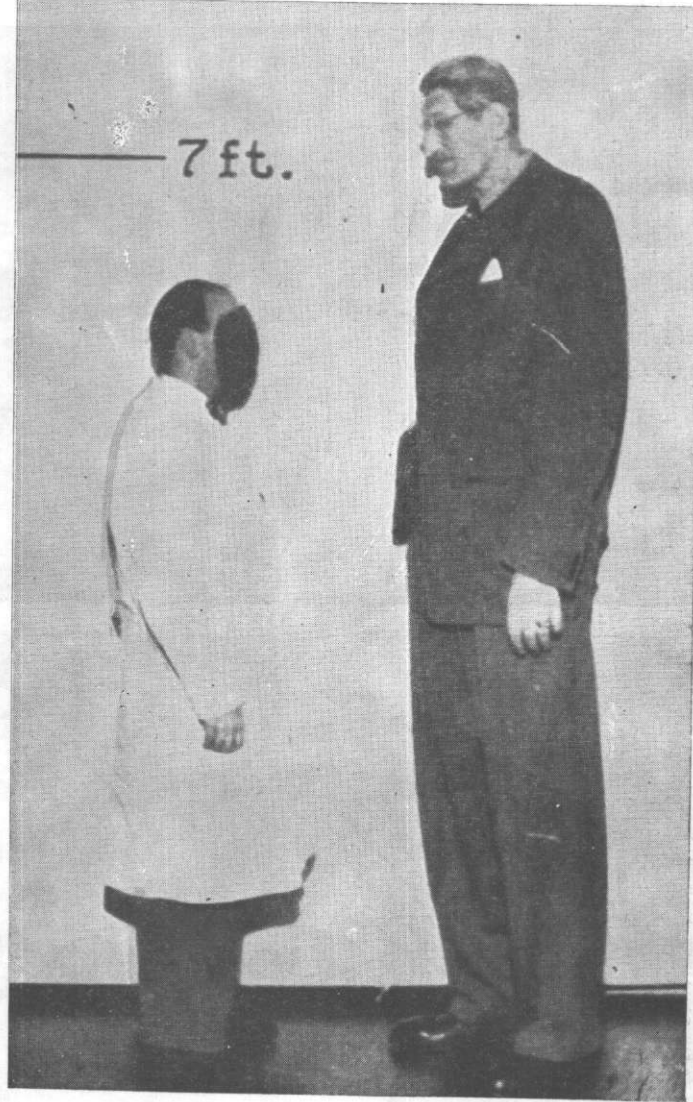
Hipofizer adenom eğer puberteden önce epifiz hatları kapanmadan husule gelir ise **gigantism** meydana gelir. **Gigantism** en fazla erkek çocuklarda görülür. İskelette aşırı bir büyüme olur. Boy 250 cm. ve hattâ bazan daha fazla uzayabilir. Ayaklar nisbetsiz olarak uzundur. **Gigantism** insanlarda seyrek değildir. Çok uzun boylu şahısları sık sık görmek kabildir. Bu uzun boylu şahısların adenohipofizi çocukluk çağında aşırı derecede fazla çalışmış ve bu fazla çalışma büyümeyi sağlayan epifizlerin kapanmasına kadar devam etmiştir. Bu şahıslar mantal bakımdan tamamen normal olup yalnız fizyolojik olarak büyüktürler.

Hipofizer adenom dolayısı ile hipersekresyon eğer epifiz hatlarının kapanmasından sonra yani iskelet büyümesinin durduğu yaştan sonra olur

ise o zaman **acromegaly** meydana gelir. Bu hal ilk defa 1895 senesinde **Pierre Marie** tarafından tarif edilmiştir. En çok 20 - 40 yaşları arasındaki erkeklerde görülür.



14 yaşında bir dev. Babası ve kardeşi ile beraber görülmekte. Boy 230 cm. ağırlık 163. kg. Aynı şahıs 18 yaşına geldiğinde boyu 252 cm. ve ağırlığı da 179 kg. olmuştur.



43 yaşında bir dev. Boy 230 cm. ağırlık 163 kg. Yanındaki doktorun boyu 146.5 cm dir.

Acromegaly'nin karakteristik belirtileri şunlardır :

1 — Eller ve ayak kemikleri fazla büyür, eller genişler, parmaklar kalınlaşır. Eller röntgende tetkik edilir ise terminal falanjlarda dikenlenme



İnkişâfına mani olunamamış bir Acromegaly vak'asının 16, 29, 33, 39 yaşlarındaki hali görülmektedir. Hasta 45 yaşında iken ölmüştür. (Kleiner)

görülür ve şeklen buğday başağına benzerler. Yüz kemiklerinden mandibula, nazal kemikler, supra orbital çıkıntılar büyür. Dikkat edilirse organizmanın bilhassa uç ve sivri kısımlarının büyüdüğü görülür. **Acromegaly** terimi de Yunancadan bu özellik dolayısı ile alınmıştır. **Columna vertebralis** de eğilmeye (**kyphosis**) sık sık rastlanır. Burun, dudaklar, alın ve kafa tabanının yumuşak dokuları kalınlaşır. Kafa derisi kıvrım kıvrım olur ve bu sebeple de **buldok kafası** olarak adlandırılır.

Aşağıya bu hususları gösteren **acromegaly** vakalarına ait resimler konmuştur. (**Williams**).





2 — **Splanchnomegaly** görülür. Yani visserler büyür. Dil, akciğerler, karaciğer, kalb, dalak ve **thymus** fazla miktarda büyür. **Thyroid** ve adrenal bezlerde de hipertrofi yahut adenomatöz gelişmeler görülebileceğinden bu bezlerin hipersekresyonları ile ilgili klinik tezahürler görülebilir. Gerek hiperadrenokortikalizm dolayısı ile gerekse hormonun karbonhidrat metabolizmasına olan antagonist tesiri dolayısı ile **hyperglycémie** ve **glucosurie** görülür.

3 — Hastalığın ilk safhalarında seksüel aktivite artabilirsede daha sonraları **gonad**'lar atrofiye uğrarlar. Neticede de erkeklerde empotans ve kadınlarda da amenore görülür.

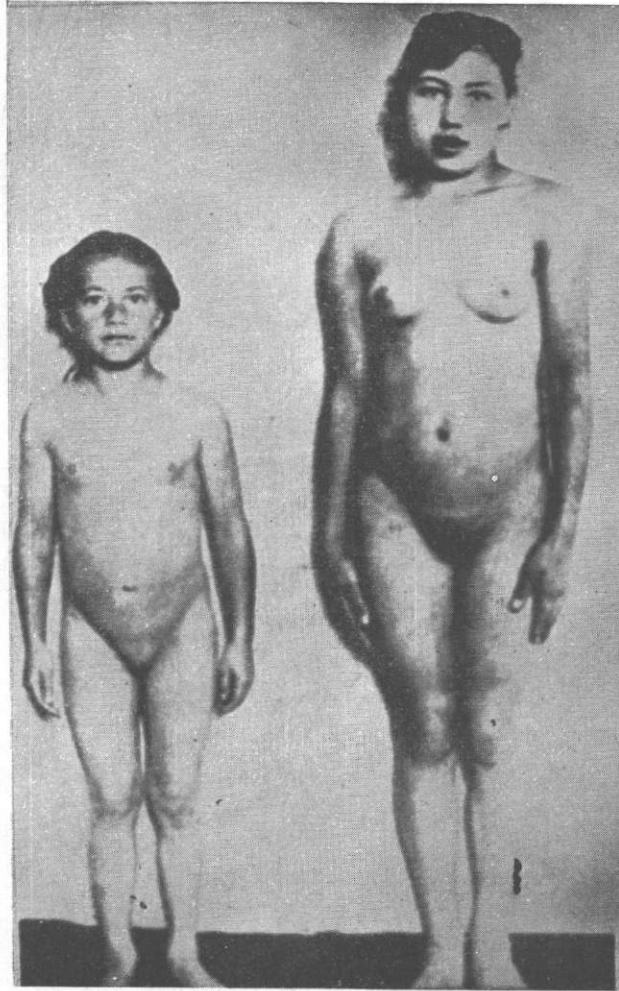
Bütün bu belirtilere ilâveten tümör **chiasma opticum**'a tazyik ederse görme alanı daralır, başağrıları görülür. Hastalığın seyri tedrici ve ağırdır. Tümörün tazyiki ve civarını zarardide etmesi ile bu hipersekresyon hali yerine yetmezlik belirtileri çıkabilir. Tedavi derin şua tedavisi veya tümörün çıkarılması ile yapılır.

