

PİNEAL ORGAN VE FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Meliha ÖZKAY¹

Mehmet YILDIRIM²

Naide YILDIRIM³

İnsanların Pineal organ hakkındaki düşünceleri zaman içinde sayısız değişikliğe uğramıştır. Önceleri beyinde bilgi akımını kontrol eden süpap olduğu farzedilmiş; 17. asırda insan ruhunun konakladığı bölge olduğu düşünülmüş, daha sonra puberteyi bastırıcı bir bez olduğu ve amfibilerde 3. göz olup, insanda fonksiyonu kalmadığından kalsifiye olduğu ileri sürülmüştür. Bugün ise Pineal organın nöroendokrin bir transuder olduğu üzerinde durulmaktadır (35). Pineal organın, çevredeki ışığın retina üzerine etkisiyle uyarılan sinir impulslarının kontrolü altında ve ışık şiddetine ters orantılı olarak, en azından Melatonin denen bir hormon salgıladığı 1965'de Wurtman, R.J. ve ark. tarafından bildirilmiştir. O günden beri bu bilgiler yüzlerce araştırma yazıları ile desteklenmiştir. Halbuki Pineal organ sadece karanlıkta Melatonin sentezlemekle kalmamaktadır, bilâkis daha özgül fonksiyonları açıklama beklemektedir.

Bugün, insan sağlığı ve hastalığında melatonin'in önemi hakkında pek az şey bilinmektedir; ancak birkaç araştırmacı insan üzerindeki etkilerini incelemiştir (19). Bugün, biyolojik metodlar yanında radioimmünojenetik metodların kullanılması ile idrar ve vücut sıvılarında melatonin seviyeleri ölçülmektedir. Bu metodların yardımı ile melatonin salgılanmasının 24 saatlik karakteristik ritmi olduğu ve bu ritmin farede melatonin sentezi ve içeriğine çok benzediği gösterilmiştir (15, 23).

Nöro-Endokrin Transuder Fonksiyonu:

Memelilerde üç tip hücre organlar arası haberleşmeyi sağlar: Nöronlar, nöro-endokrin transuderler ve endokrin hücreler. Memeli Pineal bezi nöro-endokrin transuder gibi çalışır; nöronal input'a (sinap aralığına salınan nörotransmitter madde ile) hormonal output, melatonin sekresyonu ile cevap verir (35).

Memelilerdeki diğer nörotransmitter hücreler şunlardır: Preganglionik nöronlarından asetilkolin serbestlenmesi ile böbrek üstü medullasından Adrenalin salgılayan Adreno-medullar Kromaffin hücreler; böbreğin Renin

1 T.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.).

2 T.Ü. Tıp Fakültesi, Anatomi Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Yrd. Doç. Dr.)

3 T.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Arş. Gör. (Dr.)

sekrete eden juxtaglomerular hücreleri; Eminentia mediana hücrelerinin salgılayıcı faktörleri; Hipotalamus supraoptik ve paraventriküler nukleuslarından vazopressin ve oksitosin salgılayan hücreleri; Pankreas adacıklarının Beta hücreleri (bunlarda katekolaminler insülin sekresyonunu bastırır) dir.

Bu hücrelerin hepsi humoral uyarılara olduğu gibi sinirsel uyarılara da cevap verirler; ortak özellikleri "sinir lisanını" "hormonal lisan"a tercüme edebilmeleridir.

