

## BÖBREKÜSTÜ BEZLERİNDEN SALGILANAN HORMONLAR

Dr. Elvan ÖZBEK\*

### HORMONES OF ADRENAL GLANDS

#### ÖZET

Böbreküstü bezleri, yaşam için bulunması zorunlu olan bir çift endokrin organdır. Bu çalışmada, böbreküstü bezlerinden salgılanan hormonların biyokimyası ve histofizyolojisi hakkındaki klasik bilgiler ile son literatür verileri derlenerek sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Böbreküstü bezleri, Hormon, Biyokimya, Histofizyoloji

#### SUMMARY

Adrenal glands are a pair of endocrine organs and are essential for life. In this study, classical knowledge and recent literature related to biochemistry and histophysiology of hormones of adrenal glands were reviewed.

**Key Words:** Adrenal glands, Hormone, Biochemistry, Histophysiology.

#### GİRİŞ

Retroperitoneal olarak her bir böbreğin üst kutbunda yer alan böbreküstü bezleri, insanda 5x3x1 cm. boyutlarında küçük birer organ olmalarına karşın, organizmanın yaşımını devam ettirebilmesi için vazgeçilemeyecek derecede önemli fonksiyon görürler. Bezlerden herbiri embriyolojik ve histolojik yönden farklı iki bölgeden oluşur. Organın santral kısmında yer alan bölüme medulla, medullayı çevreleyen kuşatan periferik bölüme ise korteks adı verilir. Korteks de dıştan içe doğru zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis olmak üzere üç tabaka içerir. Gelişimi ve yapısı birbirinden farklı olan korteks ile medullanın salgıladığı hormonlar da farklıdır.<sup>5,18,20-22,33,35,38</sup>

#### ADRENOKORTİKAL HORMONLAR

Adrenokortikal hormonlar steroid yapısındadır ve günümüze değin, adrenal bezden 50 kadar steroid izole edilmiştir. Ancak bunların çoğu ara ürünlerdir. Sadece birkaçı belli oranlarda salgılanır ve çok azının belirgin hormonal aktivitesi vardır.<sup>68</sup> Adrenal korteks hormonları mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve gonadokortikoidler (seks steroidleri) olmak üzere üç temel gruba ayrılırlar. Mineralokortikoidler zona glomerulozada üretilir. Zona fasikülata ile zona retikularis birlikte glukokortikoidleri ve seks steroidlerini üretirler. Adrenal korteksin varlığı, yaşam için mutlaka gereklidir. Adrenokortikal işlevlerin kaybına yol açan durumlarda replasman tedavisi yapılmazsa, yaşam sona erer.<sup>7,20,22,27,33,41,68,69</sup> Doğal glukokortikoidlerin hepsinde bir miktar mineralokortikoid aktivitesi ve

mineralokortikoidlerde de bir miktar glukokortikoid aktivitesi vardır. İnsanlarda adrenal yetmezliğin sadece mineralokortikoidlerle tedavisi genelde yeterli olmazken, farelerde mineralokortikoid uygulamasının oldukça yarar sağladığı gözlenmiştir.<sup>68</sup>

#### Biyokimyası:

Steroid hormonların tümü A,B,C,D olarak işaretlenmiş 4 adet halkadan oluşan siklopentanoperhidrofenantren çekirdeği içerir.<sup>34,68</sup> Steroid hormon sentezinin prekürsörü olan kolesterol, korteks hücreleri tarafından ya direkt olarak kandan alınır (eksojen kaynaklı) ya da granülsüz endoplazmik retikulumda (SER) asetattan sentezlenir (endojen kaynaklı)<sup>22,32,41,68,69</sup> İnsanda adrenal steroidogenez için eksojenöz lipoprotein-kolesterol, endojenöz kolesterolden daha az kullanılır. Adrenokortikotrop hormon (ACTH), eksojen kolesterol kullanımını artırır.<sup>8,29</sup> İnsan ve sığır adrenalinde, ACTH ile uyarlanmış eksojen kaynaklı kolesterol kullanımında, düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-kolesterol) yüksek dansiteli lipoprotein -kolesterolden (HDL-kolesterol) daha fazla tüketildiği gösterilmiştir. İnsan fötüsünün başlıca dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-sülfat) salgılayan adrenal korteks hücrelerinde ise ACTH'un varlığına bağımlı olmaksızın hem HDL hem de LDL uygulamasının kortizol, aldosteron ve DHEA-sülfat sekresyonunun önemli derecede artırdığı bildirilmiştir.<sup>29</sup>

**Açıl Koenzim A: Kolesterol açıl transferaz (ACAT)** enzimi, kolesterolü yağ asitlerine esterifiye ederek adrenokortikal hücrelerde depolanmasını sağlar. Lipid damlacıkları şeklinde depolanan kolesterol esterleri (EC), *kolesterol ester hidrolaz (CEH)* enzimiyle serbest kolesterole (FC) dönüştürülür ve mitokondriyuma girer.<sup>16</sup>

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

FC burada sitokrom *p-450* yan zincir parçalayıcı enzim (*P-450<sub>sec</sub>*) tarafından pregnenolona çevrilir. Mitokondriyumdan SER'a geçen pregnenolon, *3β-hidroksisteroiddehidrogenaz* (*3β-HSD*) ve *δ 5-4 izomeraz*'ın etkileriyle progesterona dönüştürülür. Zona glomeruloza hücreleri bir SER enzimi olan *17α-hidroksilaz*'ı içermediği için progesteron bu hücrelerde C-21 konumunda *21 hidroksilaz* ile hidroksillenerek aktif bir mineralokortikoid olan 11-dezoksikortikosterona (11 DOC) çevrilir.<sup>68</sup> Oysa yapılan son çalışmalarda invitro ATH uygulamasına zona glomeruloza hücrelerinin kortizol sentezleyerek yanıt verdiği ve böylece kortizol üretimi için bulunması zorunlu olan *17α-hidroksilaz*'ı içerdiği kanıtlanmıştır. Sonuçta kolesterol depolarının mobilizasyonu yönünden, ACTH'a yanıt vermede lipidden zengin zona fasikülata hücrelerinin lipidden fakir zona glomeruloza hücrelerinden daha önce harekete geçebileceği şeklinde yorum getirilmiştir.<sup>17</sup> C-21 hidroksilasyonu, hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid aktivitesi için gereklidir. 11 DOC'un C-11 konumunda *11β-hidroksilaz* ile hidroksilasyonu sonucu, glukokortikoid aktivitesi ve zayıf bir mineralokortikoid aktivitesi olan (aldosteron etkinliğinin yüzde 5'inden az) kortikosteron oluşur. Kortikosteron, sıçanlarda en güçlü glukokortikoiddir. Ancak C-17'de hidroksil grubu olan steroidlerin çoğu, daha fazla glukokortikoid aktivitesi ve daha az mineralokortikoid aktivitesi gösterirler. Kortikosteron, sadece zona glomeruloza hücrelerinde bulunan ve mitokondriyal bir enzim olan *18-hidroksilaz* ile 18-hidroksikortikosterona ve bu da yine glomeruloza hücrelerine özgü *18-hidroksisteroiddehidrogenaz* (*18-HSD*) enzimi ile aldosterona çevrilir.<sup>25,32,41,68</sup>

Glukokortikoid sentezinde sırasıyla C-17, C-21 ve C-11 konumlarına etki eden üç adet hidroksilaz enzimi kullanılır. İlk iki reaksiyonun hızlı olmasına karşın C-11 hidroksilasyonu oldukça yavaştır. *17α-hidroksilaz* enziminin etkisi ile progesterondan *17α-hidroksiprogesteron*, pregnenolondan ise *17α-hidroksipregnenolon* oluşur. *3β-HSD* ile *δ 5.4 izomeraz*'ın *17α-hidroksipregnenolona* etki etmesiyle sonuçta yine *17α-hidroksiprogesteron* ortaya çıkar. Bunun da C-21 konumunda *21 hidroksilaz* enzimi ile hidroksillenmesi sonucu 11 dezoksikortizol oluşur. Bu ise C-11'de *11β-hidroksilaz* ile hidroksillenerek insanlardaki en güçlü doğal glukokortikoid olan kortizolü oluşturur. *17α-hidroksilaz* ile *21 hidroksilaz*

SER enzimleri olmalarına karşın, *11β-hidroksilaz* mitokondriyal bir enzimdir.<sup>68,69</sup>

Adrenal korteks tarafından üretilen temel androjen, dehidroepiandrosteron'dur (DHEA). *17 hidroksipregnenolonun* çoğu glukokortikoid yolunu takip ederken az bir kısmı *17,20 liyaz*'ın etkisiyle 2 karbonlu yan zincirini kaybederek DHEA'a dönüşür. *17,20 liyaz* enzimi adrenaller ve gonadlarda bulunur. DHEA'nun zayıf bir androjenik etkisi vardır. DHEA-sülfatın 16  $\alpha$ -hidroksil türevi, gebelikte östriolün plasentada sentezlenmesinde ön madde olarak kullanıldığı için yaşamsal bir öneme sahiptir.<sup>69</sup> *3β-HSD* ve *δ 5,4 izomeraz*'ın etkileriyle DHEA, androstenediona dönüşür. Adrenalde androstenedionun az bir kısmı da *17,20 liyaz* etkisiyle *17 hidroksiprogesterondan* oluşmaktadır. Androstenedionun C-17 konumunda redüksiyonu ile en etkili adrenal androjen olan testosteron oluşur, ancak bu dönüşümün büyük kısmı diğer dokularda olur.<sup>25,41,68,69</sup> Aynı zamanda bir östrojen prekürsörü olan androstenedion karaciğer, yağ dokusu, çizgili kas ve bazı meme tümörlerinde bulunan enzimlerle kısmen östrona ve daha sonra östradiole dönüştürülür.<sup>34</sup>

Testosteron veya androstenedionun adrenalde östradiol ve östrona çevrilebilmesi olası görünmemekle<sup>34,69</sup> birlikte adrenal venöz kandan çok az miktarda östradiol (testosteronun aromatisasyonundan) izole edilebildiği<sup>68</sup> ve insan adrenal bezinin çok az miktarda östrojen sentezleyebildiği de<sup>21,28,33,38,41</sup> bildirilmektedir.

