

## KOBAY ADRENAL KORTEKSİNİN ERKEN VE GEÇ GEBELİK DÖNEMLERİNDE KIYASLI YAPISI: MORFOMETRİK VE IŞIK-MİKROSKOBİK ÇALIŞMA

Yrd.Doç.Dr.Elvan ÖZBEK\*

Doç.Dr.Güngör AKÇAY\*\*

### COMPARATIVE STRUCTURE OF GUINEA PIG ADRENAL CORTEX IN EARLY AND LATE GESTATIONAL PERIODS: A MORPHOMETRIC AND LIGHT-MICROSCOPIC STUDY

#### SUMMARY

In this study, it was aimed to determine probable structural changes that may occur during gestation by researching the adrenal cortices of guinea pigs in different gestational periods. For this aim the adrenal cortices of the animals at day 35 and day 60 of gestation were compared with both those of nonpregnants and each other morphometrically and light-microscopically. The adrenal glands of pregnant were bigger than those of nonpregnants macroscopically. On the preparations, it was observed that this getting large was particularly at cortex. The thicknesses of total cortex and zona glomerulosa (ZG) and combined thickness of zonae fasciculata and reticularis (ZF+ZR) were increased in all pregnant animals compared to those of nonpregnants ( $p<0,05$ ). In comparison with controls, the number of inner ZF- and outer ZR-cells of animals at day 35 of gestation were less ( $p<0,05$ ). In the pregnant at day 60 of gestation, the cell counts per unit area of all cortical layers were more than in other two groups ( $p<0,05$ ). In pregnant, adrenal capsule's deep part adjacent to ZG was with more cells than in controls; in ZG and outer ZF of pregnant, more mitotic figures were observed than in those of controls. Particularly in the pregnant at day 60 of gestation, the transition zone between ZG and ZF had much more cells, and the nuclei of ZG- and outer ZF-cells were bigger than in nonpregnants. The intracytoplasmic large lipid vacuoles which are found in outer ZF normally were seen in inner ZF- and outer ZR-cells of pregnant also; in the pregnant at day 35 of gestation, these cells were full of large lipid vacuoles; but in the pregnant at day 60 of gestation, these lipid vacuoles were less and smaller compared with those of the other pregnant group. Apart from these, more lipofuscin pigment granules were observed in deeper cortical cells of pregnant than in those of controls.

In conclusion, it was thought that the reason of structural changes occurring in the adrenal cortex of pregnant may be the stimulation of adrenal cortex by adrenocorticotrophic hormone released from placenta and excessively from hypophysis and/or adrenal gland by means of increased estrogen hormone in pregnancy.

**Key words:** Pregnancy, adrenal cortex, morphometry, histology.

#### ÖZET

Bu çalışmada, farklı gebelik dönemlerindeki kobayların adrenal kortekslerini inceleyerek, gebelik boyunca gelişebilecek olası yapısal değişiklikleri saptamak amaçlandı. Bu amaçla, 35 ve 60 günlük gebe kobayların adrenal korteksleri, hem kontrol grubu ile hem de kendi aralarında morfolometrik ve ışık mikroskopik düzeyde kıyaslandı. Gebe kobayların adrenal bezleri, kontrole kıyasla makroskopik olarak daha büyüktü. Preparasyonlarda bu büyümenin özellikle kortekste olduğu saptandı. Total korteksin, zona glomeruloza (ZG) nin ve zona fasikülata ile zona retikularis birlikte (ZF+ZR) kalınlıkları her iki gebe grubunda da kontrole kıyasla artmıştı ( $p<0,05$ ). Kontrole kıyasla, 35 günlük gebelerde iç-ZF' deki ve dış-ZR' deki hücre sayısı daha azdı ( $p<0,05$ ). 60 günlük gebelerde ise, bütün korteks tabakalarındaki birim alana düşen hücre sayısı, diğer iki gruptakinden daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). Gebelerde, adrenal bez kapsülünün ZG' ye bitişik derin bölümleri daha bol hücreli görüldü; ZG' de ve dış-ZF' de daha fazla mitoz figürüne rastlandı. Özellikle 60 günlük gebelerde, ZG ile dış-ZF' deki parankim hücrelerinin nükleusları daha iri ve ZG ile ZF arasındaki bölüm daha bol hücreliydi. Normalde dış-ZF' de bulunan intrastoplazmik iri lipid vakuelleri, gebelerde iç-ZF ve dış-ZR' nin hücrelerinde de bolca gözlemlendi; 35 günlük gebelerde, söz edilen hücreler iri lipid vakuelleriyle tıkabasa doluydu; 60 günlük gebelerde ise bu lipid vakuelleri, diğer gebe grubundakine kıyasla daha küçük ve sayıca daha azdı. Bunların yanı sıra, gebelerin derin korteks hücrelerinde daha fazla lipofuscin pigment granülleri izlendi. Sonuç olarak, gebe kobayların adrenal korteksinde saptanan bu değişikliklerin, gebelikte yükselen östrojen hormonunun etkisiyle hipofizden ve/veya adrenal bezden salgılanması artan ve aynı zamanda plasentadan da salgılanan adrenokortikotrop hormonun adrenal korteksi uyarmasından kaynaklandığı düşünüldü.