Nöronal sinyalin sinapstan diğer nöron veya nöroendokrin transudere geçmesi; asetilkolin, dopamin, norepinefrin, serotinin gibi nörotransmitter maddelerin presinaptik hücreden sinaps aralığına salınması ve postsinaptik hücrenin özgül reseptörlerine bağlanması ile olur; böylece postsinaptik hücrenin iyonlara geçirgenliğini değiştirerek depolarizasyon veya hiperpolarizasyonuna sebep olur. Ayrıca postsinaptik hücrede cAMP gibi 2. habercilerin sentezini stimüle ederek hücre içi olaylarını indirekt etkiler. Nörotransmitter maddeler kimyasal açıdan benzerlik gösterirler; bunlar ufak moleküllü suda eriyen amin veya amino asitler olup, sinaps aralığına salındıktan kısa süre sonra özgül enzimleri ile inaktive olup (parçalanır) veya salındığı nörona tekrar geri alınır, dolayısıyla kandaki yoğunlukları çok ufaktır. Yakın zamanda P subtrans gibi ufak peptidlerin de nörotransmitter fonksiyonu olabileceği ortaya atılmıştır. Hormonlar ise sinyallerini kan yolu ile naklede; vücutta bu maksat için kullanılan kimyasal maddelerin listesi, bulunduğu sanılan nörotransmitterlerin sayısından çok daha fazladır. Çünkü hormonlar kimyasal açıdan çeşitli özellikler taşırlar. Örneğin İnsülin suda eriyerek polarize olduğu halde testesteron hiç polarize olmaz. Tiroksin ufak moleküllü bir amino asit olduğu halde TSH büyük moleküllü bir glikoprotein olduğu gibi vs.

Nörotransmitterler ile hormonlar arasındaki en büyük fark; emirleri kendilerine has şekilde nakletmeleridir. Sinir sisteminin anatomik yapısı kendine özgüdür; herhangi bir nöron, bilgilerini sadece direkt sinaptik ilişki kurduğu (veya çok yakın sonlandığı) az sayıda hücreye nakledebilir. Muayyen beyin hücrelerinin uyarıldıktan sonra emisyon tarzında serbestlettiği Asetilkolin milyarlarca nörona bilgi taşır, buna rağmen sadece az sayıda nöron (yeterli miktarda Asetilkolin molekülü aldığı için) aktive olur. Hormonlar biyokimyasal özgüllük taşır, kan yolu ile bütün vücut hücrelerine yayılır fakat, az miktarda hücre bu emirleri deşifre ederek gerekli yanıtı verir.

Pinealosit veya herhangi bir hücrenin nöro-endokrin transuder olarak iş görebilmesi için, hücrelerin sinir yolu ile direkt uyarılmaları gereklidir