### Histofizyolojisi

Adrenokortikal büyüme ve sekresyon aktivitesi, başlıca ACTH tarafından düzenlenir. Bu nedenle, adrenokortikal hormonlara geçmeden önce ACTH'dan bahsetmek daha yararlı olacaktır. ACTH, ön hipofizin bazofil hücrelerinde yapılan 39 aminoasitli bir polipeptittir. ACTH'un ön hipofizden salınması, hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) kontrolü altındadır. CRF'nin hipotalamik sekresyonunu, kolinerjik nöronlar uyarırken, adrenerjik nöronlar inhibe eder.<sup>41</sup> CRF yokluğunda, ön hipofizden çok az miktarda ACTH salgılanabilir.<sup>28</sup> Plazmadaki serbest kortizol, hem hipotalamusa hem de ön hipofize direkt negatif "feedback" mekanizmasıyla etki ederek her iki hormonun salgılanmasını kontrol eder. Ayrıca kimyasal, fiziksel ve mental stresler, hipotalamusu uyararak ACTH sekresyonunu artırır.<sup>21,27,41</sup> ve buna bağlı olarak plazma kortizol seviyesi, normalin 20 katına kadar yükselebilir.<sup>27</sup>

ACTH'un izole zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis hücrelerinden, postprogesteron steroidlerinin salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir. CRF'ün de hipofizektomize sıçanlarda<sup>2,15</sup> ve ayrıca izole adrenal dokusundan<sup>1,71</sup> kortikosteron sekresyonunu artırdığı, ancak CRF'ün bu etkisinin ACTH'un oluşturduğu etkinin yarısından daha az olduğu bildirilmektedir.<sup>71</sup>

ACTH'un ve kortizolün sekresyonunda, biyolojik saate göre düzenlenmiş bir ritim (diurnal, sirkadian veya günlük ritim) söz konusudur. Normal bireylerde ACTH'un sabahki kan seviyesi, akşamkinden daha yüksektir. ACTH-kortizol sekresyonu, uykunun üçüncü-beşinci saatinden itibaren belirgin bir şekilde artmaya başlar ve uyanana kadar, hatta uyandıktan sonraki kısa bir süre içinde de yükselmeye devam eder. Sonra ani bir şekilde sekresyon miktarında düşüş gözlenir. Kişi, uyku saatlerini değiştirirse, bu siklus da ona uygun olarak değişir.<sup>28,34,41</sup>

ACTH, adrenokortikal hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak, *adenilat siklaz* enzimini aktive eder. Bu enzim, adenozin trifosfatı (ATP), siklik adenozin monofosfata (cAMP) çevirir.<sup>22,28,41,68</sup> ACTH uyarısından sonra 3 dakika içinde cAMP maksimum seviyeye ulaşır.<sup>28,41</sup> ATP'nin cAMP'ye dönüşümüyle, adrenokortikal lipid damlalarında depolanan EC'ü, FC'e hidrolize eden *CEH* enzimi aktive olur.<sup>22</sup> cAMP, adrenal korteksin anahtar enzimleri olan *protein kinaz*'ların aktivasyonunda, bir kofaktör gibi iş görür. *Protein kinaz*'lar ATP'den fosfat radikallerinin bir proteine transferini katalize ederler. Bu proteinler direkt veya indirekt yoldan, adrenokortikal büyümeyi ve steroidogenezi artırır.<sup>41</sup> cAMP'nin glukoz metabolizmasında fosfoglukonat yolunu aktive etmesi ile oluşan NADPH'nin (redüklenmiş nikotinamid adenin dinükleotid-fosfat), oldukça yüksek hidroksilasyon gücü vardır. Bu nedenle NADPH, adrenokortikal steroidogenezin önemli kontrolcülerinden biridir.<sup>28</sup>

ACTH uygulamasından sonra adrenokortikal hücrelerdeki lipid damlalarında azalma, yoğun sekresyon granüllerinde çoğalma, SER ve mitokondriyumların hem sayısında hem de mitokondriyal krista yüzeylerinde artma, Golgi kompleksinde genişleme görülür.<sup>13,22,56</sup> ACTH, tüm adrenokortikal hücrelerde mitokondriyum yarı ömrünü uzatıp mitokondriyumlarda büyüme ve çoğalmayı uyarır.<sup>61,72,79,92</sup> Bilindiği gibi steroid hormon pre-kürsörü olan kolesterol, adrenokortikal hücrelerde yağ damlaları şeklinde depolanmıştır ve kolesterolden steroid hormon sentezlenmesinde iş gören enzimler, adrenokor-

tikal hücrelerin SER ve mitokondriyumlarında lokalize olmuştur.<sup>22,68</sup> ACTH, *17 α-hidroksilaz*'ı, *21 hidroksilaz*'ı ve kolesterol sentezinde kullanılan *3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim (HMG CoA) redüktaz*'ı artırarak zona glomeruloza ve zona fasikülata kortikosteroid sekresyonunu fazlalastırır.<sup>12,17</sup> Steroid salgılayan hücrelerde Golgi kompleksinin rolü tam aydınlatılmamış olmakla beraber, ara steroid moleküllerinin sülfatasyonunda ve steroid hormonların taşıyıcı proteinlere bağlanmasında görevli olabileceği düşünülmektedir.<sup>22</sup> ACTH uyarısından sonra yaklaşık 3 dakika içinde, steroid hormonlarda artış gözlenir.<sup>41,69</sup> ACTH her bir adrenokortikal zonun parankimal hücre sayısında artışa sebep olur. Zona glomerulozada ve belki zona fasikülata "hücre doğum oranı"nı artırarak, yeni oluşan hücrelerin sentripetal göçünü ve zona retikulariste birikmesini fazlalastırır.<sup>102</sup> Adrenal kortekste bol miktarda askorbik asit vardır.<sup>18,21,34</sup> ve ACTH uyarısından sonra askorbik asit içeriğinde azalma saptanır.<sup>18,21,41,69</sup> ACTH, adrenal bez ağırlığında da artışa sebep olur.<sup>41,51,69,70</sup> ACTH, ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezini artırarak adrenokortikal büyümeyi hızlandırır.<sup>68,69</sup> CRF ve ACTH uygulamasından 8 gün sonra sıçan adrenal bez ağırlığında artış gözlenmiştir. Her iki hormon tedavisinden sonra, adrenokortikal zonların hacimlerinde, adrenokortikal hücrelerin hem hacminde hem de sayısında artış olduğu saptanmıştır.<sup>70</sup> ACTH'un bunlardan başka, ekstraadrenal dokularda adipokinetik ve melanosit stimüle edici etkileri de vardır.<sup>7,27,28,41,69</sup> Melanosit stimüle edici hormon(MSH), melanositlerde deriye koyu renk veren melanosit pigmentinin yapımını artırır. α-MSH'un kimyasal yapısı, ACTH'un ilk 13 aminoasitlik kısmıyla aynıdır.<sup>27,28,41</sup> Otoimmün veya dejeneratif bir olaya bağlı olarak, primer adrenokortikal yetersizlik sonucu gelişen Addison hastalığında<sup>25,32,41,100</sup> görülen hiperpigmentasyonunun sebebi, yapı olarak α-MSH'a benzeyen ACTH'un çok fazla salgılanmasıdır. ACTH, MSH'un melanositler üzerindeki etkisinin 1/30'una sahiptir.<sup>27,28</sup> Ayrıca ACTH, lipoliz ve yağ asidi mobilizasyonuna yol açan β-lipotropin (β-LPH) ile idantik olan 7 aminoasitlik bir dize içerir (ACTH<sub>4-10</sub> ile β-LPH<sub>47-53</sub> idantik).<sup>34,68</sup>

#### Mineralokortikoidler:

Mineralokortikoidler, zona glomerulozdan salgınırlar. İnsanda doğal mineralokortikoid hormonların en önemlisi aldosterondur. Aldosteron, tüm mineralokortikoid aktivitenin yüzde 95'inden

sorumludur.<sup>7,27,28,34</sup> Sırasıyla 11-DOC, 18 hidroksi-kortikosteron ve kortikosteronun etkileri daha zayıftır. 11-DOC'un mineralokortikoid gücü, aldosteronunkinin 1/15'i kadardır. Kortikosteronun etkinliği ise çok daha azdır. Buna karşın kortikosteron, sıçanda en güçlü glukokortikoid etkiden sorumludur.<sup>34,68</sup> Kobayda ise zona glomerulozadan salgılanan mineralokortikoidlerin en önemlisi, kortikosterondur.<sup>8</sup> Aldosteronun başlıca etkisi, vücutun sıvı-elektrolit dengesini sağlamak amacıyla sodyum ve potasyum iyonları üzerinedir. Aldosteron böbrek tubuluslarından sodyum iyonlarının geri emilimi ve potasyum iyonlarının sekresyonu için gerekli enzimlerin yapımı ile ilgili hücre çekirdeklerine etki ederek haberci-RNA (mRNA) üretecek genleri uyarır.<sup>7,34</sup> Aldosteron, böbrekte tubulus distalis kontortus ile kollektör kanallardan (özellikle başlangıç kısmından) ve barsaklardan sodyum emilimini artırırken, tükrük ve ter bezleri yoluyla olan sodyum kaybını da azaltır. Böylece ekstrasellüler sıvıda sodyum iyon konsantrasyonunu yükseltirken, potasyum iyonunun kandan ultrafiltrata verilmesini artırır. Anyonların, özellikle de klorürün, elektrostatik denge gereği sodyumu takiben ekstrasellüler sıvı içine çekilmesi de artar. Böylece klor, aldosteron tarafından dolaylı olarak etkilenir. Su, pasif olarak sodyum iyonlarını izler. Aldosteron, hidrojen ve amonyumun böbreklerden itrahını da uyarır. Sodyum bikarbonat, vücutun yedek alkalisidir. Hidrojen ise, ara metabolizma sırasında oluşan artık maddedir. Aldosteron böylece vücutun asit-baz dengesini de ayarlar.<sup>7,27,28,34,41,68,69</sup> Aldosteron yokluğunda, günlük idrarla 20 gr sodyum kaybedilir. Bu ise tüm vücut sodyumun yüzde 1'ine eşittir. Sodyum eksikliğine bağlı olarak ekstrasellüler sıvı hacmi, normalin yüzde 20-25 altına iner. Ekstrasellüler sıvıda potasyum iyon konsantrasyonunun artması ise, kardiyotoksik etki yapar. Mineralokortikoid tedavisi yapılmazsa, bu olaylar 3 günle 2 hafta arasında ölümle sonuçlanır.<sup>27</sup>

