

## HİPOTALAMO - HİPOFİZYEL SİSTEM

Dr.K.Ali Güneç\*

Tüm endokrin sistemin en karmaşık ve dominant bölümünü hipotalamus-hipofiz ikilisi oluşturur. Anatomik ve fonksiyonel ilişkileri metabolizma ve üremenin nöroendokrin kontrolü için santral sinir sisteminin proksimal endokrin bağlantısını sağlar. Hipofizer (pitüiter) işlev regülasyonunda hipotalamus anahtar rolü üstlenir. Değişik kaynaklardan aldığı bilgileri değerlendiren ve bunları hipofize kanalize eden bir merkez olarak kabul edilebilir. Hipotalamus, retiküler sistem, limbik sistem, gözler ve neokorteksten afferent lifler alır. Bu bilgi girdilerine (input) bağlı olarak pitüiter işlev ağrı, uyku, uyanıklık, korku, öfke, koku, ışık ve muhtemelen "düşünme" ile etkilenebilir. Otonom sinir sistemini yönlendiren diğer hipotalamik çekirdeklerin yakınlığı pitüiter hormon çıkışı ile sempatik-parasempatik aktiviteler arasındaki eşgüdümü sağlar<sup>1, 2, 3, 4</sup>. Hipotalamohipofizyel sistem (HHS) endokrin aktivitenin eksteroseptiv faktörlerden etkilenebilirliği ve pitüiter bezin merkezi kontrolü deneysel olarak açıklanabildikten sonra tanımlanmıştır. HHS iki komponent içerir. Hipotalamoadenohipofizyel sistem (HAS) ve hipotalamonörohipofizyel sistem (HNS)<sup>3</sup>. Bu yapıları anlamada kısa pitüiter gelişim ve anatomi bilgisi kaçınılmazdır.

Hipofiz tamamen farklı iki taslaktan gelişir. Bunlardan biri buko-farengeal membranın hemen önünde stomadeum (primitif ağız boşluğu)un ektodermal bir divertikülüdür ve "Rathke Kesesi" olarak isimlenir. İkinci kaynak ise diensefalonun aşağı doğru bir uzantısı olan infundibulum'dur. Embriyonal yaşamın yaklaşık üçüncü haftasında Rathke kesesi stomadeum'un bir uzantısı olarak izlenir ve dorsale infundibulum'a doğru büyümeye başlar (Şekil 1a). İkinci ayın sonuna doğru oral kavite ile bağlantısını kaybeder, artık infundibulum ile tam kontakttadır. İlerki gelişim aşamalarında Rathke kesesinin ön duvarındaki hücreler çabukça artarlar ve hipofiz ön lobunu oluştururlar (Şekil 1 b,c). Daha sonra bu lobun pars tuberalis olarak isimlenen küçük bir uzantısı infundibulum boyunca büyüyerek sonunda sapı çevreler. Rathke kesesinin arka duvarı ise pars intermedia denilen bölüme gelişir. İkinci taslak infundibulum ise sap ve hipofiz arka

\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Anatomi Bilim Dalı Yardımcı Doçenti.

lobunun (pars nervosa) gelişimini sağlar. Gelişim aşamasında bu lobda bulunan nöroglia hücreleri daha sonra pituisitlere farklılaşacaktır<sup>5,6,7,8</sup>.

Hipofiz Türk Eğeri içinde ve kavernoöz sinuslar arasında yerleşik ovoid yapı gösteren (15x8x5 mm.) bir bezdir. Lojunun ön, arka ve alt duvarları kemikten, açık olan yan ve üst duvarları dura mater'den kuruludur. Dura'nın üst duvarı yapan bölümü hipofiz çadırı adını alır. Yan duvarlarını yapan dura ise kavernoöz sinusların iç yan yüzlerinin bir bölümünü oluşturur. Gelişim ve işlev açısından iki ana bölüme ayrılır: Adenohipofiz (lobus glandularis, ön lob) ve nörohipofiz (lobus nervosus, arka lob). Nörohipofizde üç alt bölge tanımlanır; tuber cinereum'un huni şeklindeki uzantısı "median eminence", "infundibuler çıkıntı" (pars nervosa). Adenohipofiz'de pars distalis (anterior), pars tuberalis, pars intermedia, olarak üç alt bölgeye ayrılır (Tablo I). Pars anterior glandüler yapıdaki esas bölümdür. Pars tuberalis pars anterior'un infundibulum'u saran bir uzantısıdır. Pars intermedia ise pars anterior'un arkasında kalan ve ondan Rathke kesesi kalıntısı ile ayrılmış insanlarda rudimenter olan kısım<sup>6,9,10,11</sup>. Bölüm ve alt bölümler şekil 2'de gösterilmiştir.