SOMATOTROPHİN HIPOFONKSİYONU

Asidofil hücrelerin azalması veya hipofizi tahrip eden bir tümör sebebi ile **somatotrophin**'in az ifrazı neticesi neşvünema duraklar ve **hipofizer cücelik** meydana gelir. **Hypothyroidism**'de görülen cücelik hipofizer yet-

mezlik neticesi **thyrotrophic hormonun** az ifraz edilmesine bağlı da olsa hipofizer cücelikten kolayca tefrik edilebilir.

Hipofizer cüceler kreten'lerin aksine kaide olarak hiç bir deformite, zihni gerilik ve apatik hal göstermezler. Bunlarda ses kalınlaşmaz, penis ve testisler küçük, kıllar azdır. Kızlarda memeler büyümmez ve menstruasyon görülmez. Boy 90 - 120 cm. olabilir. İskeletin çeşitli kısımlarının birbirlerine nisbetleri normale çok yakın olup kafaları vücutlarına nisbetle daha büyüktür. Deri ihtiyarların derisi gibi gevşek ve buruşuktur.



Soldaki resim 15 yaşında pituiter bir cüceyi göstermektedir. Boyu 116 cm. olup seksüel bir inkişâf görülmemektedir. Yanındaki resim kendisinden 2 yaş küçük olan kız kardeşidir. Bunda seksüel gelişme tamdır. (Lisser, Escamilla)

Hipofizer cücelerde **somatotrophin** ile tedaviye erken yaşlarda dahi olsa başlanması cesaret verici neticeler vermemiştir. Bu menfi neticeler büyümenin çeşitli metabolik faktörlerin yer almış olduğu kompleks bir fenomen olduğunu ve bir hormon ile yapılan ikame tedavisinin çeşitli eksiklikler arzeden bir vak'ada organizmayı tamamen normal hale döndüremeyeceğini gösterir. Tedavi maksadı ile yalnız **somatotrophin** kullanılması bazı vak'alarda vücut ağırlık ve boyunda hafif bir artma ile beraber **calcium**, **phosphore** ve **nitrogen** depolanmasının artması ve **hyperglycemie** gibi değişiklikler husule getirebilir.

NEUROHYPOPHYSIS (POSTERIOR LOB) HORMONLARI

Neurohypophysis'in embriolojik teşekkülü, anatomi ve histolojisinden yukarıda bilgi verilmişti.

Hipofiz ekstrelerinin köpeklere şıngası ile kan tazyikinde bir yükselme husule getirdiği ilk defa 1894 de **Oliver** ve **Schaefer** tarafından gösterildi. Bundan 3 sene sonra da hipofiz ekstrelerindeki bu pressör aktivitenin sadece **neurohypophysis**'e ait olduğu **Howell** tarafından gösterildi. Bu müşahedeleri müteakip **neurohypophysis** ekstrelerinin (**pituitrin**) aşağıda bildirilecek olan tesirleri tarif edildi.

Posterior lobun anterior lob ve diğer dokular zedelenmeden çıkarılmasına imkân yoktur. En muvaffak olmuş tecrübelerde meydana gelen ve **neurohypophysis**'e ait olan değişiklikler aşağıda belirtilecektir.

Neurohypophysis'den iki hormon ifraz edilir.

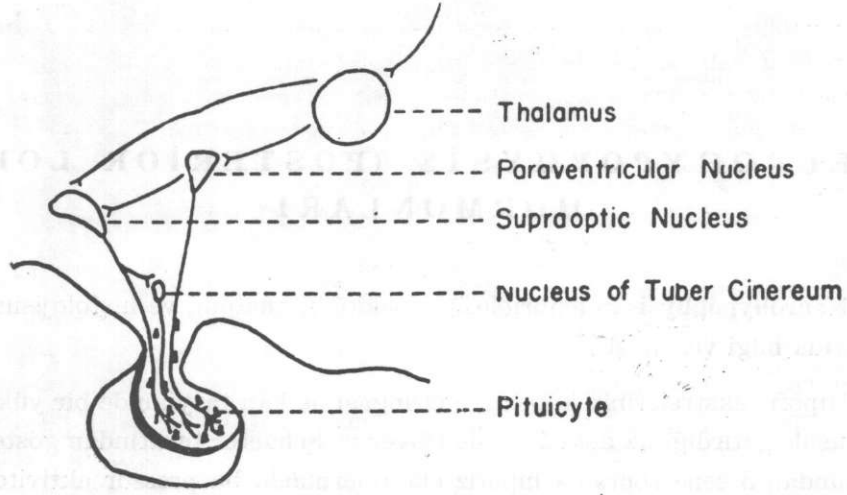
1 — **Vasopressin**

2 — **Oxytocin**

Neurohypophysis ekstrelerinin iki fraksiyon halinde separasyonu ilk defa 1928 de **Kamm** ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Hormonun pür olarak izolasyonu da **Du Vigneaud** ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır. Bu müellifler öküz glandlarından hazırlanan pür müstahzarların amino acid ihtiva ettiklerini bulmuş ve bu amino acid'lerin diziliş tarzlarını izah etmişlerdir.

Son zamanlarda anlaşıldığı veçhile posterior lobun sekresyonları **hypothalamus** tarafından yapılmakta ve buradan depolanmak üzere posterior loba gönderilmektedir.

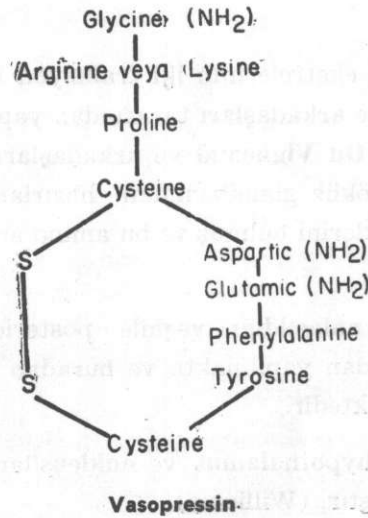
Posterior lob'un **hypothalamus** ve **nukleus**'ları ile alâkasını gösteren şema S. 116 ya alınmıştır. (Williams).



VASOPRESSİN

Antidiuretik Hormon (ADH), pitressin, β - hypophyamine, postlobin - V gibi çeşitli surette adlandırılan bu hormonun en çok kullanılan adı ilk üçüdür.

Du Vigneaud ve arkadaşları tarafından saf derecelerde pürifiye edilmiş olan **vasopressin**'in strüktürel yapısı aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Moleküler ağırlığı 1000 civarında olup 8 muhtelif amino acid'den ibaret **octapeptide**'dir. Yapısındaki amino acid'lerden **glycine**, **aspartic acid** ve **glutamic acid**'ler amide şeklindedir (**asparagine**, **glutamine** gibi).



Formüle diklat edilirse buradaki **cystine** amino acid'i iki **cysteine** amino acid bakiyesinin **disulfide** bağı ile köprü şeklinde bağlanması sureti ile sıklık bir durum arz etmektedir. Bu **polypeptide** zincirindeki amino acid'lerin diziliş sıraları bu hormonun biolojik aktivitesi ile alakalıdır.

VASOPRESSİN SEKRESYONU VE SEKRESYONUN REGÜLASYONU

Umumiyetle hakim olan fikirlere göre **vasopressin** hipotalamik nukleusun nöral hücrelerinde teşekkül eder, aksonları boyunca sevk edilir ve **neurohypophysis**'te nihayetlenen sinir hücresinde depolanır. Buradan da alâkalı stimuluslara kan devranına geçerler. **A D H** nın hipofizden serbest hale geçmesi idrar volümünün azalması ve idrar dansitesinin artması ile müterafıktır. Bu hususta müessir olan stimulanlar dört gruba ayrılabilir.