**Anahtar kelimeleri:** Gebelik, adrenal korteks, morfolometri, histoloji.

\* Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

\*\* Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

## GİRİŞ

Adrenal bez korteksi, parankim hücrelerinin düzenlenişine göre, dıştan içe doğru sırasıyla zona glomeruloza (ZG), zona fasikülata (ZF) ve zona retikularis (ZR) olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Morfolojik olarak birbirinden farklı görünüşte olan bu tabakaların fonksiyonlarının da farklı olduğu ortaya konmuştur. Adrenal korteksten, genel olarak kortikosteroid hormonlar başlığı altında toplanan çok çeşitli hormonlar salgılanır. Bunlardan mineralokortikoidler ZG'dan, glukokortikoidler ZF'dan ve ZR'in dış bölümünden, gonadokortikoidler (seks steroidleri) ise ZR'den ve ZF'nın iç bölümünden salgılanmaktadır. Korteksin salgısı, başlıca adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığıyla hipofiz tarafından kontrol edilir.<sup>1,2</sup> Ayrıca tür, yaş, cinsiyet, gonadal fonksiyon ile fiziksel, kimyasal ve psikolojik etkenler gibi birçok endojen ve eksojen faktörün adrenokortikal aktiviteyi etkilediği bildirilmektedir.<sup>2-7</sup> Buna göre gebelikte de, östrojen ve progesteron gibi steroid hormonların artmasıyla<sup>8,9</sup> bağlantılı olarak, adrenal kortekste dolaylı ya da dolaysız fonksiyonel değişikliğin meydana gelmesi beklenir. Bu çalışmada, gebelikteki olası fonksiyonel değişikliğin korteks morfolojisinde oluşturacağı değişiklikleri gözlemek amaçlandı.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, kontrol olarak 8 tane gebe olmayan erişkin dişi kobay (guinea pig) ve gebeliğin 35'inci (n:8) ve 60'ıncı (n:7) günlerinde olmak üzere toplam 15 tane gebe kobay kullanıldı. Her kafeste birer erkek ve dişi kobay olacak şekilde, 24 saat boyunca hayvanlar birarada tutulduktan sonra erkek kobaylar dişilerden uzaklaştırıldı. 24 saatlik çiftleşme periodunun ortası, gebeliğin başlama zamanı olarak kabul edildi. Gebelik süresi kobaylarda 60-72 gündür.<sup>10</sup> Bütün kobaylara, pellet yem ve musluk suyu ile, ışığı (14 saat aydınlık/10 saat karanlık) ve ısı (22±2 °C) standart koşullar altında bakıldı. Kontroller ve gebe kobaylar dekapitasyonla öldürüldükten sonra karın boşlukları açılarak derhal adrenal bezleri çıkarıldı. Bütün hayvanların sol adrenal bezleri Bouin solüsyonunda fikse ve etanolde dehidrate edilerek, rutin histolojik yöntemle parafinde blokları. Bu bloklardan elde edilen 5-6 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandıktan sonra Olympus BH-2 ışık mikroskopunda incelendi. Morfometrik değerlendirme için, bir okülometre aracılığıyla adrenokortikal tabakaların kalınlığı ölçüldü, stromanın be-

lirgin olmadığı ve hücrelerin sıkıca yanyana bulunduğu alanlarda birim alana (0,01 mm<sup>2</sup>) düşen hücre sayısı hesaplandı.<sup>11</sup>

**İstatistik:** Nonparametrik Wilcoxon testi kullanıldı.

## BULGULAR

Her iki gebe grubunun adrenal bezleri, gebe olmayanlarınkinine kıyasla makroskobik olarak daha büyüktü. Preparasyonlarda bu büyümenin özellikle kortekste olduğu saptandı. Kontrol ve gebe kobayların adrenal kortekslerini morfometrik olarak birbiriyle kıyaslamak için, bütün gruplarda total korteks kalınlığı, ZG kalınlığı ve ZF ile ZR'nin birlikte (ZF+ZR) kalınlığı ölçüldü; ZG'de ve ZF ile ZR'nin ayrı ayrı iç ve dış bölümlerinde birim alana düşen parankimal hücre sayısı hesaplandı (Tablo 1-3).

Tablo 1. Gebe olmayan (kontrol) ve 35 günlük gebe kobayların adrenal kortekslerine ait morfometrik değerler.

	Kontrol	35 günlük gebe	p değeri
Total korteks kalınlığı (µm)	1614.25 ± 146.25	2412.5 ± 208.35	0.0010*
ZG kalınlığı (µm)	68.975 ± 7.4	110 ± 10.525	0.0007*
(ZF + ZR) kalınlığı (µm)	1545.275 ± 77.32	2302.5 ± 96.45	0.0051*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / ZG	41.30 ± 4.35	43.20 ± 5.53	0.3743
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / dış ZF	29.00 ± 6.41	31.50 ± 4.28	0.3159
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / iç ZF	25.30 ± 2.16	19.60 ± 3.13	0.0051*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / dış ZR	39.00 ± 4.92	33.60 ± 5.34	0.0284*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / iç ZR	48.50 ± 6.64	46.90 ± 4.18	0.4990

\* p<0,05

Tablo 2. Gebe olmayan (kontrol) ve 60 günlük gebe kobayların adrenal kortekslerine ait morfometrik değerler.

	Kontrol	60 günlük gebe	p değeri
Total korteks kalınlığı (µm)	1614.25 ± 146.25	2259.5 ± 285.25	0.0117*
ZG kalınlığı (µm)	68.975 ± 7.4	102 ± 16.1	0.0003*
(ZF + ZR) kalınlığı (µm)	1545.275 ± 77.32	2157.5 ± 65.3	0.0201*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / ZG	41.30 ± 4.35	65 ± 5.08	0.0053*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / dış ZF	29.00 ± 6.41	45.40 ± 7.11	0.0051*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / iç ZF	25.30 ± 2.16	29.10 ± 2.96	0.0069*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / dış ZR	39.00 ± 4.92	44.70 ± 5.19	0.0077*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / iç ZR	48.50 ± 6.64	60.50 ± 5.28	0.0125*

\* p<0,05

Tablo 3. 35 ve 60 günlük gebe kobayların adrenal kortekslerine ait morfometrik değerler.