Aldosteronun aşırı salgılandığı hastalıklardan olan primer aldosteronizmde (Conn sendromu) canlıda hipertansiyon, polidipsi, poliüri, hipopotasemi ve alkalozaya bağlı klinik tablo gelişir.<sup>7,28,34,41,100</sup> Ayrıca normal olarak gebelikte ve östrojen alımında fizyolojik dozun üzerine çıktığı hallerde (örneğin oral kontraseptiflerle), plazma renin aktivitesinin artmasına bağlı olarak sekonder hiperaldosteronizm gelişebilir.<sup>41</sup>

Aldosteron üretimi, renin-anjiyotensin sistemi, ekstrasellüler sıvının potasyum iyon konsantrasyonu ve ACTH tarafından düzenlenir. Sodyumun ve nöral mekanizmaların da etkisi vardır.<sup>7,25,27,28,30,68,69</sup>

Plazmadaki potasyum konsantrasyonunun yükselmesi, aldosteron sekresyonunu artırır.<sup>7,27,28,30,34,41,68,69</sup> Potasyumda 0.1 meq/L kadar ufak bir artış bile, aldosteron üretimini uyarır.<sup>68</sup> Potasyum iyonunun etkisi, direkt adrenokortikal hücreler üzerinedir.<sup>27,69</sup> Ancak bunun intrasellüler mekanizması bilinmez. Potasyum, zona glomerulozadaki büyümeyi ve steroidojenik kapasiteyi direkt uyarıcı etkisini gösterebilmek için, aynı zamanda anjiyotensin II'ye ve ACTH'a gerek duyar.<sup>65</sup>

Renin, böbrekte jukstaglomeruler aparatustaki epiteloid hücrelerden salgılanan bir enzimdir. Renin salınımı ile ilgili fizyolojik regülatörlerin çoğu, renal baroreseptörler yoluyla etki ederler. Ayrıca tubulus distalis kontortustan geçen ultrafiltratın sodyum konsantrasyonu, jukstaglomeruler aparatusun makula densası tarafından algılanarak, renin salınımı üzerine etkili olur. Renin, karaciğerde yapılan bir globulin olan anjiyotensinojeni, anjiyotensin I'e çevirir.<sup>5,7,22,28,32-35,38,41,69</sup>

Karaciğerde anjiyotensinojenin sentezi, glukokortikoidler ve östrojen tarafından artırılır.<sup>68</sup> Akciğerlerde, endotelial hücrelerde ve plazmada bulunan bir glukoprotein olan *anjiyotensin konverting enzim*, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirir. Anjiyotensin II, arterioller vazokonstriksiyon yaparak kan basıncını artırır. *Anjiyotensin konverting enzim*, güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin de yıkıma uğrattır ve böylece iki yoldan kan basıncını artırıcı etki yapar.<sup>68</sup>

Anjiyotensin II, zona glomerulozaya direkt etki ederek aldosteron üretimini en güçlü uyarıcı maddedir.<sup>7,21,28,34,41,68,69</sup> Aynı zamanda renin sekresyonu üzerine "negatif feedback" sistemi ile direkt inhibe edici etki gösterir.<sup>34,41,68</sup> Sıçanda kısa süreli (1 saat) anjiyotensin II uygulaması, zona glomeruloza hücrelerinde lipid depleksiyonuna sebep olur ve plazma aldosteron konsantrasyonunda önemli bir artış gözlenir.<sup>64</sup> Uzun süreli anjiyotensin II uygulaması sonucunda, zona glomerulozanın ve onun hücrelerinin hacminde artış, SER ile mitokondriyumlarda hipertrofi <sup>64,76</sup> ve 18 hidroksilaz aktivitesi ile aldosteron sekresyonunda artma<sup>76</sup> saptanır. Renin- anjiyotensin sistemi, zona glomerulozadaki büyümeyi ve steroidojenik kapasitenin hem korunması hem de stimülasyonu için gereklidir.<sup>63,83</sup>

Plazma renin aktivitesinde ve aldosteron salgılanmasında diurnal bir ritim vardır. Plazma renin aktivitesi, öğleden sonra sabahkinden daha düşüktür. Aldosteron sekresyonu da sabah, öğleden sonrakine göre daha yüksektir. Bu ritim, sinir sistemi tarafından kontrol edilir. cAMP,

epinefrin ve norepinefrinin, renal hücre süspansiyonlarında renin üretimini artırdığı gösterilmiştir.<sup>41</sup>

Renin-anjiyotensin sistemi farmakolojik olarak bloke edildikten sonra uzun süreli (3 hafta) sodyum kısıtlaması uygulanan sıçanlarda, plazma aldosteron seviyesinin yükseldiği, zona glomeruloza hücrelerinde hipertrofi ve bu hücrelerdeki lipid damlalarının hacminde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>86,94,95</sup> Aynı zamanda bu hayvanların zona glomerulozasında renin benzeri aktivite artışının olduğu ve buradaki hücrelerde prorenin veya renin olduğu düşünülen yoğun granüllerin miktarında önemli artış gözlemlendiği, sonuçta zona glomeruloza hücrelerinin intraadrenal renin üretimi yapabileceği bildirilmiştir.<sup>86</sup> Bunun yanı sıra farelerde fetal yaşamın son dönemlerinde adrenokortikal hücreler tarafından geçici olarak renin üretilip salgılandığı gösterilmiştir.<sup>37</sup>

Bazı türlerde anjiyotensin II, aldosteron üretiminin eşdeğer güçte bir stimülatörü olan anjiyotensin III'e dönüşür. İnsanlarda anjiyotensin II'nin plazma düzeyi, anjiyotensin III'ünkünden 4 kat fazladır.<sup>68</sup>

Anjiyotensin II ve potasyum, sadece aldosteron salgılanmasını uyarırken, ACTH akut olarak hem aldosteron hem de kortikosteron sekresyonunu artırır.<sup>30</sup> ACTH, aldosteron salgılanmasına olanak sağlayan bir rol oynar.<sup>28,69</sup> Sıçanlarda zona glomerulozanın büyümesi ve steroid sentezi, sodyum yüklemesiyle ve deksametazonla inhibe edildiği zaman, anjiyotensin II tek başına geri döndürücü etki gösteremez. Bu hayvanlara aynı zamanda koruyucu dozda ACTH uygulandığında ise, anjiyotensin II güçlü bir adrenoglomerulotropik etki yapar.<sup>60</sup>

Hipofizektomiden sonra, aldosteron salgısı yaklaşık yarı yarıya azalır. Öte yandan normal insana dışardan ACTH enjeksiyonu ile, ilk birkaç gün aldosteron sekresyonu artarken, daha sonra ACTH etkisiz kalır.<sup>34</sup> Sıçanda kısa süreli ACTH uygulaması, zona glomeruloza hücrelerindeki lipid damlalarının hacminde azalmaya, kortikosteronun ve aldosteronun plazma ve intrasellüler konsantrasyonlarında yükselmeye sebep olur. Bu hayvanlarda 3  $\beta$ -HSD, 11  $\beta$ -hidroksilaz ve 18-hidroksilaz aktivitelerinde artış saptanmıştır.<sup>58</sup> Uzun süreli ACTH uygulamasından sonra ise zona glomerulozada ve onun parankimal hücrelerinde hipertrofi, SER ve mitokondrium hacminde artış, tubulo-lameller tarzdaki mitokondriyal kristallerin homojenöz veziküler şekle değiştiği gözlemlenmiştir. Böylece zona glomeruloza hücreleri, zona fasikülata hücrelerine benzer yapı kaza-

nır.<sup>3,58,78,91</sup> Ayrıca 3  $\beta$ -HSD ve 11 $\beta$ -hidroksilaz aktivitesindeki artmaya karşın, 18-hidroksilaz aktivitesi düşer.<sup>88</sup> Kronik ACTH uygulaması, kortikosteronun plazma ve intrasellüler konsantrasyonunun arttırırken, aldosteronun konsantrasyonunu bazal seviyenin altına düşürür.<sup>3,58</sup>

Anjiyotensin II, ACTH'un adrenoglomerulotropik etkisini iletir. Ancak anjiyotensin II, ACTH'un mitokondriyal transformasyon yapıcı ve aldosteron sekresyonunu düşürücü etkisini engelleyemez.<sup>91</sup>