1 — Hypothalamus ve santral sinir sisteminin rolü (nörojenik): **Neurohypophysis**, hipotalamik nukleuslar ve bunlar vasıtası ile de yüksek beyin merkezleri ile iştiraktedir. **A D H** nın salınması ağrı ve korku dahil olmak üzere travmatik ve emosyonel stimulusların tesiri altındadır. Heyecanlarda diürezin olması **vasopressin**'in serbest bırakılmasında bir inhibisyon husule geldiğini göstermektedir. Bu hususta **epinephrine**'in de bir rolü olması muhtemeldir. Ufak dozda verilen **epinephrine**, **A D H** salınmasını arttırdığı ve büyük dozların da inhibe ettiği gösterilmiştir.

2 — Kanın ozmotik tazyiki: Mühim regülasyon mekanizmalarından birisidir. Kanın ozmotik tazyikinin azalması veya çoğalması **A D H** salınma hızını azaltır veya çoğaltır. **Verney**, **carotis** sinusundan geçen kanın ozmotik tazyikinde husule gelecek olan % 2 nisbetinde bir değişimin **vasopressin**'in salınma hızını azaltacağını göstermiştir. Esasen **Verney** hipotalamik nukleuslarda hormon sekresyonunu kontrol eden **osmoreseptör** hücrelerin bulunduğunu evvelce göstermişti. Bugün bilinmektedir ki kan ozmotik tazyikindeki değişikliklerde sorumlu olan **osmoreseptör**'lerdir. Bilindiği gibi bunlar da **diencephalon**'da bulunmaktadır. Dehidrasyonda olduğu gibi kan tazyikinde vuku bulacak bir artış bu reseptörleri stimüle eder ve hipofizden **A D H** salınmasını mucip olur. Dolayısı ile de uzviyette suyun retansiyonuna sebebiyet vererek su miktarı artar. Bunun aksi olarak fazla hidrasyonda olduğu gibi kan tazyikinin azalması da bu tesirlerin tersini husule getirir.

3 — Ekstra sellüler sıvıdaki volüm değişiklikleri: Ekstra sellüler sıvıdaki volüm değişiklikleri **A D H** salınmasını ozmotik tazyikindeki değişikliklerden müstakil olarak stimüle veya inhibe edebilir. Hemoraji, ve-

nöz tıkanma, sırt üstü yatıştan oturma vaziyetine geçiş v. s. gibi hallerde ekstra sellüler sıvı volümündeki azalmalar **A D H** salınmasını stimüle eder. Bunun aksi olarak izotonik solüsyonların enfüzyonu, oturma vaziyetinden sırt üstü yatış vaziyetine geçiş gibi sair hallerde ekstra sellüler sıvı volümünün çoğalması **A D H** salınmasını diürez ile müterafık olarak azaltır. Bu mekanizmanın esası volüm **akseptörleri** ile alâkalıdır. **Volüm akseptörleri** sol **atrium**'da ve muhtemelen diğer nahiyelerde de bulunur ve vagal impulslar yolu ile antidiüretik sistem ile irtibattadır.

4 — **İlâçlar** : **Vasopressin**'in salınması kolinerjik tabiatta olduğundan anestetiklerin ve **acethyl choline**'in tesiri altındadır. Bu bakımdan **A D H** nın salınması **morphine** anestetik ajanlar, **nicotine**, **ferritin** v. s. gibi ilâçlarla stimüle edilir. Bunlardan başka düşük dozdaki **epinephrine**'de **A D H** sekresyonunu çoğaltır. Yüksek dozları da sekresyonu inhibe eder.

TESİRLERİ

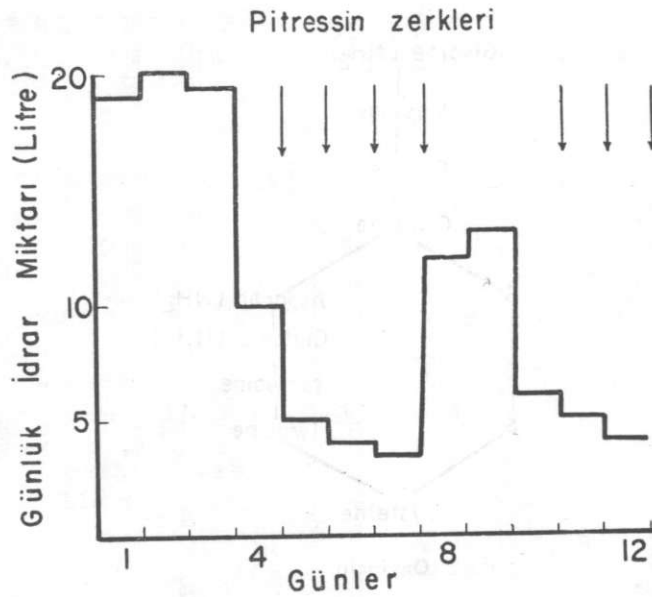
1 — **Kan tazyikini arttırıcı pressör veya sirkülatuvar tesir** : **Vasopressin**'in kan tazyikini arttırıcı tesiri arteriol ve kapillerlerde periferik vazokonstriksiyon yapmasına bağlıdır. Koroner ve pulmoner damarlar daralır, serebral ve renal damarlar sistemik kan tazyikinin artmasından dolayı dilatasyona uğrar. **Vasopressin**'in kan tazyikini arttırıcı tesiri bulunmasına rağmen bu faktörün vasküler tonus veya kan tazyikinin fizyolojik regülasyonundaki rolü kati olarak gösterilememiştir. **Vasopressin**'e bu pressör tesirine mukabil **neurohypophysis**'in çıkarılması hiç bir sirkülatuvar bozukluk husule getirmez.

2 — **Antidiüretik tesir** : Bu tesirine izafeten **A D H** adı verilmiştir. **A D H** nın memeliler su muvazenesinin regülasyonunda mühim bir rolü vardır. **A D H** böbrek tubulilerinin distal kısımlarındaki epiteller üzerine spesifik bir etki yapmak sureti ile glomerulus'lardan süzülen primer idrarın solidlerden müstakil olarak su reabsorpsiyonunu stimüle ederek yapar ve netice olarak da idrar konsantrasyonunu arttırır ve idrar volümü azalır. **A D H** nın glomerüler filtrasyon üzerine aşikâr bir tesiri yoktur. Bu hormonun yokluğunda idrar konsantrasyonu yapılamaz ve büyük hacimlerde (günde 20 litre veya daha fazla) ve düşük spesifik ağırlıkta idrar itrah edilir. Bu durum klinikte görülen **diabetes insipitus**'a benzer. Bu hastalığın **hypothalamus**'tan salınan ve sinir lifleri ile posterior loba geçen hormonun yokluğuna bağlı olduğu kati olarak bilinmektedir.

Bu hal hipotalamik nukleusların (supra optik ve para ventriküler) tahribi veya bu nukleusların **neurohypophysis**'le bağlantılarının ortadan kaldırılması ile de tecrübi olarak meydana getirilebilir. Meselâ hipofizeal sapın kesilmesi ile **neurohypophysis** ile **hypothalamus**'un alâkası kesilir.

Neurohypophysis atrofiye uğrar ve **diabetes insipidus** meydana gelir. **Diabetes insipidus**'ta günde 30 litre kadar su alınmakta ve o nisbette de bol hacimlerde (günde 20 litre veya daha fazla) ve düşük spesifik ağırlıkta idrar ıtrah edilir.

Bu hastalıkta tedavi maksadı ile posterior lob ekstraktları subkütane olarak verildiği gibi ekstraktın nazal mukozadan absorpsiyonu da mümkün olduğundan toz veya solüsyonunun buruna ithali sureti ile de verilebilir. İnsanda 0,1 μ g. kadar **vasopressin** maksimal bir antidiüretik tesir husule getirir.



Diabetes insipidus'lu bir hastada ADH zerklerinin günlük idrar ıtrahı üzerine tesiri

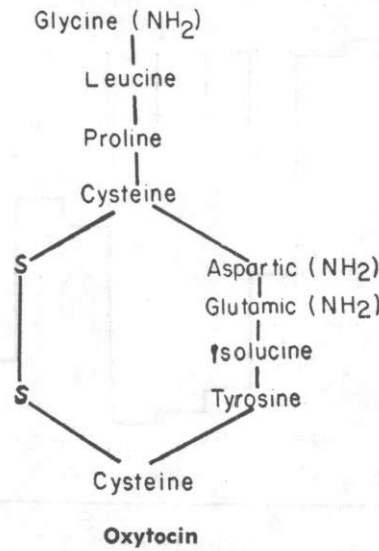
Vasopressin ve muhtemelen **hypothalamus**'tan salınan diğer maddeler anterior lobun **ACTH** ifrazını stimüle eder.