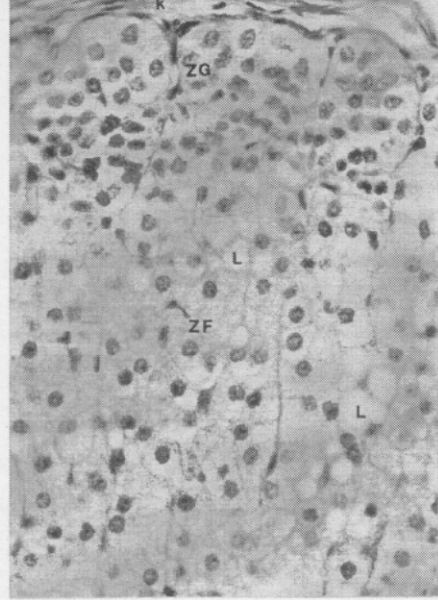
	35 günlük gebe	60 günlük gebe	p değeri
Total korteks kalınlığı (µm)	2412.5 ± 208.35	2259.5 ± 285.25	0.7794
ZG kalınlığı (µm)	110 ± 10.525	102 ± 16.1	0.2209
(ZF + ZR) kalınlığı (µm)	2302.5 ± 96.45	2157.5 ± 65.3	0.4863
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / ZG	43.20 ± 5.53	65 ± 5.08	0.0051*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / dış ZF	31.50 ± 4.28	45.40 ± 7.11	0.0051*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / iç ZF	19.00 ± 3.13	29.10 ± 2.96	0.0051*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / dış ZR	33.60 ± 5.34	44.70 ± 5.19	0.0051*
Hücre sayısı / 0.01 mm <sup>2</sup> / iç ZR	46.90 ± 4.18	60.50 ± 5.28	0.0051*

\* p<0,05

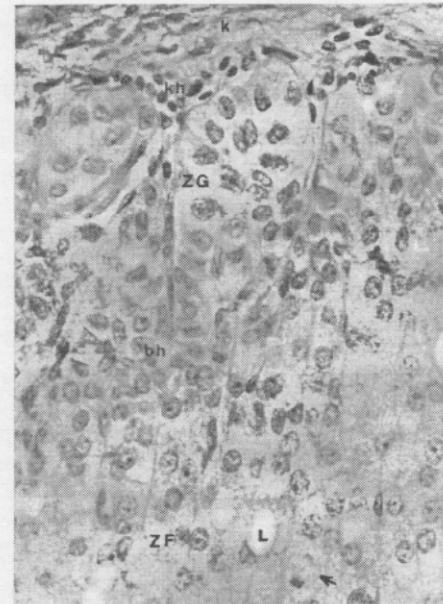
Total korteksin, ZG' nin ve ZF+ZR' nin kalınlıkları her iki gebe grubunda da kontrole kıyasla artmıştı (p<0,05) (Tablo 1,2). İki gebe grubuna ait bu değerler arasında ise istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 3). ZG' de, ZF' nin dış bölümünde (dış-ZF' de) ve ZR' nin iç bölümünde (iç-ZR' de) birim alana düşen hücre sayısı bakımından kontrol ile 35 günlük gebe grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamasına karşın, iç-ZF' deki ve dış-ZR' deki hücre sayısı 35 günlük gebe grubunda kontrole kıyasla daha azdı (p<0,05) (Tablo 1). Altmış günlük gebelerde ise bütün korteks tabakalarındaki birim alana düşen hücre sayısı, diğer iki gruptakinden de fazla bulundu (p<0,05) (Tablo 2,3).

Gebe kobaylarda adrenal bez kapsülasının ZG'ye bitişik derin bölümleri, gebe olmayanlarla karşılaştırıldığında daha bol hücreli görüldü (Resim 1-3). Kontrole kıyasla, her iki gebe grubunda da ZG' de ve dış-ZF' de daha fazla mitoz figürüne rastlandı (Resim 2,4,5). Özellikle 60 günlük gebelerde belirgin olarak, ZG ile dış-ZF' deki parankim hücrelerinin nükleusları gebe olmayanlarınkine kıyasla daha iriydi (Resim 1,2,5) ve ZG ile ZF arasındaki bölümün daha bol hücreli olduğu saptandı (Resim 2,3). Kontrol grubunda genellikle dış-ZF' de bulunan ve iç-ZF ile dış-ZR' de çok nadir görülebilen intrasitoplazmik iri lipid vakuolleri, gebe kobaylarda iç-ZF ve dış-ZR' nin parankim hücrelerinde de bolca gözlemlendi (Resim 6-8). Özellikle 35 günlük gebelerde, söz edilen hücrelerin iri lipid vakuolleriyle tıkabasa dolu olduğu saptandı; 60 günlük gebelerde ise bu lipid vakuollerinin diğer gebe grubuna kıyasla hacimce küçüldüğü ve sayıca azaldığı görüldü (Resim 7,8). Kontrol grubunda dış-ZR' den iç-ZR' ye doğru gittikçe, özellikle medulla yakınındaki sinüzoid damarlar çevresinde, kahverengi lipofussin pigmenti içeren ve genellikle üçgenimsi uzantılı görünüşte olan hücreler gözlemlendi (Resim 9). Gebe kobaylarda ise lipofussin pigmenti

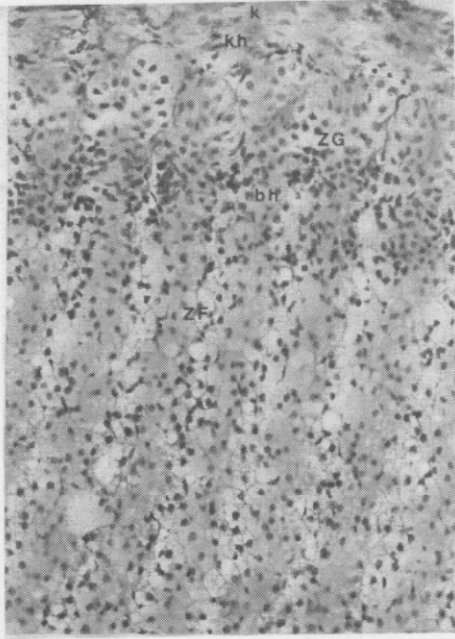
içeren hücrelerin sayısının arttığı saptandı. Özellikle 60 günlük gebelerde iç-ZR' deki hücrelerin neredeyse tamamı lipofussin pigment granülleriyle doluydu (Resim 10).