Kısa süreli  $\alpha$ -MSH uygulaması ise, sıçanda zona glomeruloza hücrelerinden lipid deflesyonuna ve plazma aldosteron seviyesinde yükselmeye sebep olduğu halde, zona fasikülata hücrelerini ve kandaki kortikosteron seviyesini etkilemez.<sup>77,96</sup>  $\alpha$ -MSH'un uzun süreli kullanımı, zona glomerulozada hipertrofiye ve plazma aldosteron konsantrasyonunda daha da yükselmeye yol açar.<sup>57,66,96</sup>  $\alpha$ -MSH, bu etkilerin gösterilmek için, dolaşımında normal seviyede anjiyotensin II'nin varlığına gereksinim duyar.<sup>66,77</sup>

Kronik prolaktin uygulaması da sıçan zona glomerulozasında büyümeyi ve aldosteron üretimini uyarır.<sup>67,90</sup> Dopamin, prolaktinin hipofizden salınımını baskılayarak antiadrenoglomerulotropik etki gösterir. Sodyum kısıtlamasının dopaminergic sistem aktivitesini hafifleterek oluşturduğu adrenoglomerulotropik etkisi, dopamin supresyonundan kurtulan prolaktin sekresyonunun artmasına bağlıdır.<sup>84,95</sup>

Ayrıca melatonin de sıçanlarda zona glomerulozanın büyümesi ve steroidogenezi üzerinde güçlü bir stimülatör etki gösterir.<sup>88</sup>

Somatostatin ise anjiyotensin konvertir enzimi inhibe ederek zona glomerulozanın büyümesini ve steroidojenik kapasitesini baskılar.<sup>89,93</sup>

Yaşlanmaya bağlı olarak plazma ACTH seviyesi artarken plazma renin aktivitesi düşer ve böylece plazma aldosteron konsantrasyonunda da azalma olur. Anjiyotensin II üretiminin azalmasına karşın ACTH sekresyonu arttığı için, zona glomerulozanın büyümesi yaşlanma sürecinde değişmeden korunur.<sup>6</sup>

#### Glukokortikoidler ve Gonadokortikoidler:

Zona fasikülata ve belki zona retiküleriste de <sup>22,32,34</sup> sentez edilen glukokortikoidlerin insanda en çok salgılananı kortizoldür (hidrokortizon) ve bu, glukokortikoid aktivitenin yüzde 95'inden sorumludur.<sup>7,27</sup> Kortizonun, kortikosteronun ve 11-DOC'un glukokortikoidgücü daha azdır.<sup>28,34,41</sup> İnsanda olduğu gibi kobayda da

zona fasikülata hücreleri birincil derecede kortizol salgıladığı halde,<sup>8</sup> sıçandaki en önemli glukokortikoid kortikosterondur.<sup>34,68</sup>

Glukokortikoidlerin başlıca etkileri karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerinedir. Glukokortikoidler, karaciğerde glukoneogenezi artırır. Glukozun hücre içine girişini engeller. Böylece hiperglisemiye yol açarlar. Karaciğerde ve daha az olmak üzere çizgili kaslarda glikojen yapımını artırır. Genellikle protein sentezini inhibe eder ve yıkımını artırır (katabolik etki). Katabolik etki en şiddetli timusta, lenf düğümlerinde ve dalakta olur. Protein yıkımından arta kalan aminoasitler, karaciğerde deamine edilerek glukozla çevrilir ve deaminasyon sonucu üre ve amonyak oluşumu artar. Aminoasitlerin, karaciğer hücreleri dışındaki diğer hücrelere girişini azaltır ve plazma aminoasit düzeyini yükseltir. Yüksek dozları, lipolizi hızlandırır ve vücuttaki yağ dağılımını değiştirir. Ekstremitelerdeki cilt altı yağ dokusunu eritmelerine karşın ensede, supraklavikular bölgede ve yüzde cilt altı yağ dokusunu artırır. İltihap olayını inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluştururlar. Yüksek dozları, antikor oluşumunu azaltır. Eritrosit, nötrofil lökosit ve trombosit yapımını artırır, eozinofil lökosit ve lenfosit düzeylerini düşürürler. Kemiklerin protein matrisini bozarak ve kalsiyumun barsaklardan emilimini azaltıp böbreklerden atılımını artırarak, osteoporoza yol açarlar. Gebelerde yüksek dozları doğumu başlatır. Fazlalığı büyüme hormonunu inhibe eder. Damar düz kaslarının ve miyokardın adrenerjik stimülasyona verdiği cevabı artırır. Santral sinir sistemi üzerinde hafif eksitator etki yaparak öfori, iritabilite, heyecan, hiperkinezi ve nadiren psikoz oluştururlar.<sup>7,25,28,34,41,68,69</sup> Glukokortikoid sekresyonunun kontrol edilemez biçimde çok fazla artmasına bağlı olarak gelişen "Cushing" sendromunda, glukokortikoidlerin yukarıda sayılan etkileriyle oluşan bir klinik tablo ortaya çıkar.<sup>25,27,28,32,41,100</sup>

Zona retikularisten ve kısmen zona fasikülata'dan da<sup>22,32</sup> salgılanan androjenlerin miktarca en fazla olanı, DHEA'dur. Ancak bunun androjenik etkinliği düşüktür<sup>25,34,68,69</sup> ve bu etki, testiküler androjenlerin etkisinin 1/5'inden daha azdır. Kobayda DHEA'nun sülfatasyonu, adrenal korteksin zona retikularis hücrelerinde yapılır ve DHEA ile DHEA-sülfat birbirine dönüşebilir.<sup>31</sup> DHEA-sülfat inaktiftir.<sup>68</sup> Adrenal korteksten, daha düşük oranda adrostenedion ve çok az miktarda da testosteron salgılanır.<sup>25,34,69</sup> Periferde ve çok daha düşük miktarda adrenal korteste, androstenedion ile testosteron birbirine

dönüşebilir. Testosteron en güçlü androjenik hormondur. Ancak korteksten salgılanan miktarı, testislerden salgılanan yanında çok düşük olduğu için, erişkin erkeklerde fazla bir fizyolojik veya patolojik öneme sahip değildir.<sup>25,34</sup> Kadınlarda ise adrenal korteksten salgılanan androjenler önem kazanır. Kadınlarda foliküler fazda, dihidrotestosteronun yarısı ve testosteronun 2/3'ü adrenokortikal kaynaklıdır. Siklus ortasında ovaryumlar daha aktif olduğu için, adrenal bezin katkıları yüzde 50'nin altına düşer.<sup>25</sup>

Androjenik hormonların başlıca etkileri protein metabolizması ve sekonder seks karakterleri üzerinedir. Aminoasitlerden protein sentezini artırır (anabolik etki). Kemiklerin olgunlaşmasını hızlandırır. Kas kitlesini ve gücünü artırır. Fazla salgılanmaları, kadınlarda maskülenizasyona ve erkek çocuklarında sekonder seks karakterlerinin erken görülmesine yol açar.<sup>25,28,34,41,69,100</sup> Kortizol sentezinde gerekli enzimlerin herhangi birinin (en çok 21 hidroksilaz) doğumsal defekti sonucu oluşan ve otozomal resesif geçişli olan konjenital adrenal hiperplazide (adrenogenital sendrom) adrenal kortizol üretiminin yapılamamasına bağlı olarak sürekli artan ACTH salgısı sebebiyle, fötüs adrenalinin androjen sekresyonu fazlalığı ve bebeğin cinsiyeti kız ise psödohermafroditizm gelişir.<sup>25,69,100</sup>

Zona fasikülata ve zona retikularisin fonksiyonları, ACTH'un kontrolü altındadır.<sup>21,28,69</sup> ACTH, hem zona fasikülata interna ile zona retikularisin hacimlerini artırır<sup>4,14</sup> hem de kortizol ve kortikosteron konsantrasyonlarını yükseltir.<sup>4,51,56,62,98</sup> ACTH uygulamasının akut fazında, kortikosteron sekresyonunun artmasına paralel olarak zona fasikülata ile zona retikularis hücrelerindeki lipid damlalarında azalma görülmesine karşın, kronik ACTH uygulaması sonucunda söz edilen hücrelerin lipid damlalarında artış, steroid sentezinde iş gören enzimlerin yerleştiği SER ve mitokondriyumlarda hipertrofi gözlenir.<sup>4,85</sup> ACTH, kobay zona retikularisinde ACAT aktivitesini artırmasına karşın, CEH aktivitesini artırmadığı için, uzun süreli ACTH uygulamasından sonra kobayın zona retikularis hücrelerinde küçük lipid damlası birikimi olur.<sup>16</sup>

Adrenal bezin glukokortikoid sekresyonu ve lipid içeriği yaşa, türe, cinsiyete, gonadların fonksiyonuna ve çeşitli streslere bağlı olarak değişir.<sup>18,21</sup> Yaşlanmayla kolesterolün mitokondriyumda pregnenolona çevrilmesi, yani intrasellüler kullanımı azaldığı için,<sup>85</sup> adrenal bezden glukokortikoid sekresyonu, yaşın ilerlemesine bağlı olarak düşer<sup>26,85</sup> ve zona

fasikülata ile zona retikularis hücrelerinde, yaşlanmaya paralel giden kronik ACTH uyarısı sebebiyle lipid damlası birikimi görülür.<sup>85</sup> Özellikle zona fasikülata hücreleri yaşlılıkla büyüyerek bol lipidli olurlar ve hatta yağ hücresi görünümünü kazanırlar.<sup>18</sup> Gebelikte zona fasikülata ve retikularis hücrelerindeki lipid damlalarının hacmi önemli derecede artar.<sup>75</sup> Adrenokortikal hücrelerdeki FC ve EC konsantrasyonu, erkeklerde dişilerden daha fazladır.<sup>19</sup> Testosteron, adrenal kortekste lipid konsantrasyonunun artırdığı halde<sup>47</sup> östradiol, lipid damlalarındaki ve mitokondriyumlardaki FC ve EC konsantrasyonlarını düşürür.<sup>19</sup> Ancak dişi sıçanlarda, zona fasikülata ve retikularis hücrelerinde lipid damlalarının hacminin, erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup>