Vasopressin kendi özel tesirlerinden başka yine arka lob hormonlarından olan **oxytocin**'e ait bir kısım tesirler de gösterir. Bu tesirler **oksitosik** ve meme bezinden sütün dışarı akımını sağlama tesirleridir. **Vasopressin**'in oksitosik tesiri % 6 ve **oxytocin**'in bir tesiri olan meme bezinden sütün dışarı akımını sağlama tesiri de % 20 nisbetindedir. Bu müsterek tesir özellikleri **vasopressin** ile **oxytocin**'in yapılarının birbirine çok yakın oluşu ile ilgilidir.

OXYTOCİN

Pitocin adı da verilen bu hormon **neurohypophysis**'den salınan ikinci hormondur. **Du Vigneaud** ve arkadaşları **oxytocin**'i izole etmeğe, formülünü aydınlatmağa ve sentezini yapmağa muvaffak olmuşlardır. Bu hormon da 8 çeşitli amino acid'den yapılmış bir **octa peptide** olup moleküler ağırlığı takriben 1000 dir. Yapısındaki amino acid'lerden üçü, **glycine**, **aspartic acid**, **glutamic acid**, amide şeklindedir (**asparagine**, **glutamine** gibi).

Oxytocin'in kimyasal strüktürü aşağıya çıkarılmıştır.



Oxytocin'in formülüne dikkat edilirse **vasopressin**'in formülüne çok yakın olduğu ve burada da **cystine** amino acid'inin iki **cysteine** amino acid bakiyesi şeklinde **disulfide** bağı ile bağlanarak siklik bir durum arzettiği görülür. Gerek **oxytocin** ve gerekse **vasopressin**'in müşterek olarak ihtiva ettikleri amino acid'ler **glycine** (amide), **proline**, **aspartic acid** (amide), **glutamic acid** (amide), **tyrosine** ve **cystine**'dir. **Oxytocin** bu müşterek amino acid'ler dışında **leucine**, **isoleucine** ihtiva eder. **Oxytocin**'deki bu iki amino acid'ten **leucine**'in yerine **arginine** (sığır) veya **lysine** (domuz) ve **isoleucine**'in yerine de **phenylalanine** girerse **vasopressin** meydana gelir.

Polypeptide zincirindeki amino acid'lerin diziliş sıraları bu hormonun biyolojik aktivitesi ile alakalıdır.

SEKRESYON

Hipotalamik nukleusun nöral hücrelerinde teşekkül eder. Buradan **neurohypophysis**'e gelir ve depolanır. **Neurohypophysis**'den alâkalı stimülasyon ile kan devranına geçer.

TESİRLERİ

Düz adaleleri ve bilhassa uterus adalelerini kontraksiyona uğratar. Bu tesire **oksitosik** tesir denir. Bu terim yunancadan alınmış olup çabuk doğum mânasına gelmektedir. Pürifiye fraksiyonun 1/2.000.000.000 nisbetindeki dilüsyonu bile uterus kontraksiyonuna sebep olur. Bu olay oksitosik fraksiyon için bir biotest metodu olarak da kullanılır.

Oksitosik tesir **progesterone** tarafından inhibe edilir. Gebelik esnasında fazla miktarda bulunan **progesterone** gebeliğin nihayetinde doğum esnasında ortadan kalkacağından bu inhibitör tesir de ortadan kalkmış olur. Neticede de oksitosik tesir ile uterus adaleleri kontraksiyona uğrayarak doğum husule gelir.

Oxytocin bu tesir hususiyetlerinden dolayı doğumda ve doğumdan sonra uterus kontraksiyonlarını davet etmek için kullanılır.

Oxytocin, uterus'tan başka bağırsaklar, safra kesesi, **vesica urinaria** ve ureter adalelerinin de kontraksiyonunu stimüle eder.

Oxytocin'in diğer bir tesiri de süt veren meme bezinden sütün dışarı akımını sağlamaktır. Bilindiği gibi meme bezinde fazla miktarda **myoepithelium** denilen modifiye düz adale dokusu vardır. **Oxytocin**'in pek az miktarı bu dokuyu kontraksiyona uğratar. Bu tesir normal laktasyon için lüzumludur.

Oxytocin strüktür yakınlığı dolayısı ile **vasopressin** tesirlerinden olan kan tazyikini arttırıcı tesir ile **antidiüretik tesir** de gösterir. Bu tesirler çok az olup kan tazyikini arttırıcı tesiri % 1 ve antidiüretik tesiri de % 0,5 kadardır.

PARS INTERMEDIA HORMONLARI

Bu lobtan salınan hormonlar melanofor (**melanophore**), kromatofor (**chromatophore**) dağıtan hormonlar, melanosit stimüle eden hormon (**melanocyte stimulating hormone**) **M S H** veya **intermedin**'ler olarak adlandırılırlar. **Amphibian**'lar, sürüngenler ve balıklar gibi soğukkanlı vertebrallılar derilerinin rengini bulundukları muhite göre adapte ederler. Bu olay deride pigment granülleri ihtiva eden ve **chromatophore** tâbir edilen muayyen hücrelerin mevcudiyetine bağlıdır. Bu hücrelerdeki pigmentler umumiyetle siyahtır. Bu hücrelere **melanophore** denir. **Xanthophore**'lar, sarı, **erythrophore**'lar kırmızı pigment ihtiva ederler. Bu pigment granülleri bir kütle halinde hücrenin ortasına yakın bir yerde toplanırlarsa deri soluk bir renk alır. Eğer hücrenin içine dağılmışlarsa o zaman derinin rengi daha koyu olur. İşte bu pigment granüllerinin merkezi durumdan dağınık hale geçmeleri **melanophore dağıtan hormonların** tesiri ile olur. Hipofizektomi yapılması derinin soluklaşmasını, **melanophore dağıtan hormonların** zerki de derinin tekrar normal rengini almasını mucip olur. Bu olay biotest metodunun esasını teşkil eder.

α ve β olmak üzere iki adet **M S H** izole edilmiştir. Bunlar 13 - 18 amino acid bakiyesinin düz zincir halinde sıralanması ile meydana gelmiş olan bir **peptide** olup moleküler ağırlığı 2177 dir. Sığır β - **M S H**'nin amino acid dizilişi aşağıdaki gibidir.

Asp. Glu. Gly. Pro. Tyr. Lys. Met. Glu. His. Phe. Arg. Try. Gly. Ser. Pro. Pro. Lys. Asp.

Peptide zincirinde sıra halindeki 7 amino acid **A C T H** dakinin aynıdır. Bu bakımdan da takriben % 1 nisbetinde α - **M S H**'nin **melanophore dağıtıcı aktivitesini** haizdir.

Bu hormonların insanlardaki vazifeleri belli değildir. Fakat insanlarda gerek normal ve gerekse anormal deri pigmentasyonunda dahli olduğu sanılmaktadır. Bu hususta henüz kat'i bir delil elde edilememiştir.

M S H'nin tesiri **melatonin** (**N - acetyl - 5 - methoxytryptamine**) ile bloke edilir. **Melatonin** insan ve birçok türlerin **pineal bez** ve periferik sinirlerinden izole edilmiştir. Bu maddeler **pineal bezde** yüksek konsantrasyonda bulunan **acetylserotonin**'in o - metilasyonu ile teşekkül eder. **Melatonin** tatbik edilen kurbağanın rengi **M S H**'nin inhibisyonu dolayısı ile açılır.

RELAXİN

İlk defa 1926 da Hisaw tarafından keşfedilmiştir. Bir protein veya polypeptide olan bu hormon henüz pür bir şekilde elde edilmemiş ve strük-türü aydınlatılamamıştır.

Gebelik esnasında overler, placenta ve uterus gibi reproduktif sistem dokularında teşekkül eder. **Relaxin** teşekkülü **progesterone**, **deoxycorticosterone** ve **pregnenolone** gibi alâkalı kortikal steroidlerle stimüle edilir.