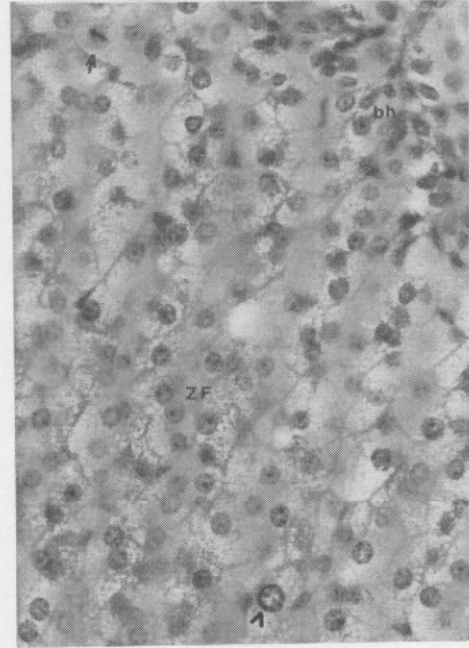
Resim 1. Gebe olmayan (kontrol) kobayın adrenal korteksine ait mikrograf. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülatanın dış bölümü; k, kapsüla; L, lipid vakuolleri. H-E, x 400.



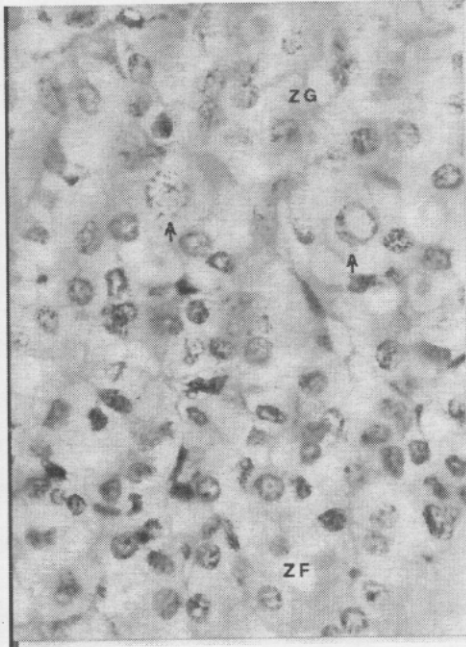
Resim 2. 60 günlük gebe kobayın adrenal korteksine ait mikrograf. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülatanın dış bölümü; k, kapsüla; kh, kapsülünün ZG' ye bitişik hücreden zengin bölümü; bh, ZG ile ZF arasındaki bol hücreli bölüm; L, lipid vakuolleri; ok, anafaz. H-E, x 400.



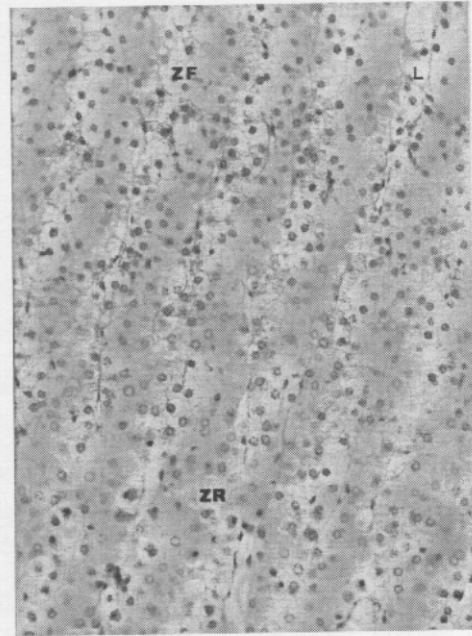
Resim 3. 60 günlük gebe kobayın adrenal korteksi- ne ait mikrograf. ZG, zo- na glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; kh, kapsülanın ZG' ye bitişik hücreden zengin bölümü; bh, ZG ile ZF arasındaki bol hücreli bölüm. H-E, x 100.



Resim 5. 60 günlük gebe kobayın adrenal korteksine ait mikrograf. ZF, zona fasikülata; bh, ZG ile ZF arasındaki bol hücreli bölüm; ok, metafaz; ok başı, profaz başlangıcı. H-E, x 400.

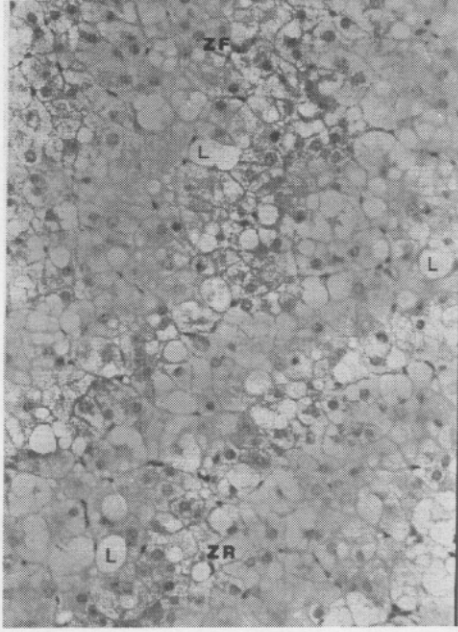


Resim 4. 35 günlük ge- be kobayın adrenal korteksine ait mikrograf. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata'nın dış bölümü; ok, profaz. H-E, x 600.