HAS esas olarak küçük (parviselüler) hipotalamik nöronlar içerir. Bu nöronların uzantıları median eminens'e dek uzanır<sup>1,2,3,4,12</sup>. Ön lobun beynin bir parçası olmamasına ve bu loba hipotalamik liflerin girmemesine karşın hipotalamus ön lobu nasıl nedetlemektedir? İki dünya savaşı arasındaki devrin tıbbi bunu açıklamada zorluk çekmiştir. Hipotalamus ve ön lob arasındaki fonksiyonel bağlantı özel kan damarları sistemi ile sağlanmaktadır. Willis poligonundan gelen hipofizyel arterler hipotalamusun huni şeklindeki en ventral kısmına'da dallar verirler. Burada infundibulum'dan önce gelen bölgede (median eminens), arteriyel dallar luplar yapan özel bir kapiller yapı oluşturur. Daha sonra bu kapillerler birleşerek kan drenaj kanalları oluşturur. Yapı daha sonra ön loba girer ve ikinci bir kapiller yatak haline geçer. Kapillerlerden dallanan vene portal ven dendiğinden yukarıda kabaca tanımladığımız yapıya "hipotalamopituiter portal sistem" denir<sup>2,3,6,13</sup> (Şekil 3). Bu sistem ön lob ve hipotalamus arasındaki fonksiyonel bağlantıyı sağlar. Hipotalamik nörohormonlar maksimum konsantrasyonlarda median eminens'de tespit edilmişlerdir<sup>2,4,13</sup>. Burada akson terminasyonlarındaki kimyasal ürün serbest bırakılır. Bu ürünler rilizing faktör (RF) veya rilizin hormon (RH) olarak bilinir. Tablo II'de hipotalamik RF'ler özetlenmiştir. Bu bölgede açığa çıkan ürün, yani RF portal sistem aracılığı ile ön loba taşınır. Her RF ön lobtaki belirli hücreleri indükleyerek o hücrenin sentezlediği ve depoladığı bir hormonun açığa çıkmasını sağlar. Daha sonra sistematik dolaşıma geçen bu hormon hedef bezinin karakteristik biyolojik aktif sekresyonunun yani hormonunun salgılanmasını sağlar<sup>2</sup>.

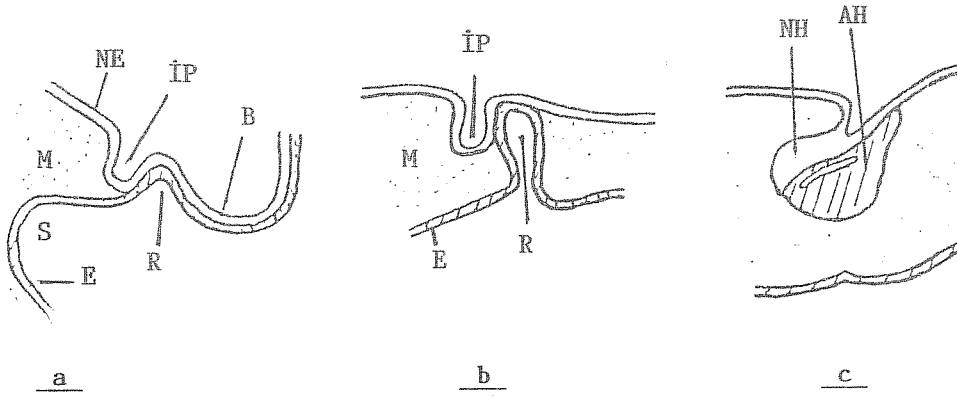
Nörohormonlar hipotalamusta yoğunlaşmış özel nörosekretuar hücrelerce senezlenir. Bu hücreler çevresindeki çok sayıda sinaps sinir sisteminin diğer bölümlerinden bilgi aktararak nörohormon üretiminin regülasyonunu sağlar. Spesifik bir nörohormon üreten nörosekretuar hücrenin anatomik lokalizasyonu iki çekirdek dışında (supraoptik, para-