Gebelik ve doğum esnasında gerek insan ve gerekse bazı memelilerde **pelvis rilakzasyonu** denilen bir olay husule gelir. Yani pelvis boşluğu artar ve sertliğinde bir azalma (gevşeme) vukua gelerek **symphysis pubis**'lerde bir ayrılma meydana gelir ve bu suretle de doğum kolaylaşır. İşte **relaxin** bu ayrılma ve gevşeme fenomeni ile alâkalı hormondur. Bu hususta **estrogen**'ler ve **progesterone** ile iştirâk halindedir. Yani bu hormonun **symphysis pubis**'lerin bağ dokusu üzerine tesir edebilmesi için bu dokuların daha evvelden **estrogen** ile hassas hale getirilmesi lâzımdır. **Relaxin**'in rilakzasyon etkisi **symphysis** bağ dokusunun vaskülaritesini arttırması, suyun emilmesi, kollajen liflerin parçalanması ve erimesi ile fibröz dokuların bozulmasını temin sureti ile olmaktadır.

Relaxin'in diğer bir tesiri de meme bezlerinin developmanını sağlamasıdır.

Ayrıca tavşanlarda antidiüretik, fare ve kobaylarda da uterusun ritmik kontraksiyonlarını inhibe edici tesirleri vardır.

ERYTHROPOİETİN

Kemik iliği üzerine tesir ederek eritrosit (**erythrocyte**) lerin teşekkül ve serbest hale geçmelerini regüle ve stimüle eden hormondur. Bu bakımdan bu hormona eritropoezi stimüle eden faktör (**Erythropoietic stimulating faktor, ESF**) de denir. Eskiden bu faktöre **hemopoietin** denilirdi.

Kan plazmasında bulunan bu hormonun hemorajilere bağlı anemilerde veya **phenylhydrazine** verilmelerinde kandaki miktarı artar. Yapısının ufak moleküler ağırlıkta bir **glycoprotein** olması muhtemeldir. Kanda plazma proteinlerinin **globulin** fraksiyonunda bulunur.

Bu hormon demirin eitrositlerde birleşme hızını, eritrositlerin ve retikülosit (**reticulocyte**) lerin teşekküllerini hızlandırır. Eritrositlerin **F''** alma hızını çoğaltır. Bu olay bu hormonun biotestinde kullanılır.

ESH nun böbreklerde teşekkül ettiğine dair bazı deliller mevcuttur. Diğer dokularda teşekkül etmez. Hematopoetik dokular ve karaciğerde gerek ütilizasyon ve gerekse inaktivasyona uğrayarak sür'atle kandan kaybolur. Bir kısmı da idrar ile itrah edilir.

GASTROİNTESTİNAL HORMONLAR

Gastrointestinal yolda dijesyonu temin eden sıvıların alâkalı bezlerden salınması gıda maddeleri ve non spesifik ajanların lokal tesiri ile gastrointestinal yoldan salınan hormonlar ile regüle edilir. Bu hormonların salınmaları bu faktörlerden başka santral ve vejetatif sinir sisteminin de etkisi altında bulunması bu hormonların keşfi ve incelenmesinde bir hayli güçlük doğurmuştur.

Bu hormonların bir kısmı pürifiye edilmiş ve **polypeptide** tabiatında oldukları gösterilmiştir. Bir kısmı ise henüz kristal halde elde edilmemiş ise de bunların strüktürlerinin de **polypeptide** tabiatında olduğu sanılmaktadır.

Bu hormonlar diğer hormonlar gibi muayyen iç ifraz bezleri tarafından salınmayıp bilâkis muayyen dokular tarafından salınmaktadırlar. Bu bakımdan zahiren hormon tarifine bir aykırılık göstermekte iseler de bunların bu dokulardan doğrudan doğruya kana verilmeleri ve hazım sisteminin muayyen yerlerine tesir etmeleri bunların hormonal karakterlerini gösterir.

Bu hormonların hiper ve hipofonksiyonuna ait klinik tablo bilinmemektedir.

G A S T R İ N

Gastrin gıdaların tesiri ile ve bundan başka kolinergic impulslarla (**Vagus** stimülasyonu, **acetylcholine**) ve muhtemelen HCl'in stimülasyonu ile pilor mukozasından ifraz edilir. Pilor (**Pylor**) mukozasından HCl ifrazını stimüle eden ve bilâhara **gastrin** adını alan faktörün mevcudiyeti ilk defa 1906 da **Edkins** tarafından gösterilmiştir. **Edkins**, **peptone**, **glucose** veya HCl ile ezilmiş pilor mukozası ekstrelerini zerk ederek midenin HCl sekresyonunun arttığını fakat yalnız pilor mukozası sulu ekstrelerinin zerkinin ise bir tesir yapmadığını görmüş ve böylece bazı maddeler tesiri ile pilor mukozasından HCl ifrazını stimüle eden bir faktör ifraz edildiğini göstermiştir.

Bu hormon pilor mukozasından ifraz edildikten sonra hemen kan devranına geçer ve midenin **fundus** hücrelerine taşınarak oradaki **parietal** hücre sekresyonu olan HCl ifrazını stimüle eder.

Gastrin'in **polypeptide** tabiatında olduğu zannedilmektedir.

S E K R E T İ N

Popielski, Wertheimer ve Le Page, duodenum ve pankreasın sinirleri kesildiği zaman dahi pankreas sıvısının akmağa devam ettiğini görmüşlerdi. Daha sonra da **Wertheimer** jejunuma asit sevkini pankreas sekresyonunu arttırdığı halde ileum'a sevkini pankreas ifrazına tesir yapmadığını tesbit etti. Bu müellifler yaptıkları deneylere istinaden pankreas sekresyonunun artmasını lokal bir reflekse bağlamışlardı. Bilâhara **Pavlov** bu ifrazın **vagus** sinirleri ile alâkalı olduğunu bildirmiştir.

Mellanby, Harper ve Vass, pankreas ifrazını arttıran faktörün yalnız HCl olmadığını midede HCl bulunmadığı vak'alarda da pankreas suyu akışının durmadığını, pankreas ifrazını arttıran faktörün HCl'den başka meselâ mideden duodenuma geçen gıda, su, tuz, alkol v.s. nin de sinir sistemi ile ilgili olmadan pankreastan çok alkali bir ifrazın husule gelmesine yol açtığını göstermişlerdir.

Pankreas sekresyonunun artışının sinirsel faktörlere bağlı olmayıp duodenum ve jejunum mukozasından salınan bir hormona bağlı olduğunu ilk defa ileri süren **Bayliss ve Starling** (1940) dır. Bu müellifler yaptıkları deneylerde dilüe HCl'in duodenuma zerkinin veya duodenum cidarının HCl ile yapılan ve nötralize edilen ekstrelerinin zerk edilmesi ile pankreas ifrazının arttığını görmüşler ve bu deneyleri **Coeliak pleksusunun** harap olmasından veya pankreasın sinirlerinden izole edilmesinden sonra da tekrar etmişler. Bu durumlarda da aynı ekstrelerin veya duodenuma sevk edilen HCl'in yine pankreas ifrazını arttırdığını tesbit etmişlerdir. Bu yaptıkları deneylere istinaden pankreas sekresyonunun bir reflekse bağlı olmadığını, bilâkis bağırsak mukozasında HCl gibi bazı faktörler ile bir maddenin ifraz edilip doğrudan doğruya kana geçerek pankreasa gelen bir hormon ile olduğunu meydana koymuşlar ve bu hormona **sekrelin** adını vermişlerdir.

Pankreas ifrazı üzerine **sekrelin**'in direkt olarak tesir ettiği ve bu tesirin sinir sistemi ile alâkalı olmadığı ayrıca **Farrel ve Leuth** tarafından yapılan deneylerle gösterilmiştir. Bu müellifler bağırsağın bir kısmını pankreasın bir kısmı ile beraber izole etmiş ve köpeğin derisi altına transplante etmişler. Bu denerve edilmiş olan bağırsak parçasına HCl verilince

transplante edilmiş denerve pankreasın sekresyon yaptığını görmüşlerdir. Bu deneyler de yukarıda bahsedilen olayın doğruluğunu göstermektedir.