Dişideki plazma kortizol<sup>23,26</sup> ve kortikosteron<sup>40,42,47</sup> seviyeleri, erkektekinden daha yüksek olarak bulunmuştur. Testosteron, hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksını inhibe eder<sup>53,59</sup> ve ACTH seviyesini düşürür.<sup>49</sup> Testosteronun bu etkiyi, nüklear ve mitokondriyal RNA sentezini inhibe ederek gösterdiği bildirilmiştir.<sup>59</sup> Testosteron, "kolesterol yan zincir kopma aktivitesi"ni<sup>44</sup> ve bu aktiviteyle yakından ilgili olan nötral lipaz aktivitesini<sup>52</sup> inhibe eder. Buna bağlı olarak pregnenolon sentezi, erkekte dişiden daha düşüktür.<sup>44</sup> Sonuç olarak testosteron, kortikosteron konsantrasyonunu azaltır.<sup>40,47,59</sup> Östradiol ise, hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksını stimüle ederek<sup>40,53</sup> ACTH salınımını artırır<sup>101</sup> ve adrenal korteksin kortikosteron konsantrasyonunun yükseltir.<sup>47</sup> Sıçandaki plazma ACTH<sup>40</sup> ve kortikosteron konsantrasyonları<sup>40,42</sup> ile kobaydaki plazma kortizol seviyesi<sup>23,26</sup> dişilerde erkeklerden daha fazladır.

*δ*-hidrojenaz, zona retikulariste bulunan bir enzimdir. Yaşlanmayla birlikte bu zonun hacminin oldukça artmasına bağlı olarak *δ*-hidrojenaz aktivitesi de yükselir. Bu enzimin aktivitesindeki yükselme, kortizol sekresyonunda düşmeyle birlikte gider. Matürasyon boyunca kortizol sekresyonunun düşmesi, artan *δ*-hidrojenaz'ın kortizol katabolizmasını artırmasından olabilir. Dişi kobaylarda bu enzimin aktivitesi, erkeklerden daha düşüktür.<sup>26,55</sup>

*5 α-redüktaz* da kortikosteron sekresyonunu inhibe eden bir enzimdir. Gonadektomi sonucu adrenal *5 α-redüktaz* aktivitesinin artması<sup>43,45,82</sup> ile birlikte kortikosteron sekresyonunda düşme gözlenir.<sup>43,44</sup> testosteron ve östradiol, adrenal *5 α-redüktaz* aktivitesini inhibe eder.<sup>43-45,59</sup>

Sıçanda eter stresine yanıt olarak, plazma ACTH ve kortikosteron seviyeleri ile adrenal kortikosteron içeriği artar. Bu yanıt, dişilerde erkeklerden çok daha yüksektir. Eter stresine dişilerin daha fazla yanıt vermesi, östradiolün uyarıcı veya kolaylaştırıcı etkisine bağlıdır.<sup>39</sup>

Hamsterde ise gonadal hormonlarla glukokortikoid salgısı arasındaki ilişki, sıçan ve kobayda saptananların tam tersidir. Erkek hamsterde adrenal bez parametreleri (bez ağırlığı, adrenokortikal hücrelerin sayısı ve hacmi), dişiden daha yüksektir.<sup>48,50,73</sup> Testosteron, hamsterde, ACTH sekresyonunu,<sup>24</sup> adrenal bezin büyüme<sup>24,46,49</sup> ve steroidogenezi<sup>49</sup> stimüle eder. Östradiol, adrenal pregnenolon üretimini ve kortizol sekresyonunu düşürür.<sup>49</sup> Erkek hamsterin kortizol sekresyonu, dişiden daha fazladır.<sup>50,73</sup> Hamsterde gebeliğin sonuna doğru, kan kortizol konsantrasyonunda yaklaşık 10 kat artış olduğu gösterilmiştir.<sup>74</sup>

Kronik anjiotensin II uygulaması, sıçan zona fasikülatasının büyümesini ve steroidojenik kapasitesini artırır, plazma kortikosteron konsantrasyonunu yükseltir.<sup>62,80</sup>

Kronik prolaktin uygulaması, erkek sıçanın zona fasikülata hücrelerinde atrofi oluştururken, zona retikularis hücrelerinde hipertrofi yapar ve gonad stimülasyonu olasılığını ortadan kaldırmak amacıyla orşiektomi yapılan sıçanlarda, plazma testosteron konsantrasyonunun yükseltir.<sup>97</sup>

Normal sıçanlarda melatonin, *5 α-redüktaz* aktivitesini artırarak,<sup>81</sup> plazma kortikosteron seviyesinde düşmeye sebep olur.<sup>87</sup> Pinealektomi ise, dişi sıçanlarda kastrasyondan sonra gözlenen adrenal *5 α-redüktaz* aktivitesindeki artışı, azaltır. Böylece pinealektomi kortikosteronun redüksiyon ürünlerinde (dihidro kortikosteron, tetrahidro kortikosteron) azalmaya ve ACTH sekresyonunu etkilemeden, kortikosteron sekresyonunda artmaya sebep olur.<sup>82</sup>

Kobay adrenal bezinin histofizyolojik ve biyokimyasal yönden ayrıcalıklı bir zona retikularisi vardır. Erişkin kobayda, adrenal bez hacminin yüzde 50'sinden fazlasını zona retikularis işgal eder ve bu zonun adrenokortikal hücreleri bol miktarda SER içerir.<sup>54</sup> Bu hücrelerdeki SER, ksenobiyotik metabolizmasında (yabancı bileşiklerin metabolizması) iş görür.<sup>9-11</sup> Buradaki SER'da, *p450 (21)* ve *p450 (17)* α'nın yanısıra, ksenobiyotik metabolizması için spesifik başka bir sitokrom *p450* bulunur.<sup>10,11</sup> Bu enzim erkeğe özeldir, yaşla birlikte artar ve ACTH ile baskılanır.<sup>9,10</sup> Östrojen, sekse bağımlı olan bu *p450*'nin (*p450s*) aktivitesini düşürür.<sup>9</sup>

### *Kortikosteroidlerin Transportu, Metabolizması ve Ekskresyonu:*

Adrenokortikal hücreler, sekresyon ürünlerini depolamazlar, gereksinim olduğunda sentezleyip salgırlar. Lipide çözünen ve düşük moleküler ağırlıklı moleküller olan steroidler, salınımları için özelleşmiş herhangi bir ekzositoz işlemine gerek duymadan serbestçe hücre membranından geçerler.<sup>32</sup>

Kortikosteroidler, plazmada proteine bağlı ve serbest formlarda bulunurlar. Plazmadaki temel bağlayıcı proteine, transkortin veya kortikosteroid bağlayan globulin (CBG) denir. Transkortin, karaciğerde sentez edilir.<sup>68</sup> Gebelik ve suprafizyolojik dozda östrojen kullanımı<sup>25,41,68,69</sup> ayrıca diyabet ve hipertiroidi gibi bazı hastalıklar<sup>25</sup> plazma transkortin seviyesini artırır. Bu artışa paralel olarak, plazmadaki proteine bağlı kortikosteroid konsantrasyonu da artar.<sup>41,69</sup>

Kortizolün yüzde 75'i transkortine sıkıca bağlanarak, yüzde 15'i ise albümine gevşekçe bağlanarak taşınır.<sup>41</sup> Yaklaşık yüzde 8-10 kadarı da dolaşımında serbest kortizol şeklinde bulunur<sup>25,41,68</sup> ve bu, biyolojik olarak aktif fraksiyonudur.<sup>68,69,100</sup>

Kortikosteron ise daha gevşek bir biçimde transkortine bağlanır. Progesteron ve dezoksikortikosteron da kortizol bağlanması ile yarışacak şekilde transkortine karşı yeterli bir afinite gösterirler.<sup>68</sup>

Kortizolün proteinlere bağlanması, plazmadaki serbest kortizol düzeyi yüksek olduğunda fazla kortizolü bağlayan serbest kortizol düzeyi düşük olduğunda ise bağlı kortizolü salın, yedek bir tampon mekanizması olarak iş görür.<sup>69</sup>

Aldosteron ise çok sınırlı oranda proteinlere bağlanır. Spesifik bir transport proteini yoktur. Ancak albumin ile çok zayıf bir bağlantı kurar.<sup>68,69,100</sup>

DHEA'un, androstenedionun, testosteronun ve östradiolün transkortine karşı düşük afiniteleri vardır.<sup>41</sup> DHEA ve androstenedion, albumine gevşek olarak bağlanırlar.<sup>25</sup> Testosteron ve östrojen için özel olan başka bir taşıyıcı protein daha vardır. Buna testosteron östrojen bağlayan globulin (TEBG) denir.<sup>25</sup>

Kortizolün yarı ömrü 1-2 saat<sup>25,68,69,100</sup> kortikosteronunki 1 saat,<sup>68</sup> aldosteronunki 30 dakikadır.<sup>100</sup> Kortizolün total plazma konsantrasyonu sabah saatlerinde 15 µg/dl, aldosteronunki 0,003-0,015 µg/dl ve DHEA'unki 65 µg/dl'dir.<sup>100</sup>

Steroid inaktivasyonunda major görev alan organ karaciğerdir. Karaciğerden başka kas, deri, fibroblastlar, barsak ve lenfositler de kortikosteroid metabolizmasında rol alırlar.<sup>41</sup>

Plazmadaki 17-hidroksikortikosteroidlerin (17-OHCS) yüzde 80'ini kortizol ve bunun metabolitleri, yüzde 20'sini ise kortizon ve 11-DOC oluşturur.<sup>68</sup> Kortizol, birkaç yoldan biyolojik değişime uğrayarak inaktive edilir.