ventriküler) henüz çok kesin olarak saptanamamıştır<sup>3,4,13</sup>. Hipotalamo-pituiter portal sistemle ön loba ulaşan nörohormonlar ön lobun altı ana peptid hormonunun sentez ve sekresyonunu denetler (Şekil 4). Bu hormonlarda periferik endokrin bezlerle (tiroid, adrenal, gonadlar) büyüme ve laktasyonu regüle eder.

Ön lobda iki tür denetim tanımlanmıştır:

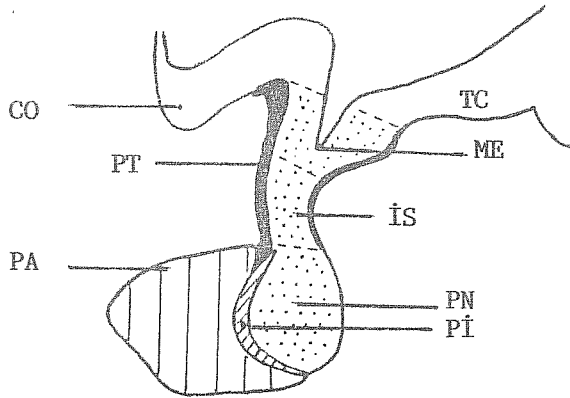
- Tek bir hormonla birden fazla hedef hücre kontrolü,
- Ön lob hücre tipine göre negatif veya pozitif regülasyon.

Örnek vermek gerekirse tirotropin rilizing hormon (TRH) hem tiroid stimülan hormon (TSH) hemde prolaktin üretim ve sekresyonunu stimüle eder. Büyüme hormonu üreten hücreler ise büyüme hormonu rilizing hormonunca (GRH) stimüle, somatostatin (SS) ile inhibe olurlar<sup>1,13</sup> (Şekil 4).



Şekil 1: Hipofiz gelişimi.

M: Mesoderm, R: Rathke kesesi, S: Stomadeum, E: Ektoderm, NE: Nöroektoderm, İP: Infundibuler proses, NH: Nörohipofiz, AH: Adenohipofiz.

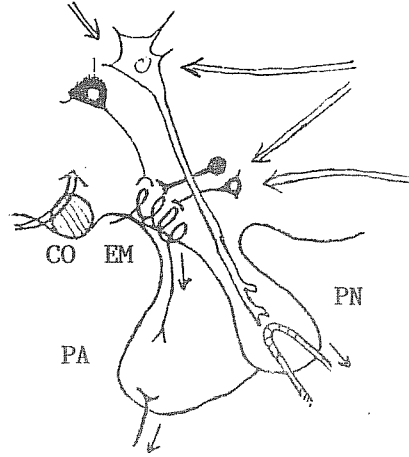


Şekil 2: Hipofiz bölüm ve alt bölümleri.

CO: Kiasma optikum, TC: Tuber sinereum, PT: Pars tuberalis, ME: Median eminens, İS: Infundibuler sap, PN: Pars nervosa, Pİ: Pars intermedia, PA: Pars anterior (distalis).