Bugün de kabul edilen budur. **Secretin** bir kısım ajanların lokal tesiri ile duodenum ve jejunum mukoza bezlerinden ifraz edilir. Bu hususta en mühim fizyolojik ajanlar HCl, su, polypeptide'ler, muayyen amino acid'ler, yağ acid'leri, NaCl solüsyonu, alkol, sabunlar ve tampon solüsyonlardır. Bu ajanların lokal tesiri ile bağırsakların yukarı kısımları mukoza bezlerinden salınan **secretin** aynen iç ifrazlardaki gibi doğrudan doğruya kan devranına geçer ve pankreasa gelerek penkreasın asiner hücrelerini stimülasyona uğratar ve bu suretle de pankreas suyunun sekresyonunu çoğaltır. Sekresyonun çoğalması su muhteviyatı bakımından volümünün artması ile olmaktadır. Bu sekresyonun **bicarbonate** miktarı da fazladır. Fakat enzim konsantrasyonu artmaz, bilâkis relâtif olarak düşük seviyededir.

Secretin, **Agren** tarafından kristalin halde izole edilmiş ve moleküler ağırlığının 5.000 olduğu bildirilmiştir. **Svedberg** de ultrasantrifugasyon metodu ile bu rakamı teyit eden değerler elde etmiştir. Kimyasal strüktürü kat'i olarak belli olmamakla beraber bazik karakterde bir **polypeptide** olduğu sanılmaktadır. Suda kolayca erir. Dializabl ve termolabildir. Alkale solüsyonda stabil değildir. **Trypsin** ve **chymotrypsin**'e karşı rezistandır. **Polypeptide** tabiatında olduğundan ancak parenteral olarak kullanılabilir. Ağızdan verilemez, rektumdan verilebilir. Bilhassa intravenöz olarak tatbik edilir. Hormonun bu yollardan herhangi birisi ile verilmesi pankreas ve safra akışını çoğaltır.

Tek bir enjeksiyonun tesiri takriben 30 dakika kadar devam eder. Hormon sirkülasyondan sür'atle kaybolur. Hormon kanda ve muhtemelen gastrointestinal yolda bulunan **secretinase** enzimi tarafından inaktive edilir. **Secretin**'in ufak bir kısmı idrar ile itrah edilir.

Secretin testi ile pankreas ifrazının tetkiki :

Pankreasın dış ifrazını incelemek bakımından pankreas salgısının kantitatif analizi en rasyonel ve kat'i metodu teşkil etmektedir. Bu usul son zamana kadar pek tatminkâr neticeler vermiyordu. sebebi de:

- 1 — Sekresyonun temin edilememesi.
- 2 — Pankreas ifrazının safra ve mide ifrazı ile karışmasından dolayı temin edilememesi.
- 3 — Pankreatik sekresyonu stimüle edecek spesifik bir stimülanın bulunmaması idi.

Bugün elde pür bir **secretin** preparasyonunun ve iki lümenli bir gastro-duodenal tüpün bulunması bu metodu imkân dahiline sokmuştur. Bu iki lümenli tüpün uzun ucu duodenuma sokulur. Bu esnada kısa ucu midede kalır. Sonra 50 mm. yi geçmeyen negatif bir tazyik ile mide ve duodenum muhteviyatı boşaltılır. 20 - 25 dakika sonra duodenum sıvısı berraklaşır ve artık mide suyu ile karışmaz. Duodenum muhteviyatı pankreas ifrazı ile bir miktar safradan ibarettir. Mideden artık sıvı alınamayınca 0,75 mg./kg. vücut ağırlığı üzerinden hesap edilen miktarda **secretin** intravenöz olarak zerk edilir. Bundan sonra bir saat müddetle duodenum sıvısı devamlı olarak çekilir. Sonra 10 - 20 dakika ara ile sıvının toplanmasına devam edilir.

Secretin'in enjeksiyonundan hemen sonra aspire edilen duodenum sıvısının miktarı bariz surette artmış ve rengi değişmiştir. Eğer enjeksiyondan önce safra kesesi boşalmamış ise safra ile karışık kahverengi - sarı renkte gelen sekresyon pankreasın stimüle edilmesinden sonra berrak olarak vukubulur. Zira bu esnada safra kesesi boşalmaz. Test müddetince çok koyu ve safra ile boyanmış bir sıvının aspire edilmesi ya safra kesesinin yokluğunu veyahutta herhangi bir sebep ile fonksiyon görmediğini gösterir. Pankreasın fonksiyonu alınan sıvının hacmini, enzim muhteviyatını ve içindeki anion miktarını ölçmekle araştırılır.

Volüm : Normal şahıslarda 60 dakikada 135 - 250 ml. veya Kg. başına 2,1 - 4,5 ml. sıvı aspire edilir. Vakaların çoğunda sekresyonun en büyük kısmı ilk 10 - 20 dakikada vukubulur. Sonra birdenbire düşer ve 60 - 120 ci dakikaya kadar düşük olarak devam eder. Maksimum sekresyon devri esnasında hız dakikada 2 - 8 ml. arasında değişir.

Bicarbonate : 60 dakikada 90 - 130 mEq. ıtrah edilir. Maksimum ıtrah ilk 20 - 40 dakika zarfında vukubulur.

Amylase : 60 dakikada 300 - 1200 U yahut Kg. başına 5,5 - 11 U ifraz edilir. İtrah zirveye 20 dakikada varır. İlk 10 dakikadaki ıtrah miktarı düşüktür. Çünkü pankreas önce depo ettiği **amylase**'i verir.

Trypsin : 60 dakikada 20 - 40 U veya Kg. başına 0,35 - 0,70 U salgınır.

Lipase : 60 dakikada 7.000 - 14.000 U yani Kg. başına 135 - 225 U ifraz edilir.

Anormal bulgular : Pankreas kanalının obstrüksiyonu veya doku-nun geniş harabiyeti neticesi olarak test şartlarında hacim, **bicarbonate** ve enzimler azalır. Bu düşüş tıkanıklık ve harabiyet derecesine bağlıdır. Hafif bozukluklarda bunlarda pek büyük değişiklik yoktur. Fonksiyonların

pankreasın hafif harabiyetinden ileri gelen dejeneresansına doğru bozulma sırası şöyle olur. İlk önce **amylase** ve **lipase** miktarı azalır. Harabiyet daha ilerlerse **trypsin** miktarı da azalır. Hacım miktarı en azdır ve **bicarbonate** muhtevası da bozulmuştur.

Bu faktörlerin dissosiyeye olmadan birden düşmesi ya pankreas kanalının tıkanmasına yahut fonksiyon gören pankreas dokusunun pek azaldığına işaret eder. Eğer **lipase**, **amylase** azalmış fakat diğer faktörler normal ise fonksiyonel bozukluk hafif demektir. Bu hal hafif akut ve kronik pankreatit (**pancreatitis**) vakalarında görülür. Neticelerin normal oluşu akut ve kronik pankreatit, pankreas kisti, hemokromatozis (**hemochromatosis**), fibröz kistik pankreatit (**pancreatitis cystica fibrosa**), pankreas kanseri, pankreas ödemi ve pankreasın organik hastalıklarında görülebileceği gibi pankreasta komplikasyon yapan durumlarda da müşahade edilebilir.

Insulin ve **mecholyl chloride** de **secretin** yerine kullanılabilir. Ancak bu ajanlar pankreasın saldıgı enzimlerin miktarını arttırmırlar. **Bicarbonate** miktarı üzerine tesir etmezler. **Secretin** ile beraber kullanıldığında daha iyi ve derin tesirler elde edilir ise de bu kombine testin normal değerleri kat'i olarak bilinmemektedir. Ancak normal durumlarda yalnız başına **secretin** verildiği zaman elde edilen neticelere paralel neticeler elde edilmektedir.

P A N C R E O Z Y M İ N

Harper ve **Raper** ince bağırsağın üst kısımlarının alkalen ekstresi içinde **secretin** ile beraber bulunan ve pankreastan **secretin**'den farklı olarak ve münhasıran enzim bakımından zengin bir ifraz salınmasına yol açan **pancreozymin** adını verdikleri bir hormon bulmuşlardır.