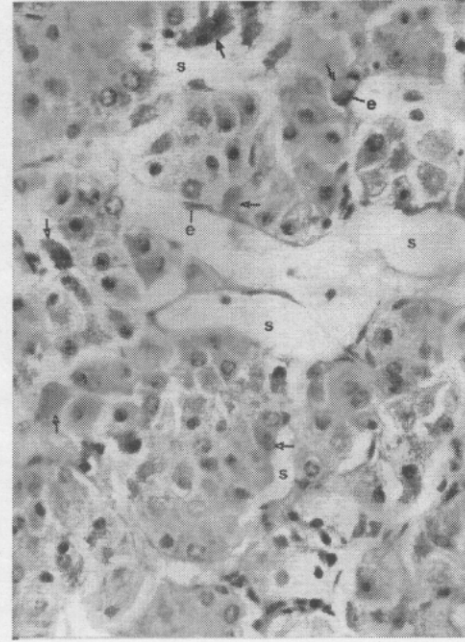


Resim 6. Gebe olma- yan (kontrol) kobayın adrenal kortek- sine ait mikrograf. ZF, zona fasikülata; ZR, zona retikularis; L, lipid vakuelleri. H-E, x 100.

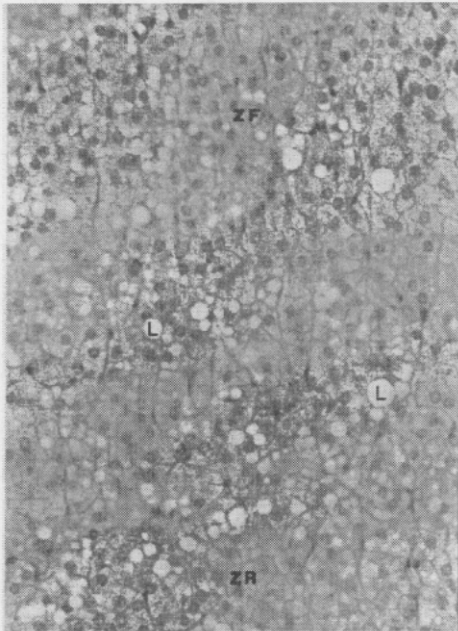




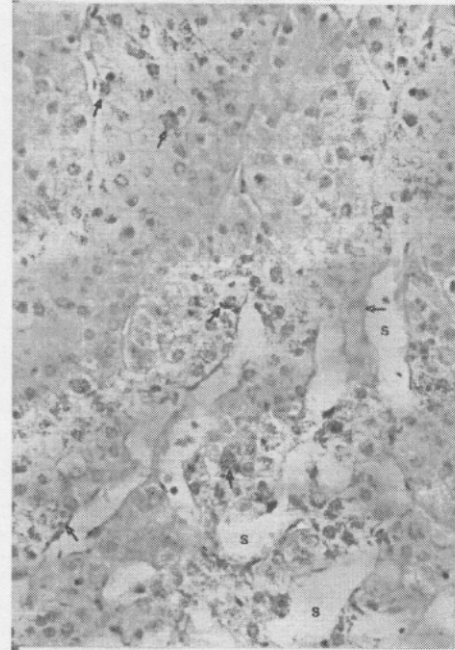
Resim 7. 35 günlük ge- be kobayın adrenal korteksine ait mikrograf. ZF, zona fasikülata; ZR, zona retikularis; L, lipid vakuolleri. H-E, x 100.



Resim 9. Gebe olmayan (kontrol) kobayda adrenal korteksin zona retikularisi. S, sinüzoid kapiller; e, endotel hücreleri; ok, kahverengi lipofussin pigmenti içeren üçgenimsi hücreler. H-E, x 400



Resim 8. 60 günlük gebe kobayın adrenal korteksine ait mikrograf. ZF, zona fasikülata; ZR, zona retikularis; L, lipid vakuolleri. H-E, x 100.



Resim 10. 60 günlük ge- be kobayda adrenal korteksin zona retikularisi. S, sinüzoid kapiller; ok, kahverengi lipofussin pigment granülleri. H-E, x 100.