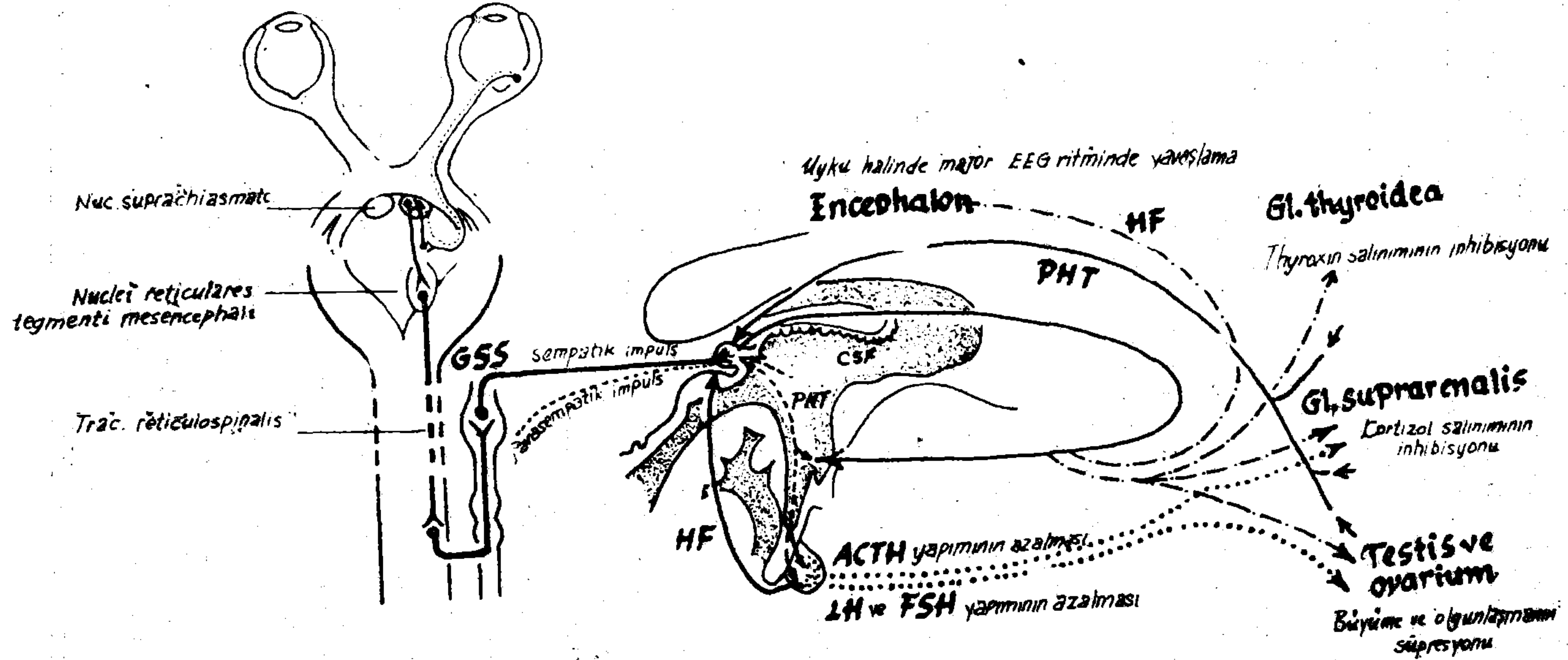
(E.M. ile incelenerek gösterilebilir) ve eğer hücre inervasyonu bozulursa, hücrede çeşitli fizyolojik durumların gerektirdiği uygun hormon salınımı da bloke olur. Nöron hücreleri Gang. cervicale sup.'da olan postganglionik sempatik nöronların terminal uçları Pineal parankim hücreleri ile bazıları hakiki sinaps yaparak yakınlık kurduğu gözlenmiştir (36). Pineal parankim hücreleri, sempatik nöron uçlarından serbestlenen norepinefrin moleküllerini alarak buna cevap verir (36). Günün muayyen zamanlarında ve yapay ışıklandırma altında Melatonin miktarı tayin edilerek Pineal'in fonksiyonel aktivitesi izlenmiş ve sempatik input ortadan kaldırıldığında Pineal fonksiyonunun tamamen bozulduğu gözlenmiştir.

Ayrıca Pineal transplantasyonunda fonksiyonunun bozulma nedenini Pineal'in nöro-endokrin bir transuder olması açıklar. Tiroid ve Adrenal korteks naklinde, bu organların sekresyon aktivitesi kan yolundan alınan emirler ile kontrol altında tutulur, halbuki Pineal naklinde bu yol işlemez.

Birçok araştırmacı Pineal'in Adrenal medulla'ya benzediğini fark edemedi. Bu hata üzerine Pineal'in açıklanamayan kalsifiye olma eğilimi de eklenince; birçok araştırmacı, yakın zamana kadar, Pineal'in fonksiyonunu gerilemiş bir organ olduğu yanılığine düştü.

Anatomik Bağlantısı (Şekil. 1)