İnce bağırsağın alkalen ekstreleri safra tuzları ile muamele edilirse **secretin** bertaraf edilir. Geri kalan sıvı **NaCl** ile satüre edilirse **pancreozymin** çökelir.

Pancreozymin ince bağırsağın üst kısımlarından (duodenum, jejunum)) ifraz edilir, kana geçerek pankreasa taşınır ve pankreas asiner hücrelerini stimüle ederek bu hücrelerden **secretin**'in aksine enzim bakımından (**amylase**, **lipase**, **trypsin**, **chymotrypsin**) zengin bir ifraz artışı sağlar. **Pancreozymin**'in bu tesiri **vagus**'un tesirine müşabihdir. Yani biraz evvel de bahsedildiği gibi bol miktarda enzim salınmasını stimüle eder. Fakat ifrazın volümü ve pH sı üzerine fazla bir tesir göstermez. Bu tesir **vagus** yolu ile yani **vagus**'u stimüle ederek vukua gelmez. **Vagus**'un etkisini bloke eden **atropin** ve diğer **kolinergik ilaçlar** verilmesine rağmen **pancreozymin** aynı tesirini gösterir.

Pancreozymin muhtemelen intestinal sıvı akışını da stimüle eder. Ayrıca karaciğerden safra sekresyonunu çoğaltan faktörlerden birisidir.

Pancreozymin'in sekresyonu da **secretin**'deki gibi aynı stimülüslerle (**peptone**, **casein**, **dextrin**, **maltose**, **lactose**, **NaCl** ve hattâ su) olur.

Pancreozymin'in yapısının **polypeptide** olduğu sanılmaktadır. Suda erir ve termostabildir. Aside karşı mukavim fakat alkaliye karşı hassastır. Yavaş dialize olur. **Pepsin**'e rezistandır, **trypsin** ile parçalanır. Kan ve dokularda bulunan bir enzim ile inaktive edilir.

C H O L E C Y S T O K İ N İ N

Ivy duodenumdan safra kesesini kontraksiyona uğratan ve **cholecystokin**in adını verdiği bir hormonun salındığını bildirmiştir.

Halen **cholecystokin**in'in bağırsakların üst kısımlarından ifraz edildiği bilinmektedir. **Cholecystokin**in'in buralardan salınması bilhassa yağlar, yağ acid'leri, dilüe **HCl** ve **peptone**'lerle stimüle edilmektedir.

Cholecystokinin oldukça saf derecede pürifiye edilmiştir. **Hultman** ve **Havermak** son senelerde bu pürifikasyonu tekrarlamışlar ve bağırsak adaleleri üzerine tesir göstermeyen fakat yalnız safra kesesini kontraksiyona uğratan aktif prensibi havi preparatlar hazırlamışlardır. Hormonun kimyasal strüktürü halen tamamen belli olmamakla beraber bu pürifikasyon neticesi hormonun bir **polypeptide** olduğu kanaati kesinleşmiştir. Dializablardır. İntravenöz olarak zerki ve rektal tatbiki (ağızdan değil) safra kesesinin kontraksiyonunu ve boşalmasını mucip olur. **Cholecystokin**in'in intravenöz zerkini müteakip kesenin kontraksiyonu 1 - 2 dakikada maksimuma erişir. Bilâhara kese gevşer. Bu kontraksiyon müddeti ile **cholecystokin**in miktarı tâyin edilebilir. **Cholecystokin**in'in 5 - 50 gama miktarı dahi kobayın safra kesesini kontraksiyona uğratmağa kâfidir.

Bilindiği gibi safra kesesinin kontraksiyonu sinirsel ve kimyasal kontrol altındadır. Sinirsel kontrol tam mânâsı ile bilinmemekte ise de **vagus**'un ve vagal etki gösteren maddelerin keseyi boşalttığı gösterilmiştir. Safra kesesinin kimyasal kontrolü bahsinde kolesistokinetik maddeler ve **cholecystokin**in zikredilebilir.

Açlık esnasında kesenin **Oddi sfinkteri** tonik olarak kasılmış olup kese gergin bir durumdadır. Mide **chymus**'unun duodenum'a girmesi **Oddi sfinkterinin** açılmasına ve safra kesesinin kontraksiyonuna yol açar. Bu olayı yukarıda da izah edildiği gibi duodenum'a mideden gelen **HCl** ve diğer faktörler ile duodenumdan salınan **cholecystokin**in sağlar. Kese dener-

ve edilmiş olsa da duedenuma bu stimulan faktörlerin girmesi keseyi kontraksiyona sevk eder.

Hazım esnasında bir hayvandan alınan kan aç bir hayvana zerk edilir ise aç hayvanın safra kesesi kontraksiyona uğrar. Kolesistografi yapılan şahsa yumurta verilmiş başka bir şahsın kanı zerk edilir ise kesesi kontraksiyona uğrar. Buna mukabil aç şahsın kanı bu tesiri göstermez. Bundan başka yağlar ve dilüe HCl in intravenöz zerki de keseyi kontraksiyona uğratmaz. Bütün bu müşahedeler duedenumdan salınan (ince bağırsağın üst kısmından) **cholecystokinin**'in kan yolu ile safra kesesine taşındığını ve keseyi kontraksiyona uğrattığını gösterir.

Cholecystokinin kanda mevcut bir enzim ile inaktive edilir. **Greenberg**, **cholecystokinin**'in de **secretin** gibi **secretinase** enzimi ile inaktive edildiği fikrindedir.

ENTEROGASTRONE

Duedenum mukozasından ifraz edilen inhibitör bir hormondur. Bazı müelliflere göre bu isim iki veya üç prensibi muhtevirdir. İfrazı bilhassa yağların duedenuma girmeleri ile olur. Yani yağlar mideden geçip duedenuma girdikleri zaman **enterogastrone** ifrazını mucip olurlar. Duedenuma yağlardan başka yağ acid'leri ve bilhassa **oleic acid** ve ayrıca da **lactose**, **sucrose** ve **glucose**'un girmesi ile de **enterogastrone** ifraz edilir.

Enterogastrone halen kristal halde izole edilememiştir. Bir **polypeptide** olduğu sanılmaktadır. Ancak **trichloroacetic acid** ile çökelmeyecek kadar ufak molekülüdür. Suda erir, dializabl ve asit solüsyonda termostabildir. Alkaliye hassastır, **pepsin** ile harap olur.

Intravenöz veya deri altına zerkinde aşağıdaki tesirler görülür :

- 1 — **Enterogastrone** midenin açlık kontraksiyonları ve peristaltik hareketleri gibi mide motilitesini inhibe eder.
- 2 — Mide suyu sekresyonunu (volümünü) azaltır.
- 3 — Mide asiditesini inhibisyona uğratır. Yani azalan mide suyu volümündeki HCl konsantrasyonu düşük seviyededir.
- 4 — Azalan mide suyundaki **pepsin** miktarını da azaltır.
- 5 — Gastrjejunostomi yapılan köpeklerde (**Mann - Williamson köpeği**) görülen jejunal ülser teşekkülünü önler. **Enterogastrone** verilmeyen

gastrojejunostomili kontrol köpeklerinde ise % 98 nisbetinde jejunal ülser görülür.

Bütün bu tesirlerden insanlarda en mühimleri mide motilite ve asiditesinin inhibisyonudur.

İnsanların idrarından **enterogastrone** aktivitesine müşabih aktivite gösteren bir madde izole edilmiştir. **Urogastrone** adı verilen bu madde muhtemelen **enterogastrone**'un itrah mahsulüdür.

ENTEROCRİNİN

Jejunum ile duodenumda intestinal suyun (**succus entericus**) akışı yukarıda sayılan hormonlardan başka intestinal mukozadan gıdaların tesiri ile salınan ve **enterocrinin** denilen bir hormon ile de kontrol edilmektedir. **Secretin**'den farklı olan bu hormon intestinal mukozadan ifraz edilen sıvının (**succus entericus**) gerek sekresyonunu ve gerekse enzim muhteviyatını artırır.

Çok müessir ekstrelerinin hazırlanmış olmasına rağmen kimyasal yapısı bilinmemektedir.