## TARTIŞMA

Gebelikte maternal plazmadaki östron ( $E_1$ ) ve östradiol ( $E_2$ ) miktarı yükselir, yaklaşık 100 kat artar.<sup>8,9</sup>  $E_2$ 'nin hipofiz-adrenal korteks aksını stimüle ettiği ve böylece plazma ACTH konsantrasyonunu artırdığı bildirilmektedir.<sup>6,7</sup> Bu hormonal etkinin, özellikle ACTH kontrolü altında olan adrenal kortekste büyümeye sebep olması doğaldır. Nitekim bu çalışmada, kontrole kıyasla her iki gebe grubunda da adrenal bezin makroskopik olarak daha büyük ve morfometrik olarak korteks tabakalarının daha kalın olduğu saptandı.  $E_2$ 'nin ve ACTH'ın adrenal kortekste DNA, RNA ve protein sentezini artırarak adrenokortikal büyümeyi hızlandırdığı<sup>12-14</sup> ve adrenokortikal tabakaların hacminde artışa sebep olduğu<sup>15</sup> daha önceki bazı araştırmalarda da rapor edilmiştir. Bu çalışmada, her iki gebe grubunda, özellikle korteksin periferik bölümlerinde kontrole kıyasla daha fazla mitoz figürü görüldü. Bazı araştırmacılar tarafından, ACTH'ın ZG ve ZF' de "hücre doğum oranı" nı artırdığı ve böylece yeni oluşan hücrelerin sentripetal göç ederek ZR' de biriktiği bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> ZG' de birim alana düşen hücre sayısı bakımından kontrol ile 35 günlük gebe grubu arasında fark bulunmamasına karşın, ZG' nin gebe grubunda daha kalın bulunması, ACTH ile uyarılmış ZG hiperplazisinden kaynaklanıyor olmalıdır. Ayrıca 35 günlük gebelerde, ZF+ZR' nin kalınlığı kontrolden daha fazla bulunmasına karşın, iç-ZF ve dış-ZR' de birim alana düşen hücre sayısı kontrole kıyasla daha azdı. Böylece 35 günlük gebelerin iç-ZF ve dış-ZR hücrelerinde hipertrofi olduğu sonucuna varıldı. Nitekim ACTH'ın, adrenokortikal parankim hücrelerinde RNA ve protein sentezini artırarak hipertrofi ve hiperplaziye sebep olduğu bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir.<sup>15,18</sup> Özellikle 60 günlük gebelerde, korteksin periferik bölümlerindeki parankim hücrelerinin nükleusları daha iri ve ZG ile ZF arasındaki bölüm daha bol hücreli olarak gözlemlendi. ACTH ile provoke edilmiş korteks hiperplazisinde, ZG' nin iç yarısı ile ZF' nin 1/3 dış kısmında hücre döngüsünün S (sentez) fazındaki hücrelerin sayısında artış olduğunu bildiren yazarlar vardır.<sup>16</sup> S fazında DNA' sını iki katına çıkaran hücrelerde nükleusun büyümesi doğaldır.<sup>2</sup> S fazının ardından mitozun gerçekleştiği düşünülürse, bu olayların yoğun olduğu alanlarda hücre sayısının artması da beklenir. Ayrıca 60 günlük gebelerde, bütün korteks tabakalarında birim alana düşen hücre sayısı, diğer iki gruba kıyasla daha fazla bulundu. Korteks tabakalarının kalınlığı bakı-

mından, iki gebe grubu arasında istatistiksel bir fark olmamasına karşın, 60 günlük gebelerde hücre sayısının daha fazla bulunması bu dönemde hiperplazinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Buna göre, kortikal hiperplaziyi uyaran ACTH salgısının gebeliğin sonuna doğru daha da artmış olması beklenir. Nitekim bazı ötürler, plasentanın da kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve ACTH salgıladığını, bu ACTH sekresyonunun plazma glukokortikoid düzeylerinden etkilenmediğini, ancak gebelik boyunca oksitosin ve prostaglandinlerle uyarıldığını bildirmektedirler.<sup>8,9</sup> Kanımızca, insanda plasentanın tam olarak gelişmesini gebelik süresinin ortalarında tamamladığı gözönüne alınırsa,<sup>2,19</sup> kobayda da gebelik süresinin ortalarına denk gelen 35. günden sonra<sup>10</sup> plasentanın tam gelişmiş olarak gebeliğin sonuna kadar ACTH salgılaması ve ayrıca bu ACTH salgısının, gebeliğin sonuna doğru yükselen oksitosin hormonuyla daha da uyarılması<sup>8,9</sup> sonucunda, 60 günlük gebe kobayların adrenal korteksinde hiperplazinin daha fazla olması doğaldır.

Gebe kobaylarda adrenal bez kapsülünün parankimaya bitişik bölümü, kontrole kıyasla daha bol hücreliydi. Erbeni T<sup>20</sup> ve Clara M.<sup>21</sup> kapsülünün bu bölgesinde korteks rejenerasyonunu sağlayabilecek kapasitede olan indifferent hücrelerin bulunduğunu ve buraya "subkapsüler blastem" adı verildiğini bildirmektedirler. Kanımızca kapsüldeki bu sayıca artmış hücreler, gebelikte ACTH ile uyarılmış korteks büyümesine katkıda bulunuyor olabilir.

Gebe kobaylarda, iç-ZF ve dış-ZR' deki hücrelerin çok sayıda lipid vakuolu içerdiği saptandı. Otuzbeş günlük gebelerdeki bu lipid vakuollerini, 60 günlük gebelerdekine kıyasla daha iri ve sayıca daha çoktu. Gebelikte ZF ve ZR hücrelerindeki lipid damlalarının hacminin önemli derecede arttığı, bazı araştırmacılar tarafından da saptanmıştır.<sup>22</sup> Steroid hormon prekürsörü olan kolesterol, adrenokortikal hücrelerde kolesterol esterleri (CE)'ne çevrilerek lipid damlaları şeklinde depolanır. Adrenokortikal hücreler daha önceden depoladıkları CE'yi, ACTH uyarısı sonucunda serbest kolesterole çevirir ve bundan da steroid hormonları sentezleyerek sitoplazmalarında bekletmeden hemen salgırlarlar.<sup>2,13,23</sup> ACTH uygulamasının akut fazında, glukokortikoid sekresyonunun arttığı<sup>14</sup> ve buna paralel olarak ZF ile ZR hücrelerindeki lipid damlalarında azalma görüldüğü,<sup>2</sup> ancak uzun süreli ACTH uygulaması sonucunda sözü edilen hücrelerin lipid damlalarında artış olduğu<sup>23-25</sup> bildirilmektedir. Brody R.<sup>23</sup> ACTH'ın, hücrede lipid damlaları şeklinde depolanan CE' nin sentezi için gereken