Memeli Pineali diensefalik tavanın envaginasyonundan kaynaklanır. İnsan embriyosundaki ilk pineal tomircuk 2. ayda belirir. Yetişkin insan Pineal'i konik bir organ olup, corpus kallosum'un posterior sınırı içinde ve Sup. colliculi arasında bulunur. Uzunluğu 5-8 mm., genişliği 3-5 mm., ağırlığı ortalama 120 mg (100-180 mg) kadar olup, pia matter ile çevrilidir. Memeli Pineali'nin karakteristik parankim hücreleri nöro-epitel orijinli olup, Pinealosit denir. Balık, amfibi gibi ilkel vertebralılarda pineal hücreleri memelilerden çok farklıdır. Bunlarda hücre dışında göz gibi ışıktan direkt etkilenen lamellar cisimcikler bulunur. Memeli pineal hücrelerinde lamellar yapı yoktur, ışık reseptör fonksiyonu gerilemiştir, bunun yerine sekretuar fonksiyonu baskındır. Erken filogenetik gelişimde Pineal beyin tavanındaki duyusal sinirlere bağlı idi. Memelide Pineal'in direkt sinir ilişkisi kaybolmuş; ganglion cervicale sup.'un postganglionik sempatik fibrilleri gelmiştir. Bunların preganglionik hücreleri medulla spinalis'in lateral hücre kolonunda bulunur. Organda pinealositlerden başka değişime uğramış glia hücreleri ve çok iyi gelişmiş damar ve sinir ağı sistemi vardır. Pinealositlerin sayısız sitoplazmik uzantıları, perivasküler aralıkdaki kapillerlerde sonlanır, etrafı serebrospinal sıvı (CSF) ile çevrilidir. Melatonin'in CSF'la veya kana veya her ikisine birden mi salgılandığı hususu açıklama



Şekil 1. Pineal organın (Epiphysis cerebri) fonksiyonel bağlantıları

PHT: Pineal hormonun kan ve CSF ile taşınması

HF : Kan yolu ile hormonal feed-back .

beklemektedir. Embriyolojik olarak beyinden kaynaklanan memeli pineal'inin sadece Sup. servikal ganglionunun postsinaptik fibrilleri ile uyarılması oldukça gariptir. (34)

Miyelinsiz sempatik fibriller pineal parankim hücrelerine çok yakın sonlanır ve bazıları hakiki sinapslar yapar. Bu sinir uçları vücudun herhangi bir yerinde bulunan sempatik nöron terminaller karakterinde ve çok miktarda homojen granüler veziküller bulunur. Kimyasal ve fluoresans mikroskopi çalışmaları ile pinealde serotonin ve norepinefrin bulunduğu, pinealositlerde her ikisinin, sempatik terminallerde ise sadece norepinefrin bulunduğu gösterilmiştir. Pinealde beta-adrenerjik reseptörler bulunur. Beta adrenerjik antagonistleri pinealin aktivitesini inhibe eder (20, 16).

İnsan Pineali yaşla kalsifiye olma eğilimindedir. Bütün popülasyonda görülmeyen bu olayın metabolizması karanlıktır. Örneğin Nijeryalılarda nadiren görülür. İnsanın fonksiyonu bozuk pinealositleri doğumdan hemen sonra "Ground substance" denilen bir madde imal ederek salgılar; bu madde matrikste toplanarak kalsifiye eder. Matrikste toplanan kalsiyum tuzlarının çoğu, Ca-hidroksiapatit yapısında olup, kemik ve dişlerde bulunandan pek farklı değildir. Röntgen ışınları ile yapılan araştırmalarda, yenidoğan pineal'inin kalsifiye olmadığı saptanmıştır. Bu durum pineal fonksiyonu aktivitesinin pübertede sona erdiğini düşündürmüştür. İlk on yıl içinde veya püberteden çok önce ölen çocukların pinealinde kalsifikasyona sık rastlanır. Bugün kalsifiye olan pinealin de hassas metodlar sayesinde, fonksiyon görebileceğinin ortaya çıkarılması ümidi beslenmektedir.

Melatonin'in Tanımlanması

Melatonin pinealde ilk tanımlanan biyolojik aktif madde olduğundan, araştırmaların önemli çoğunluğu bu madde ile yapılmıştır. Melatonin, memeli pinealinde sentezlenen biyolojik aktif metoxy-indol grup bileşiklerinin bir prototipidir.