Tablo I: Hipofiz Bölüm ve Alt Bölümleri Terminolojisi

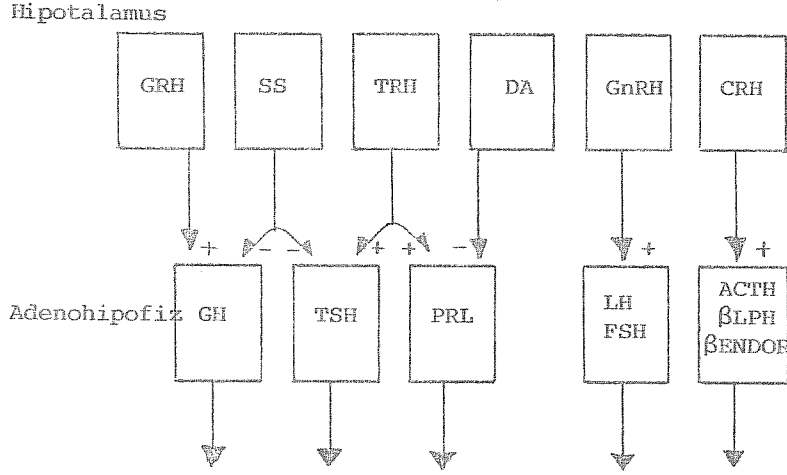
Adenohipofiz	—	—	Pars distalis Pars tuberalis Pars intermedia
Nörohipofiz (Arka lob)	—	—	Pars nervosa (Proc. İfundibuli)
		—	İfundibulum
		—	İfundibuler sap Median eminence



Şekil 3: Hipotalamo-hipofizyel sistem, şematik.

Büyük nöronlar (beyaz) içeren HNS'de aksonlar pars nervosa (PN)'da kan damarları üzerinde sonlanmaktadır. Daha küçük nöronlar (siyah) içeren HAS'de aksonlar median eminence'deki hipotalamo-hipofizyel portal sistem kapiller luplarında (ME) sonlanmakta. Bu vasküler yapı ile nörohormonlar adenohipofize (AP) ulaşmaktadır. Çift oklar bu nöronlara gelen projeksiyonları temsil etmektedir. CO: Kiasma optikum.

HNS'de arka lob-hipotalamus arasındaki işlevsel bağlantı daha farklıdır, tamamen nöral ve dolaşım sistemine ait bir bölüm içermeyen daha direkt bir yoldur. Supraoptik ve paraventriküler olarak isimlenen iki magnoselüler çekirdekten başlar<sup>2,3,4,14</sup>. Bu iki yapı kapsamlı olarak işlevi tanımlanabilmiş ilk iki hipotalamik çekirdektir. 1930'larda bu çekirdeklerde inklüzyonların varlığı, 1940'larda ise bu inklüzyonların aksonlar boyunca taşındığı ortaya konmuştur<sup>14</sup>. İlerki yıllarda



Şekil 4: Hipotalamik nörohormonlarla ön pituiter hücre fonksiyonu regülasyonu.  
DA: Dopamin, GH: Büyüme hormonu.

elektron mikroskobu çalışmaları ışığında bu inklüzyonların sekretuar granül toplulukları olduğu saptanmıştır.

Supraoptik kökenli aksonların hemen tümü paraventriküler kökenli aksonların %30'u infundibulum'u geçerek arka loba ulaşır<sup>2</sup>. Ön lobun tersine arka lob beynin bir parçasıdır, nöron içermez çünkü iki çekirdeğe ait aksonlar sinaps yapmazlar ancak pituitary denem modifiye glia hücreleri ve yoğun kapiller pleksuslarından kurulu bir dokunun içinde yerleşiktirler. Burada her iki çekirdeğin grandüler ürünleri akson terminallerinde depolanmış bulunurlar ve nöron çekirdeğinden riliz komutu geldiğinde kimyasal ürünün arka loba geçmek için yapacağı sadece sistematik dolaşıma geçmektir (Şekil 3). Buradaki rilizing inhibisyon veya eksitasyonunun mediasyonunda hormon içeren terminallerin kendileri veya başka sonlanmalar rol alabilir<sup>2,3,4</sup>. Bu lobta kimyasal benzerlik gösteren peptid hormonları vasopresin (Anti diüretik hormon, ADH) ve oksitosin bulunur.