Kortizol, 11 β-HSD enzimiyle aktif olmayan kortizona çevrilebilir.

Kortizol ve kortizon, enzimatik redüksiyonla önce dihidro, sonra tetrahidro derivelerine çevrilirler.

Kortizolden ayrıca C-20 hidroksilasyonu ve iler redüksiyonu ile kortol ve kortolonlar oluşur.

Kortol ve kortolonlar ile tetrahidrokortizol ve tetrahidrokortizon karaciğerde glukronik asitle birleştirilerek ekskrete edilirler.<sup>41,69</sup>

Aldosteron da karaciğerde süratle metabolize olur ve yüzde 50'si<sup>69</sup> tetrahidroaldosteron-glukronid şeklinde ekskrete edilir.<sup>41,68</sup>

Kortizolün major derivesi tetrahidrokortizol-glukronid, aldosteronun derivesi tetrahidroaldosteron-glukronid ve kortikosteronun derivesi tetrahidrokortikosteron-glukronid'dir.<sup>41</sup>

Günlük idrarda atılan serbest kortizol miktarı 0.05 mg,<sup>69</sup> serbest aldosteron miktarı ise 1 µg'dan daha azdır.<sup>41</sup>

Androjenler, 17-ketosteroidler olarak ekskrete olurlar. 17-ketosteroidlerin major prekürsörü DHEA'dur. Testosteron, 17-keto bileşiği değildir. Ancak testosteronun yüzde 50'si karaciğerde androsteron ve etiokolanolona çevrilir. Androsteron ve etiokolanolon, idrarda en fazla bulunan 17-ketosteroidlerdir.<sup>41,68</sup> Androjen metabolitleri karaciğerde glukronik asit ve sülfatlarla birleştirilerek ekskrete edilirler.<sup>25</sup>

Konjuge steroidlerin yüzde 70'i idrarla, yüzde 20'si feçesle, kalanı cilt yoluyla vücut dışına atılırlar.<sup>68</sup>

### **ADRENAL MEDULLA HORMONLARI**

Adrenal medulla, yaşam için zorunlu değildir. Medullanın yokluğu, kromafin paraganglionların çalışması ile kompanse edilebilir. Adrenal korteksten farklı olarak, medullada sentezlenen katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin) adı verilen salgı ürünleri, kromafin hücrelerde granüller şeklinde depolanır. Normal aktivite sırasında sürekli, fakat çok az miktarda sekresyon yapar. Ancak akut ve kronik stres yaratan durumlarda (egzersiz, cerrahi girişim, hipoglisemi, anoksi, hemoraji, korku, soğuk, v.s.), kana çok fazla katekolamin salgılanır. Bu nedenle adrenal medulla, acil durumlarda kullanılan bir depo organı olarak kabul edilebilir.<sup>18,20-22,25,32,33,38,68</sup>



### Biyokimyası:

Katekolamin biyosentezinin prekürsörü, tirozindir. Tirozin, besinlerle alınır veya karaciğerde yapılır. Aktif transportla nöronlara giren tirozin, orada *tirozin-hidroksilaz* enzimiyle dopaya çevrilir. *Tirozin-hidroksilaz*, mitokondriyal bir enzimdir. Dopa, akson boyunca sinir uçlarına taşınır. Dopayı dopamine çeviren *dopa-dekarboksilaz* enzimi, birçok dokuda yüksek sitoplazmik değerlerde bulunur. *Dopamin*, *dopamin β-hidroksilaz* enzimi ile noradrenaline (norepinefrin) çevrilir. Bu enzim, kromafin granüllerde bulunur ve noradrenaline birlikte medulladan ve sinir sonlanmalarından salınır. Solubl bir protein olan *feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT)*, adrenal medulladaki kromafin granüllerde depolanan noradrenalini, adrenaline (epinefrin) çevirir.<sup>25,35,41,68,69</sup> Noradrenalinin adrenaline dönüşümünün sitoplazmada olduğu kabul edilir. Granüllerdeki noradrenalin, N-metilasyon için granülü terk eder ve oluşan adrenalin, yeni bir granül topluluğuna katılır.<sup>68</sup> Adrenal medullaya özgü olan *PNMT*, bir miktar "Zuckermandl organı"nda ve çok az da beyinde bulunur.<sup>41</sup>

Glükokortikoidler, *PNMT* enziminin sentezi<sup>68</sup> ve aktivasyonunun<sup>36,99</sup> artırır. Sığıçanda embriyonik 16'nci-17'nci günler arasında glukokortikoid sekresyonunun giderek yükselmesine bağlı olarak, embriyonik 17'nci günde noradrenerjik sempatoadrenal prekürsörlerin, adrenerjik kromafin hücrelere farklılaştığı gösterilmiştir.<sup>90</sup>

### Histofizyolojisi:

Adrenal medullanın preganglionik liflerini veren splanknik sinirin uyarılmasıyla katekolamin sekresyonu artar. Medullanın nöral yoldan uyarılması, granül membranlarının hücre membranı ile birleşmesine ve böylece noradrenalin ve adrenalinin ekzositoz yolu ile salınmasına yol açar. Bu, kalsiyuma bağımlı bir olay olup kolinerjik ve β adrenerjik ajanlarla uyarılır, α adrenerjik ajanlarla baskılanır.<sup>68</sup>

Katekolaminler, albumin ile gevşek bir şekilde bağlanarak dolaşıma katılırlar. Biyolojik yarı ömürleri çok kısa olup 10-30 saniye kadardır.<sup>68</sup>

Adrenalin ve noradrenalin, hedef hücrelerin membranlarındaki α ve β adrenerjik reseptörlere tutunarak etkilerini gösterirler.<sup>25</sup>

Adrenalin, damar yatağında α veya β<sub>2</sub> reseptörlerin egemen olmasına göre bazı damarlar da vazokonstriksiyona bazılarında ise vazodila-

tasyona sebep olur. Buna göre α reseptör aktivasyonu ile vazokonstriksiyon, β<sub>2</sub> reseptör aktivasyonu ile vazodilatasyon yapar. Cilt, mukoza ve böbrek damarlarında daralma, çizgili kas, koroner, serebral ve mezenterik damarlarda ise genişlemeye neden olur. Katekolaminler, kalp hücrelerini stimüle ederler. Miyokardın kasılma hızını ve gücünü, kalbin atış hacmini artırır. Noradrenalin bradikardi, adrenalin ise taşikardi yapar. Katekolaminler, bronş düz kaslarını gevşetirler. Uterus düz kasını gebeliğin sonuna doğru ve doğum sırasında gevşetir, bu dönemler dışında kasarlar. Mesanenin detrusör kasını gevşetir, trigon ve sfinkter kaslarını büzerler. Mide barsak kanalının düz kasını gevşetirler. Muskulus dilatör pupillayı kasarak midriyazise, göz kapaklarına yapışan düz kasları kasarak göz kapağı aralığının büyümesine neden olurlar. Tükürük bezlerinin mukus salgılayan hücrelerini uyarırlar. Karaciğerde glikojenolizi artırarak hiperglisemi oluştururlar. Çizgili kasta da glikojenolizi artırır ve buna bağlı olarak laktik asit düzeyini yükseltirler. Vücudun bazal metabolizmasını artırır. Santral sinir sistemine etkileriyle tremor, huzursuzluk, anksiyete ve korku duygusu oluştururlar. Solunum sayısı ve derinliğini artırabilirler. Faktör V'i aktive ederek kan koagülasyonunu hızlandırır. Ayrıca trombositlerin adheziviteğini artırır. Mast hücrelerinden histamin salınmasını inhibe ederler. Hipofiz ön lobundan ACTH salınımını artırırken, arka lobundan antidiüretik hormon (ADH) salınımını azaltırlar.<sup>34</sup>

Adrenal bezden salgılanan katekolaminler süratle metabolize olurlar. *Katekol-O-metil transferaz* ve *monoamino oksidaz (MAO)* enzimleriyle inaktif metabolitlerine ayrılırlar. İdrarla çok az miktarda adrenalin atılır. Daha çok, metanefrinler veya vanil mandelik asit (VMA) olarak ekskrete edilirler.<sup>68</sup> Salgılanmış olan katekolaminlerin bir kısmı da sempatik sinir uçlarından geri emilir.<sup>25</sup>