Kırk yıl önce kurbağa yavrularına yedirilen sığır pineal ekstraktının hayvanları süratle aklaştırdığı görülmüştür. Daha sonra sığır pinealinden melanoforları aklaştıran madde saf olarak elde edilmiş ve kimyasal yapısının (5-methoxy-N-acetyltryptamine) Melatonin olduğu anlaşılmıştır (36). Melatonin kurbağa derisini aklaştıran norepinefrinden 10^5 defa daha güçlüdür ve 10^{-13} g/ml melatonin verildiğinde amfibi derisinde gözle görülen beyazlaşma yapar.

İnsanda melatonin sekresyonu indirekt metodlarla ölçülmüştür (2, 22). İndoller plasmada, CSF'da, idrarda ve bütün vücut dokularında (ör. peri-

ferik sinirlerde) bulunur. Halbuki buralarda melatonin sentezlenmesi için gerekli enzimler bulunmamaktadır. (3) İso-top işaretli melatonin venöz kana şırınga edilirse bu hormon beyin dahil bütün dokulara girer; eğer isotop CSF'ya verilirse beyinin birkaç özel bölgesi, bilhassa hipotalamusta ve orta beyinde toplanır (1, 5). Methoxyindoller median eminens veya beyin sapına yerleştirilirse hipofizer gonadotropinlerin salınımını önemli derecede değiştirir.

Melatonin Biosentezi

Melatonin ve diğer Pineal methoxyindol'lerin sentezi, triptofan amino asidinin dolanan kandan alınması ile başlar. Triptofan molekülü plazmaya iki kaynaktan gelir: Diyet proteini ve çeşitli dokulardaki triptofan pool'ü. Protein diyetinde en az bulunan triptofan'dır ve plazma seviyesi diğer amino asidlerden daha düşüktür. Triptofan'ın memelilerde bazı biyolojik olayları düzenlendiği bilinmektedir. Örneğin; karaciğer polizomlarında toplanır ve karaciğerde protein sentezi hızını tayin eder (37); ve beyinde serotonin seviyesini tayin eder (8). Triptofan yoğunluğunun serotonin sentezi hızını tayin ettiği pineal organ kültürlerinde gösterilmiştir.

Melatonin biosentezinin ilk basamağında, triptofan hidroksilase enziminin katalitik etkisi ile triptofan'ın 5. pozisyonu oksitlenir ve 5-Hydroxy triptofan meydana gelir. Bu ilk basamakta iki değerli demir tuzları ve redüklenmiş Pteridin ko-faktörüne ihtiyaç vardır. Pinealde triptofan hidroksilase için bulunan Km substansı serbest triptofandan daha fazladır. Triptofan hidroksiyase; fenilalanin veya analogu olan paraklorofenilalanin (PCPA) ile inhibe edilir (11). PCPA pinealde serotonin sentezini inhibe eder (6).

Melatonin sentezinin 2. basamağında 5- hidroksitriptofan, serotonin'e (5-hidroksitriptamin'e) döner; aromatik L-amino dekarboksilase (Dopa dekarboksilase) 2. basamağı katalise eder. Katekolaminlerin sentezinde de Dopa dekarboksilase gereklidir. Pineal organ dışında en çok Serotonin sentezi beyinde ve barsağın enterokromaffin hücrelerinde yapılır; ve oksidatif deaminasyon ile metabolize olur, katalizör enzimi mono-amino-oksidade (MAO) dır.

MAO Pinealde de bulunur ve Serotonin'in bir kısmını dayanıklı olmayan ara metaboliti (5-hidroksi-indol-asetalaldehid'e) çevirir. Bu ürün ya okside olarak 5-hidroksiindol asetik asid'e veya redüklenerek 5-methoxy-triptophol'e çevirilir. Bu iki deaminasyon ürünü de Hidroksi-indol, O-metil transferase (HIOMT) için substrat teşkil eder. 5-methoxy-triptophol median eminens ve beyin sapına injikte edildiğinde Hipofiz gonadotropinleri

seviyesini bastırıldığı gösterilmiştir. Pinealde substratların özelliğine göre birbirinden farklı iki MAO aktivitesi bulunmuştur (10).