Nörohormonların izolasyon, karakterizasyon ve sentezi oldukça güç çalışmaları gerektirmiştir, zira bu peptidler hipotalamusun dağınık bir çok bölgesindeki az sayıda hücrede sentezlenir ve bu hücreler az miktarlarda spesifik nörohormon üretirler, sadece hipofizyel portal sistem gibi lokal alanlarda yoğun bulunurlar. Bugünkü nörohormon bilginiz için bir milyondan fazla hayvan hipotalamusu toplanması ve Herkülvari protein izolasyon çalışması gerekmiştir. İmmünolojik ve farmakolojik teknikler kullanılarak bu hipotalamik nörohormonların periferde'de, özellikle gastro intestinal sistemde, üretilip lokal parakrin sistemlerde işlev yaptığı gösterilmiştir<sup>3,13</sup>. Ekstrahipotalamik sentez ve etkileri Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II: Hipotalamik-rilizing hormonlar.

Nörohormon	Pituiter etki sahası	Etki	Ekstרהipotamik sentez	Ekstרהipotamik etkiler
Tirotropin rilizing hormon (TRH)	Tirotrof Prolaktotrof	Stimülasyon	Beyin ve GI Sistem	Evet
Büyüme hormonu rilizing hormon (GRH)	Somatotrof	Stimülasyon	Pankreas	
Somatostatin (SS)	Somatotrof Tirotrof	İnhibisyon	Beyin, pankreas ve GI sistem	Evet
Gonadotropin rilizing hormon (GnRH)	Gonadotrof	Stimülasyon	Gonadlar	Evet
Kortikotropin rilizing hormon (CRH)	Kortikotrof	Stimülasyon	Pankreas	Evet
Dopamin	Prolaktotrof	İnhibisyon	Adrenal medulla ve sinir sistemi	Evet

GI: Gastro intestinal

West'den alınmıştır<sup>13</sup>.

Kabaca tanımlamaya çalıştığımız bu iki sistemin aktivitelerinin tüm zorluklara rağmen nispeten daha kolay ölçülebilmesi ve beyin değişik ana bölümlerine modüle edilmeleri, santral nöral aktivitenin "nöroendokrin pencereleri" olarak da tanımlanmalarına neden olmuştur<sup>15</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Berne MR, Levy NM. *Physiology*, Toronto / St.Louis: The CV Mosby Company, 1983, 971-990.
2. Nauta JH, Feirtag M. *Fundamental Neuroanatomy*. New York: WH Freeman and Company 1986, 108-119.
3. Fink G. Homeostasis and Hormonal Regulation, In Coen (ed.): *Functions of the Brain*. Oxford: Clarendon Press, 130-159, 1986.
4. Brodal A. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3 rd ed. New York / Oxford: OUP, 1981, 722-754.
5. Langman J. *Medical Embryology*, 2nd ed. Baltimore: The Williams and Wilkins Company 1969, 317-320.
6. Williams PL, Warwick R. *Gray's Anatomy* 36th ed. London: Churchill Livingstone 1980, 1438-1444.
7. Irvine WJ, Toft AD, et al. Endocrine System. In Passmore R., Robson JS (eds.): *A Companion to Medical Studies*, 2nd ed.

- 
8. Odar Vİ. *Anatomi Ders Kitabı*, 12. Baskı, İstanbul, Elif Matbaacılık, 1980, 290-293.
  9. Erimođlu C. *İnsan Anatomisi*, İstanbul: İ.Ü.Dişhekimliği Fak. Yayınlarından, rektörlük No: 2010, 1975, 315-316.
  10. Zeren Z. *Sistematik İnsan Anatomisi*. İstanbul, Ekim Yayınları, 1971, 776-77.
  11. Fawcett DW. *A Textbook of Histology*, 11th ed., London: WB Saunders Company, 1986, 479-499.
  12. Cross BA. Endocrine Neurones, *Rec Prog Horm Res* 31, 243-86, 1975.
  13. West BJ. *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*, 11th ed., Baltimore / London: Williams and Wilkins, 1985, 856-871.
  14. Scharrer E. and Scharrer B. *Secretory Cells Within the Hypothalamus*, Research Publications: Association for Research in Nervous and Mental Disease, 20, 170-194, 1940.
  15. Frink G and Geffen LB. The Hypothalamo-hypophysial System: Model for Central Peptidergic and Monoaminergic Transmission. In Porter R. (ed.) *International Review of Physiology, Neurophysiology* III, Vol 17, Baltimore: University Park Press, 1-48, 1978.