### KAYNAKLAR

1. Andreis PG, Neri G, Mazzocchi G, Mussajo F, Nussdorfer GG. Direct secretagogue effect of corticotropin-releasing factor on the rat adrenal cortex: The involvement of the zona medullaris. *Endocrinology* 1992; 131(1): 69-72
2. Andreis PG, Neri G, Nussdorfer GG. Corticotropin-releasing hormone (CRH) directly stimulates corticosterone secretion by the rat adrenal gland. *Endocrinology* 1991; 128(2): 1198-1200.
3. Andreis PG, Neri G, Rebuffat P, Gottardo G, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Stereological and functional investigations on isolated adrenocortical cells. III.Zona glomerulosa cells of chronically ACTH-treated rats.*J Anat* 1990; 168: 199-207.
4. 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.
5. Arey LB. *Human Histology A Textbook in Outline Form*, forth edition, W B Saunders Company, Philadelphia/London/Toronto, 1974; 180-183.
6. Belloni AS, Rebuffat P, Malendowicz LK, Mazzocchi G, Rocco S, Nussdorfer GG. Age-related changes in the morphology and function of the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex. *Tissue Cell* 1992; 24 (6): 835-842.
7. Bilge M. *Fizyolojide Hormonlar Bilgisi*, Güven Kitabevi, Ankara, 1979; 189-235.
8. Black VH. Lipoprotein requirements for secretion of ultraviolet -absorbing corticosteroids by guinea pig adrenocortical cells in vitro: inner versus outer cortices; zona glomerulosa versus zona fasciculata. *Endocrinology* 1987; 120(2): 640-650.
9. Black VH, Estrogen, not testosterone, creates male predominance of a p450I-related cytochrome in adult guinea pig adrenals. *Endocrinology* 1994; 135(1): 299-306.
10. 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): 2494-2498.
11. Black VH, Barilla JR, Russo JJ, Martin KO. A cytochrome p450 immunochemically related to p450c, d (p450I) localized to the smooth microsomes and inner zone of the guinea pig adrenal. *Endocrinology* 1989; 124(5): 2480-93.
12. Black VH, Brody RI, Martin KO. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in outer versus inner cortices of the guinea pig adrenal: effects of adrenocorticotropin and dexamethasone. *Endocrinology* 1988; 122(1): 296-305.
13. Black VH, Mierlak J,Katz T, Miao P, Huima T, McNamara N. Isolated guinea pig adrenocortical cells in vitro: morphology and steroidogenesis in control and ACTH-treated cultures. *Am J Anat* 1982; 165(3): 225-48.
14. Black VH, Russo JJ. Stereological analysis of the guinea pig adrenal: effects of dexamethasone and ACTH treatment with emphasis on the inner cortex. *Am J Anat*. 1980; 159: 85-120.
15. Bornstein SR, Ehrhart M, Scherbaum WA, Pfeiffer EF. Adrenocortical atrophy of hypophysectomized rats can be reduced by corticotropin- releasing hormone (CRH). *Cell Tissue Res*.1990; 260(1): 161-6.
16. Brody RI, Black VH. Acyl-coenzyme 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
17. Brody RI, Black VH. Differential ACTH response of immunodetectable HMG CoA reductase and cytochromes P450 (17 alpha) and P450 (21) in guinea pig adrenal outer zone cell types, zona glomerulosa and zona fasciculata. *Endocr Res* 1991; 17:195-208.
18. Clara M, Maskar Ü. *Histoloji 2*, İstanbul Üniv Tıp Fak Yayınları, Sermet Matbaası, İstanbul 1970; 358-71.
19. Duda T, Waliszewska A, Trzeciak WH, Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function. XX.The effects of gonadectomy and testosterone or estradiol replacement on cholesterol content and distribution in the gland. *J Steroid Biochem*. 1985; 23 (5A): 577-81.
20. Erbeni T. *Histoloji 2: glandula suprarenalis*. İkinci baskı, Güneş kitabevi, Ankara, 1990; 256-66.
21. Erkoçak A. *Özel Histoloji: glandulae suprarenales*. Dördüncü baskı, Ankara Üniv Tıp Fak Basımevi, 1982; 117-125.
22. Fawcett DW. *A Textbook of Histology: adrenal glands and paraganglia*. Eleventh edition, W.B.Saunders company, Philadelphia/London/Toronto/ Mexico City/Rio de Janeiro/ Sydney/ Tokyo/Hong Kong, 1986; 516-34.
23. Fazekas ATA, Homoki J, Teller WM. Influence of sex and age on the cortisol content of peripheral tissues and adrenal glands in the guinea-pig. *J Endocr* 1974; 61: 273-6.
24. Gaskin JH, Kitay JJ. Hypothalamic and pituitary of adrenocortical function in the hamster:effects of gonadectomy and gonadal hormone replacement. *Endocrinology* 1971; 89: 1047-53.
25. Görpe A, Görpe U. *Pratik Endokrinoloji*, Ermete Matbaası, İstanbul, 1987; 24, 136-180.
26. Greiner JW, Kramer RE, Colby HD. Changes in adrenocortical function in male and female guinea-pigs during maturation. *J Endocr* 1976; 70: 127-34.

27. Guyton AC. Human Physiology and Mechanisms of Disease: the adrenocortical hormones, fourth edition, W B Saunders Company, Philadelphia/ London/ Toronto/ Mexico City/ Rio de Janeiro/ Sydney/ Tokyo/ Hong Kong, 1987; 585-94.
28. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, fifth edition, W B Saunders Company, Philadelphia/ London/ Toronto, 1976; 353-79.
29. Higashijima M, Nawata H, Kato K, Ibayashi H. Studies on lipoprotein and adrenal steroidogenesis: I. Roles of low density lipoprotein- and high density lipoprotein-cholesterol in steroid production on cultured human adrenocortical cells. *Endocrinol. Japon.* 1987; 34(5): 635-45.
30. Hinson JP, Vinson GP, Whitehouse BJ, Price G. Control of zona glomerulosa function in the isolated perfused rat adrenal gland in situ. *J Endocr* 1985; 104: 387-95.
31. Jones T, Griffiths K. Ultramicrochemical studies on the site of formation of dehydroepiandrosterone sulphate in the adrenal cortex of the guinea-pig. *J Endocr*, 1968; 42: 559-65.
32. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. Basic Histology, seventh edition, Apleton & Lange, 1992; 94-105, 403-409.
33. Kalaycı Ş. Histoloji Uludağ Üniv. Basımevi, 1986; 20, 120-123, 307-313.
34. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, cilt III, İkinci Baskı, Nüve Matbaası, Ankara, 1983: 1658, 1791-1806, 1991-2003.
35. Kelly DE, Wood RL, Enders AC. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy, eighteenth edition, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1984; 805-16.
36. Kelner KL, Pollard HB. Glucocorticoid receptors and regulation of phenylethanolamine-N-methyltransferase activity in cultured chromaffin cells. *J Neurosci*, 1985; 5: 2161-8.
37. Kon Y, Hashimoto Y, Kitagawa H, Sugimura M, Murakami K. Intracellular production of adrenal renin in the fetal mouse. An immuno-electron microscopical study. *J Anat*, 1991; 176: 23-33.
38. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text/Atlas of Histology: the suprarenal glands. W B Saunders company, Philadelphia/ London/ Toronto/ Montreal/ Sydney/ Tokyo, 1988; 586-94.
39. Lesniewska B, Miskowiak B, Nowak M, Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function: XXVII. The effect of ether stress on ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized, and testosterone- or estradiol-replaced rats. *Res Exp Med*, 1990; 190: 95-103.
40. 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.
41. Liddle GW, Melmon KL. The adrenals. In: Williams RH, ed Textbook of Endocrinology, fifth edition, W.B.Saunders company, Philadelphia/ London/ Toronto, 1974; 233-322.
42. Majchrzak M, Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function. XII. Stereologic studies of rat adrenal cortex in the course of maturation. *Cell Tissue Res*, 1983; 232: 457-69.
43. Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXIII. Time studies on the long-term effects of gonadectomy on rat adrenal cortex. *Exp. Clin Endocrinol*. 1986; 88(1): 6-12.
44. Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function. III. The effects of postpubertal gonadectomy and gonadal hormone replacement on adrenal cholesterol sidechain cleavage activity and on steroids biosynthesis by rat adrenal homogenates. *Endokrinologie* 1976; 67(1): 26-35.
45. Malendowicz LK, Fichna P. Sex differences in adrenocortical structure and function. IV. Effects of postpubertal gonadectomy and sex hormones on adrenal steroid 5  $\alpha$  reductase activity in the rat. *Endokrinologie* 1978; 72(1): 36-42.
46. Malendowicz LK, Kasprzak A, Nikicicz H. Sex differences in adrenocortical structure and function. IX. Stereologic studies of gonadectomy and testosterone or estradiol replacement on adrenal cortex of adult male and female hamsters. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1982; 96(1): 91-102.
47. Malendowicz LK, Mlynarczyk W. Sex differences in adrenocortical structure and function. X. Lipid and corticosterone in the rat adrenal as affected by gonadectomy and testosterone or estradiol replacement. *Endokrinologie* 1982; 79(2): 292-300.
48. Malendowicz LK, Nikicicz H, Kasprzak A. Sex differences in adrenocortical structure and function. VII. Karyometric and stereologic studies on adrenals of intact adult male and female hamsters. *Z, Mikrosk Anat Forsch* 1982; 96(1): 81-90.
49. Malendowicz LK, Nussdorfer GG. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXIX. Morphometric and functional studies on the effects of gonadectomy and gonadal - hormone replacement on the hamster adrenal cortex. *Acta Anat* 1992; 145: 68-72.