DUOCRİNİN

Bu faktör de aynı şartlar altında bağırsak mukozasından ifraz edilir. **Duocrinin** duodenumun **Brunner** bezlerinin sekresyonunu stimüle eder. Yapısı halen aydınlatılamamıştır.

Bütün bu hormonlardan başka bağırsakların hareket aktivitesi ve splenik kontraksiyonu stimüle eden diğer bağırsak faktörlerinin de mevcudiyetleri bildirilmiş olmasına rağmen bu husustaki çalışmalar henüz tamamlanmamış bulunmaktadır.

PAROTİN

Tükürük ifrazının hormonal kontrol altında olmadığı sanılmakta ise de gastrointestinal mukoza ekstraktlarının tükürük bezlerinde histolojik olarak gösterilebilen bazı değişiklikler yaptığı tesbit edilmiştir.

Tükürük bezlerinin **parotin** denilen bir hormon ifraz ettiği **Dorfman** ve **Ungar** tarafından bildirilmiştir. Bu hormon protein tabiatında olup kimyasal strüktürü halen tamamen aydınlatılamamıştır.

Parotinin tatbiki aşağıdaki tesirleri gösterir :

- 1 — Dişlerin kalsifikasyonunu stimüle eder.
- 2 — Kan **calcium** seviyesini düşürür (**hypocalcémie**).
- 3 — Kan **phosphate** seviyesini yükseltir (**hyperphosphatémie**).
- 4 — Testis ve overlerin vaskülaritesini çoğaltır.

B İ B L İ Y O G R A F Y A

- 1 — **Anderson, E. , and Long, J. A. :** Hormonal Influences on the Sec-
retion of Insulin; Recent Progr. Hormone Research, 2, 209 - 227,
1948.
- 2 — **Ashmore, J. , Cahill, G. F. Jr. , and Hastings, A. B. :** Effect of
Hormones on Alternate Pathways of Glucose Utilisation in Isola-
ted Tissues, Recent Progress in Hormone Research, 16, 547, 1960.
- 3 — **Behrens, O. K. , and Bromer, W. W. ;** Glucagon : Vitamins and
Hormones, 16, 263 - 301, 1958.
- 4 — **Cantarow, Abraham, Schepartz, Bernard :** Biochemistry, 1962.
- 5 — **Dorfman, R. I. , and Ungar, F. :** Metabolism of Steroid Hormones,
1953.
- 6 — **Dorfman, A. , and Schiller, S. :** Effects of Hormones on the Me-
tabolism of Acid Mucopolysaccharides of Connective Tissue, Re-
cent Progr. Hormone Research, 14, 427 - 456, 1958.
- 7 — **Eder, H. A. :** The Effect of Hormones on Human Serum Lipop-
roteins, Recent Progr. in Hormone Research, 14, 405, 1958.
- 8 — **Elmadjian, F. , Hope, J. M. , and Lamson, E. T. :** Excretion of
Epinephrine and Norepinephrine under Stress, Recent Progr. Hor-
mone Research, 14, 513 - 553, 1958.
- 9 — **Engel, F. L. , et al. :** Endocrinology, 63, 99, 1958.
- 10 — **Foa, P. P. , Galansino, G. , and Pozza, G. :** Glucagon; A Second
Pancreatic Hormone, Recent Progr. Horm. Res. , 13, 473, 1957.
- 11 — **Frieden, E. H. , and Hiaw, F. L. :** The Biochemistry of Relaxin,
Rec. Prog. Horm. Res. , 8, 333, 1953.
- 12 — **Goddum, J. H. , and Holzbauer, M. :** Adrenaline and Noradrena-
line, Vitamin and Hormones, 15, 151, 1957.
- 13 — **Greep, R. O. , and Kenny, A. D. :** Physiology and Chemistry of
the Parathyroids, The Hormones, 1955.

- 14 — Gross, J., and Pitt. Rivers, R. : Triiodothyronine in Relation to Thyroid Physiology, Recent Progr. Hormone Research, 10, 109 - 128, 1954.
- 15 — Grossman, M. I. : Gastrointestinal Hormones, Physiol, Rev. 30, 33, 1950.
- 16 — Hagen, P., and Welch, A. D. : The Adrenal Medulla and the Biosynthesis of Pressor Amines, Recent Progr. Hormone Research, 12, 27 - 44, 1956.
- 17 — Heard, R. D., et al. : Biogenesis of the Sterols and Steroid Hormones, Recent Progress in Hormone Research, 12, 45, 1956.
- 18 — Hechter, O. : Concerning Possible Mechanism of Hormone Action Vitamins and Hormones, 13, 293, 1955.
- 19 — Hofman, K., et al. : J. Am. Chem. Soc., 83, 487, 1961.
- 20 — J. B. Collip, Harvey Lectures, 21, 113, 1925 - 1926.
- 21 — Li, C. H., et al. : J. Am. Chem. Soc., 82, 5760, 1960
- 22 — Li, C. H., and Chung, D. : J. Biol. , Chem. , 218, 33, 1956.
- 23 — Li, C. H., and Papkoff, H. : Science 124, 1293, 1956.
- 24 — Li, C. H., and Evans, H. M. : Science 99, 183, 1944.
- 25 — Lissner, H., and Escamilla, R. F. : Atlas of Clinical Endocrinology, 1962.
- 26 — Lukens, F. D. W. : Insulin and Glucagon, Am. Rev. Physiol. 21, 445, 1959.
- 27 — M. E. Morton, I. Perlman, E. M. Anderson and I. L. Chaikoff : Endocrinology 30, 495, 1942.
- 28 — McKenzie, J. M. : Assay of Thyrotropin in Man, Physiol, Rev. , 40, 398, 1960.
- 29 — McLean, F. C. : The Parathyroid Hormone and Bone, Clinical Orthopedics 9, 46, 1957.
- 30 — Munson, P. L., and Briggs, F. N. : The Mechanism of Stimulation of ACTH Secretion, Recent Progr. Horm. Res. 11, 83, 1955.
- 31 — Pitt - Rivers, R. : Mode of Action of Antithyroid Compounds, Physiol. Revs. , 30, 194 - 205, 1950.

- 32 — R. Michel and R. Pitt - Rivers : *Biochem. Biophys. Acta* 24, 213, 1957.
- 33 — Ramussen, H. : *J. Biol. Chem.*, 235, 3442, 1960.
- 34 — Ramussen, H., and Craig, L. C. : *J. Biol. Chem.*, 236, 1083, 1961.
- 35 — Roche, J., and Michel, R. : *Nature and Metabolism of Thyroid Hormones*, *Recent Progr. Horm. Research* 12, 1, 1956.
- 36 — Scow, R. O., and Chernick, S. S. : *Hormonal Control of Protein and Fat Metabolism in the Pancreatectomized Rat*, *Recent Progress in Hormone Research* 16, 497, 1960.
- 37 — Snapper, I. : *Parathyroid Hormone and Mineral Metabolism* 1953.
- 38 — Soffer, L. J. : *Diseases of the Endocrine Glands* 1951.
- 39 — Stetten, D., Jr., and Bloom, B. : *The Hormones of the Islets of Langerhans*, *The Hormones* vol. III, 1955.
- 40 — Thompson, W. O. : *The 1950 Year Book of Endocrinology*
- 41 — Ufer, J. : *Hormontherapie in der Frauenheilkunde*, 1960.
- 42 — Thorn, N. A. : *Mammalian Antidiuretic Hormone*, *Physiol. Rev.*, 38, 169, 1958.
- 43 — Van Dyke, H. B., Adamsons, K., and Engel, S. L. : *Aspects of the Biochemistry and Physiology of the Neurohypophyseal Hormones*, *Rec. Progr. Horm. Res.*, 11, 1, 1955.
- 44 — Wertheimer, E., and Shafrir, E. : *Influence of Hormones on Adipose Tissue as a center of Fat Metabolism*, *Recent Progress in Hormone Research* 16, 467, 1960.
- 45 — White, A., Handler, Ph., Smith, E. L. Stetten Jr. : *Principles of Biochemistry* 1959.
- 46 — Williams, R. H. : *Textbook of Endocrinology* 1955, 1962.
- 47 — Wolstenholme, G. E. W., and Millar, E. C. P., eds. ; *Regulation and Mode of Action of the Thyroid Hormones* 1957.