açıl koenzim A: kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzim aktivitesini artırdığını, ancak CE'yi steroid sentezinde kullanılmak amacıyla parçalayarak serbest kolesterole çeviren kolesterol ester hidrolaz (CEH) enzimini ACAT' a paralel olarak artıramadığını ve bu nedenle, uzun süreli ACTH uygulaması sonucunda ZR' de lipid damlası birikimi olduğunu rapor etmiştir. Buna göre, gebelikte uzun süreli ACTH uyarısı sonucunda lipid vakuollerinin artması doğaldır. Bu bağlamda, 35 günlük gebelerde iç-ZF ve dış-ZR hücrelerinde saptanan hipertrofi, ACTH' in anabolik metabolizmayı artırmasından olduğu kadar, aşırı lipid birikiminden de kaynaklanıyor olabilir. Diğer taraftan, hücrede CE' nin depolandığı yer olan lipid vakuollerindeki artışla ters orantılı olarak kortikosteroid üretiminin düşmesi beklenmelidir. Nitekim gebelik sırasında kortizol üretiminin düşük olduğu bildirilmektedir.<sup>9</sup> Ancak gebeliğin sonlanmasına yakın, kan kortizol düzeyinin yaklaşık on kat birden arttığı rapor edilmiştir.<sup>26</sup> Kanımızca 60 günlük gebelerin adrenal korteksinde bu lipid vakuollerinin 35 günlüktekine kıyasla hacimce ve sayıca azalması, CE'nin kortizol sentezinde kullanılmak üzere harcanmasından kaynaklanıyor olmalıdır.

Gebe kobaylarda ayrıca, lipofussin pigmenti içeren hücrelerin sayısının arttığı saptandı. Gebelikte plazma östrojeninin yanı sıra, androstenon ve testosteron hormonları da yükselir. Gebede bu hormonların ön maddesi olan dehidroepiandrosteron (DHEA), gerekli enzimlerin plasentada bulunmaması nedeni ile sadece adrenal korteksin ZR' sinde sentezlenir.<sup>8,9,13,27</sup> E<sub>1</sub> ve E<sub>2</sub>' nin prekürsörü olan DHEA-sülfatın<sup>8,13</sup> plazmadaki miktarının yaklaşık yüzde 90'ının adrenal korteks kaynaklı olduğu<sup>27</sup> ve DHEA'yı DHEA-sülfata çeviren sülfokinaz enziminin de sadece ZR hücrelerinde bulunduğu<sup>28</sup> bildirilmektedir. Dolayısıyla gebelikte aktivitesi artan ZR hücrelerinde, metabolizma artık ürünü olan kahverengi lipofussin pigmentinin artması da doğaldır. Özellikle 60 günlük gebelerde iç-ZR' deki hücrelerin neredeyse tamamı lipofussin pigment granülleriyle dolu görüldü. Yüksek metabolizmaya sahip hücrelerde lipofussin pigmentinin artması, o hücrenin yaşlanıp yıprandığını da gösterir.<sup>1,2</sup> Kanımızca, 60 günlük gebelerde saptanan kortikal hiperplazi, iç-ZR' deki hücrenel yaşlanmayı takiben gelişebilecek olası hücre kaybını karşılamaya hizmet edebilir. Ayrıca Martin KO<sup>29</sup> ve Black VH,<sup>30</sup> kobay adrenal bezinde ZR' nin ksenobiyotik metabolizmada (yabancı ve artık ürün metabolizması) iş gördüğünü göstermişlerdir. Gonzalez-Hernandez JA<sup>31,32</sup> tarafından, özellikle derin korteks bölgelerinde olmak üzere, adrenal bezde

yerleşmiş makrofajların bulunduğu ve bunlardan çok çeşitli biyolojik ürünlerin salgılandığı bildirilmiştir. Bir çok araştırmacı, adrenal bezde lokal olarak CRH ve ACTH üretildiğini rapor ederken,<sup>3,4,33-35</sup> You-Ten KB<sup>36</sup> de intra-adrenal ACTH' in burada yerleşik makrofajlar tarafından üretildiğini bildirmiştir. Miller L,<sup>37</sup> plazma östrojen konsantrasyonunun yükselmesiyle gebelik boyunca insanda makrofajların arttığını, Magalhaes MM<sup>38</sup> de ZR' de, H-E ile kahverengi boyanan granüller içeren makrofajların bulunduğunu ve östrojen tedavisinin, bu adrenal makrofaj sistemini aktive ettiğini göstermişlerdir. Kanımızca, gebe kobaylarda bolca izlediğimiz bu kahverengi pigmentli hücreler, gebelikte yükselmiş östrojen hormonunun uyarısına bağlı olarak sayısı artan makrofajlar da olabilir.

Sonuç olarak, gebe kobayların adrenal korteksinde saptanan bu değişikliklerin, gebelikte yükselen östrojen hormonunun etkisiyle hipofizden ve/veya adrenal bezden salgılanması artan ve aynı zamanda plasentadan da salgılanan adrenokortikotrop hormonun adrenal korteksi uyarımından kaynaklandığı düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

- 1- Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology, A Text and Atlas. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995: 596-635.
- 2- Fawcett DW, ed. Bloom and Fawcett. A Textbook of Histology. New York: Chapman&Hall, 1994: 516-33.
- 3- Pignatelli D, Magalhaes MM, Magalhaes MC. Direct effects of stress on adrenocortical function. Horm Metab Res 1998; 30: 464-74.
- 4- Nussdorfer GG, Mazzocchi G. Immune-endocrine interactions in the mammalian adrenal gland: facts and hypotheses. Int Rev Cytol 1998; 183: 143-84.
- 5- Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. Front Neuroendocrinol 1994; 15: 321-50.
- 6- Lesniewska B, Nowak M, Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized and gonadal hormone replaced rats. Horm Metab Res 1990; 22: 378-81.
- 7- Malendowicz LK, Robba C, Nussdorfer GG. Sex differences in adrenocortical structure and function XXII. Light- and electron-microscopic morphometric studies on the effects of gonadectomy and gonadal hormone replacement on the rat adrenal cortex. Cell Tissue Res 1986; 244: 141-5.
- 8- Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-Fetal Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 375-91.
- 9- Yen SSC, Jaffe RB, eds. Reproductive