50. Malendowicz LK, Nussdorfer GG. Sex differences in adrenocortical structure and function. XV. Cellular composition and quantitative ultrastructural study of adrenal cortex of adult male and female hamster. *J Submicrosc Cytol* 1984; 16(4): 715-720.
51. Malendowicz LK, Nussdorfer GG, Markowska A, Nowak KW. Analysis of the preventive action of ACTH on dexamethasone-induced adrenocortical atrophy in the rat. *Cytobios*, 1992; 71: 191-99.
52. Malendowicz LK, Patuszak J. Sex differences in adrenocortical structure and function. XIV. Heparin-releasable liver-lipase like activity in rat adrenals as affected by gonadectomy and testosterone or estradiol replacement. *Horm Metabol Res* 1984; 16: 646-9.
53. 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.
54. 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.
55. Martin KO, Black VH.  $\delta^4$ -hydrogenase in guinea pig adrenal: evidence of localization in zona reticularis and age-related change. *Endocrinology* 1982; 110(5): 1749-57.
56. Mazzocchi G, Belloni AS, Rebuffat P, Robba C, Neri G, Nussdorfer GG. Fine structure of the rabbit adrenal cortex and the effects of short-term ACTH administration. *Cell Tissue Res* 1979; 201(2): 165-79.
57. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Gottardo G, Nussdorfer GG. Evidence that prolonged  $\alpha$ -MSH infusion enhances the steroidogenic capacity of rat adrenal zona glomerulosa in vivo. *J Steroid Biochem* 1988; 29(4): 441-2.
58. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Rebuffat P, Robba C, Gottardo G, Nussdorfer GG. Short- and long-term effects of ACTH on the adrenal zona glomerulosa of the rat: a coupled stereological and enzymological study. *Cell Tissue Res* 1986; 243: 303-10.
59. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Robba C, Rebuffat P, Gottardo G, Meneghelli V, Nussdorfer GG. Effects of testosterone on the zona fasciculata of the male rat adrenal cortex: a correlated stereological and biochemical study. *J Submicrosc Cytol* 1983; 15 (4): 991-1005.
60. Mazzocchi G, Meneghelli V, Nussdorfer GG. Effects of angiotensin II on the zona glomerulosa of sodium-loaded dexamethasone treated rats administered or not with maintenance doses of ACTH: stereology and plasma hormone concentrations. *Acta Endocr* 1983; 102: 129-35.
61. Mazzocchi G, Neri G, Belloni AS, Robba C, Nussdorfer GG. Investigations on the turnover of adrenocortical mitochondria. XI. Effect of dexamethasone on the half-life of mitochondria from the rat zona fasciculata. *Beitr Pathol* 1977; 161(3): 221-9.
62. Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Chronic angiotensin treatment stimulates the growth and the 11  $\beta$ -hydroxylase activity of rat zona fasciculata cells. *Exp Clin Endocrinol* 1986; 87(2): 157-61.
63. Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Long-term effects of captopril on the morphology of normal rat adrenal zona glomerulosa. A morphometric study. *Exp Clin Endocrinol* 1984; 84(2): 148-52.
64. Mazzocchi G, Rebuffat P, Belloni AS, Robba C, Nussdorfer GG. An ultrastructural stereologic study of the effects of angiotensin II on the zona glomerulosa of rat adrenal cortex. *Acta Endocr* 1980; 95: 523-7.
65. Mazzocchi G, Rebuffat P, Robba C, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. Trophic effects of potassium loading on the rat zona glomerulosa: permissive role of ACTH and angiotensin II. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108(1): 98-103.
66. Mazzocchi G, Rebuffat P, Robba C, Nussdorfer GG. Long-term trophic action of alpha-melanocyte-stimulating hormone on the zona glomerulosa of dexamethasone- or captopril-treated rats, with or without maintenance doses of ACTH or angiotensin. II: Stereology and plasma hormone concentrations. *In Vivo* 1987; 1(1): 31-4.
67. Mazzocchi G, Robba C, Rebuffat P, Nussdorfer GG. Effects of prolactin administration on zona glomerulosa of the rat adrenal cortex: stereology and plasma hormone concentrations. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 101-5.
68. Menteş G, Ersöz B. Harper'ın Biyokimyası. *Başlı Kitabevi, İstanbul* 1993; 603-647.
69. Menteş NK. Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler, Cilt I-II, Menteş Kitabevi, İzmir, 1981: 613-625.
70. 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.
71. Neri G, Andreis PG, Nussdorfer GG. Comparison of ACTH and corticotropin releasing hormone effects on rat adrenal steroidogenesis in vitro. *Res Exp Med (Berl.)* 1991; 191(5): 291-5.
72. Neri G, Gambino AM, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Investigations into the effects of ACTH on the half-life of mitochondrial proteins in the rat adrenal cortex. *Experientia* 1978; 34(1): 133-4.

73. Nikicicz H, Kasprzak A, Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function. XIII. Stereologic studies on adrenal cortex of maturing male and female hamsters. *Cell Tissue Res* 1984; 235: 459-62.
74. 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.
75. Nowak M, Rebuffat P, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Gestational changes in hamster adrenal cortex: morphometric and ultra-structural stereologic studies. *Cell Tissue Res* 1989; 256: 241-6.
76. Nussdorfer GG, Kasprzak A, Mazzocchi G, Rebuffat P, Malendowicz LK, Robba C. Short- and long-term effects of angiotensin II on the rat adrenal zona glomerulosa. A coupled stereological and enzymological study. *Exp Clin Endocrinol* 1986; 88(2): 158-64.
77. Nussdorfer GG, Mazzocchi G, Malendowicz LK. Acute effects of  $\alpha$ -MSH on the rat zona glomerulosa in vivo. *Biochem biophys Res Commun* 1986; 141(3): 1279-84.
78. Nussdorfer GG, Mazzocchi G, Robba C, Belloni AS, Rebuffat P. Effects of ACTH and dexamethasone on the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex: an ultrastructural stereologic study. *Acta Endocr* 1977; 85: 608-14.
79. Nussdorfer GG, Neri G, Mazzocchi G. Investigations on the turnover of adrenocortical mitochondria. XII. Studies on the mechanism of the ACTH-induced elongation of the half-life of rat zona fasciculata mitochondria. *Anat Rec* 1978; 192(3): 435-440.
80. Nussdorfer GG, Robba C, Mazzocchi G, Rebuffat P. Effects of angiotensin II on the zona fasciculata of the rat adrenal cortex: an ultrastructural stereologic study. *J Anat* 1981; 132(2): 235-42.
81. Ogle TF, Kitay JI. Effects of melatonin and an aqueous pineal extract on adrenal secretion of reduced steroid metabolites in female rats. *Neuroendocrinology* 1977; 23(2): 113-20.
82. Ogle TF, Kitay JI. Effects of pinealectomy on adrenal function in vivo and in vitro in female rats. *Endocrinology* 1976; 98(1): 20-4.
83. Rebuffat P, Belloni AS, Mazzocchi G, Vassanelli P, Nussdorfer GG. A stereological study of the trophic effects of the renin-angiotensin system on the rat adrenal zona glomerulosa. *J Anat* 1979; 129 (3): 561-70.
84. Rebuffat P, Belloni AS, Mazzocchi G, Gottardo G, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. Effects of prolonged dopamine infusion on the zona glomerulosa of sodium-restricted rats treated or not with prolactin: stereology and plasma hormone concentrations. *Res Exp Med (Berl)* 1988; 188(3): 209-16.
85. 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.
86. Rebuffat P, Malendowicz LK, Kasprzak A, Mazzocchi G, Gottardo G, Nussdorfer GG. A coupled morphological and biochemical study on the cellular localisation of the intra- adrenal renin granules in rats. *Cytobios* 1991; 68: 7-13.
87. Rebuffat P, Mazzocchi G, Gottardo G, Coi A, Meneghelli V, Nussdorfer GG. An ultrastructural morphometric study of the effects of chronic melatonin administration on the zona fasciculata of rat adrenal cortex. *J Submicrosc Cytol* 1987; 19(3): 415-21.
88. Rebuffat P, Mazzocchi G, Stachowiak A, Belloni AS, Coi A, Nussdorfer GG. A morphometric study of the effects of chronic melatonin on the rat adrenal zona glomerulosa. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 91(1): 59-64.
89. Rebuffat P, Robba C, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Inhibitory effect of somatostatin on the growth and steroidogenic capacity of rat adrenal zona glomerulosa. *J Steroid Biochem* 1984; 21(4): 387-90.
90. Rebuffat P, Robba C, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Further studies on the effects of prolonged prolactin administration on the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex. *Res Exp Med* 1986; 186: 307-15.
91. 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 Endocr (Copenh)* 1987; 114: 47-54.
92. Robba C, Mazzocchi G, Belloni AS, Gambino AM, Nussdorfer GG. Investigations on the turnover of adrenocortical mitochondria. VII. Effects of ACTH on the half-life of mitochondria from the zona reticularis of the rat adrenal cortex. *Experientia* 1976; 32(12): 1611-1612.
93. Robba C, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Further studies on the inhibitory effects of somatostatin on the growth and steroidogenic capacity of rat adrenal zona glomerulosa. *Exp Pathol* 1986; 29(2): 77-82.
94. Robba C, Rebuffat P, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Long-term trophic effect of sodium restriction on the rat adrenal zona glomerulosa. I. Its Partial independence of the renin-angiotensin system. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 91(1): 43-50.
95. Robba C, Rebuffat P, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Long-term trophic effect of sodium restriction on the rat adrenal zona glomerulosa. II. The possible involvement of the inhibition of the dopaminergic system. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 91(1): 51-8.

96. Robba C, Rebuffet P, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Long-term trophic action of  $\alpha$ -melanocyte - stimulating hormone on the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex. *Acta Endocrinologica* 1986; 112: 404-8.
97. Robba C, Rebuffat P, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Opposed effects of chronic prolactin administration on the zona fasciculata and zona reticularis of the rat adrenal cortex: an ultrastructural stereological study. *J Submicrosc Cytol* 1985; 17(2): 255-61.
98. Roebuck MM, Jones CT, Robinson JS, Mitchell MD, Thorburn GD. ACTH control of steroid secretion from adrenal cells of the developing Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Acta endocr* 1984; 105: 545-51.
99. Seidl K, Unsicker K. The determination of the medullary cell fate during embryogenesis. *Developmental Biology* 1989; 136: 481-90.
100. Sodeman WA Jr, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology Mechanisms of disease, seventh edition, W.B.Sounders Company, Philadelphia/ London/ Toronto/ Sydney/ Tokyo/ Hong Kong, 1985; 1015-23.
101. Stachowiak A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Ovariectomy- induced changes in the adrenal cortex of spontaneously hypertensive rats. *Histol Histopathol* 1991; 5(2): 257-9.
102. 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.

**YAZISMA ADRESİ :**

Doç.Dr. Elvan Özbek  
Atatürk Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı  
ERZURUM