- Endocrinology, Philadelphia: WB Saunders, 1986; 739-80.
- 10-Tuffery AA. Laboratory Animals: an introduction for new experimenters. New York: John Wiley&Sons, 1987: 64-75.
- 11-Bancroft JD, Cook HC. Manual of Histological Techniques. New York: Churchill Livingstone, 1984: 18-22, 256.
- 12-Kovzun OI. The effect of ovariectomy and estradiol on DNA, RNA and protein metabolism in the adrenal cortex of rats. Fiziol Zh 1996; 42: 53-8.
- 13-Menteş G, Firsöz B. Harper'in Biyokimyası, Barış kitabevi, İstanbul, 1993:603-47.
- 14-Menteş NK. Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler, cilt I-II, Menteş Kitabevi, İzmir, 1981: 613-25.
- 15-Miskowiak B, Kasprzak A, Malendowicz LK. Comparative stereological studies on the effects of long term CRF and ACTH treatment on the cortex of the suprarenal gland. J Anat 1986; 146: 167-72.
- 16-Stachowiak A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Proliferation and distribution of adrenocortical cells in the gland of ACTH- or dexamethasone-treated rats. Histol Histopathol 1990; 5 (1): 25-9.
- 17-Belloni AS, Mazzocchi G, Meneghelli V, Nussdorfer GG. Cytogenesis in the adrenal cortex evidence for an ACTH-induced centripetal cell migration from the zona glomerulosa. Arch Anat Hist Embr Norm Et Exp: 1978; 61: 195-206.
- 18-Riondel AM, Rebuffat P, Mazzocchi G et al. Long-term effects of ACTH combined with angiotensin II on steroidogenesis and adrenal zona glomerulosa morphology in the rat. Acta Endoc (Copenh) 1987; 114: 47-54.
- 19-Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Baltimore: Williams&Wilkins, 1990: 95-102.
- 20-Erbengi T. Histoloji 2. Ankara: Güneş kitabevi, 1990: 256-66.
- 21-Clara M, Maskar Ü. Histoloji 2, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul: Sermet Matbaası, 1970: 358-71.
- 22-Nowak M, Rebuffat P, Mazzocchi G, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Gestational changes in hamster adrenal cortex: morphometric and ultra-structural stereologic studies. Cell Tissue Res 1989; 256: 241-6.
- 23-Brody RI, Black VH. Acyl-coenzim A: cholesterol acyltransferase and cholesterol ester hydrolase in the outer and inner cortices of the guinea pig adrenal: effects of adrenocorticotropin and dexamethasone. Endocrinology 1988; 122: 1722-31.
- 24-Andreis PG, Rebuffat P, Belloni AS, Neri G, Cavallini L, Gottardo G, Mazzocchi G, Coi A, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. Stereological and functional investigations on isolated adrenocortical cells: zona fasciculata / reticularis cells of chronically ACTH-treated rats. Cell Tissue Res 1989; 258: 43-51.
- 25-Rebuffat P, Belloni AS, Rocco S, Andreis PG, Neri G, Malendowicz LK, Gottardo G, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. The effects of ageing on the morphology and function of the zonae fasciculata and reticularis of the rat adrenal cortex. Cell Tissue Res 1992; 270 (2): 265-72.
- 26-Nowak M, Nussdorfer GG, Nowak KW, Mazzocchi G, Malendowicz LK. Gestational changes in hamster adrenal cortex: stereologic and functional studies. Res Exp Med 1990; 190: 163-71.
- 27-Erez S. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji: Üremenin Endokrin Fizyolojisi, Altınca Baskı, 1985: 955-966
- 28-Jones T, Griffiths K. Ultramicrochemical studies on the site of formation of dehydroepiandrosterone sulphate in the adrenal cortex of the guinea-pig. J Endoc 1968; 42: 559-65.
- 29-Martin KO, Black VH. Effects of age and adrenocorticotropin on microsomal enzymes in guinea pig adrenal inner and outer cortices. Endocrinology 1983; 112 (2): 573-9.
- 30-Black VH, Barilla JR, Martin KO. Effects of age, adrenocorticotropin, and dexamethasone on a male-specific cytochrome p450 localized in the inner zone of the guinea pig adrenal. Endocrinology 1989; 124 (5): 2494-8.
- 31-Gonzalez-Hernandez JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Geschwend JF, Adler G, Scherbaum WA. Macrophages within the human adrenal gland. Cell Tissue Res 1994; 278: 201-5.
- 32-Gonzalez-Hernandez JA, Ehrhart-Bornstein M, Spath-Schwalbe F, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adrenal cells express tumor necrosis factor-alpha messenger ribonucleic acid: evidence for paracrine control of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 807-13.
- 33-Andreis PG, Neri G, Mazzocchi G, Musajo F, Nussdorfer GG. Direct secretagogue effect of corticotropin-releasing factor on the rat adrenal cortex: the involvement of the zona medullaris. Endocrinology 1992; 131: 69-72.
- 34-Jones CT, Edwards AV. Release of adrenocorticotropin from the adrenal gland in the conscious calf. J Physiol (Lond.) 1990; 426: 397-407.
- 35-Zoumakis E, Makrigiannakis A, Margioris A, Stourmaras C, Gravanis A. Corticotropin releasing hormone (CRH) in normal and pregnant uterus: Physiological Implications. Front Biosci 1996; 1: 1-8.
- 36-You-Fen KE, Seemayer TA, Palfree RG, Lapp WS. Increased expression of proopiomelanocortin (POMC) mRNA in adrenal glands of mice undergoing graft-versus-host disease (GVHD): Association with persistent elevated plasma corticosterone levels. Clin Exp Immunol 1995; 102: 596-602.
- 37-Miller L, Hunt JS. Sex steroid hormones and macrophage function. Life Sci 1996; 59: 1-14.
- 38-Magalhaes MM, Magalhaes MC. Effects of ovariectomy and estradiol administration on the adrenal macrophage system of the rat. Cell Tissue Res 1984; 238: 559-64.