Memeli Pinealinde serotonin'in melatonin'e dönmesi için iki önemli biyokimyasal reaksiyon basamağı vardır: Önce serotonin, (N-asetiltransferase ile) N-asetillenir, sonra S-adenosilmethionin'den Metil grubu alır.

Metil grubu N-asetilserotonin'in 5-hidroksi yerine gelerek Melatonin sentezlenir, bu ikinci basamağın katalizör enzimi HIOMT dur. Gerek N-asetiltransferase gerekse HIOMT pinealde Melatonin sentezi hızını tayin eder. Pinealde olduğu gibi serotonin'in N-asetilasyon aktivitesi diğer organlarda da bulunur, fakat HIOMT aktivitesi sadece pinealde, retinada ve harderian bezinde bulunur (21, 4). Eritrositlerde de bulunduğu bildirilmiştir.

Işık, Sempatik Nöron ve Gonad Hormonları ile Melatonin Kontrolü

Melatonin sentezine ışığın etkisi şu şekildedir: Karanlıkta retinada sempatik sinir aktivitesi dolayısıyla sup. servikal ganglionda aktivite artar ve postganglionik sempatik sinir uçlarından noradrenalin salgılatır, bu da pinealde beta reseptör etkisiyle adenilat siklazi aktive eder; ADP cAMP'ı aktive eder ve diğer enzimlerin aktive olmasıyla Melatonin biyosentezini başlatır (21). Devamlı ışıkta tutulan fare pinealinde HIOMT, serotonin, N-asetil-transferase ve melatonin miktarının azaldığı gösterilmiştir. Fare pinealinde fonksiyonun inhibisyonu ışık şiddetinden başka ışık spektrumu ile de ilgilidir. Pineal en çok yeşil ışıkta inhibe olur, ultraviole ve kırmızı ışık pek etkilemez (24). Stresde bırakılan farenin sempatik sistemi aktive olur (ör.: hareketinin kısıtlanması veya insulin'in uyardığı hipoglisemi gibi). Bu durumda adrenal medullasından salgılanan epinefrin de Pineal'i uyarır (24). Hayvana L-dopa verildiğinde pineal sempatik sinirlerinden norepinefrin release'i olur, dolayısıyla melatonin sentezi artar, Bu etki pineal fonksiyonu için teşhis aracı (diyagnostik) test olarak kullanılabilir. L-dopamin ön maddesi olan L-dopa verilmesi de ratlarda (sıçan) melatonin sentezini arttırır (4). Melatonin, insan ve hayvanın çok kısa süre karanlıkta kalması ile artar ve ışıkta çok kısa süre kalması ile azalır (33). Melatonin seviyesi artmasında N-asetiltransferase yoğunluğu da artar ve bunun aksi de doğrudur. Karanlıkta pinealde N-asetiltransferase içeriği birkaç dakika içinde dramatik şekilde artar, 25 ilâ 100 misli olur. Enzim aktivitesinin yarılanma ömrü 3.5 dakika olduğundan ışıkta kalma veya beta-adrenerjik blokerleri ile enzim aktivitesi ani olarak azalır (21, 4, 25). Actinomycin-D ile de pinealosit enzim aktivasyonu inhibe edilir (10, 24).

Pineal'in Biyolojik Etkileri

Melatonin injeksiyonu gonad, tiroid ve adrenal fonksiyonlarını inhibe eder, bilhassa over ağırlığını azaltır, puberteyi geciktirir, ergin farede vaginal östrus frekansını azaltır. Pinealektomide gonod hipertrofisi olur, hipofizde LH ve FSH artar. Hipotalamus ve beyin sapına melatonin implante edilirse ters etki yapar, Hipofizde LH ve FSH'ü azaltır. 3. ventriküle melatonin injeksiyonu plasmada LH ve FSH'ü azaltır (9). Melatonin direkt Hipofize verilirse plazma gonadotropinlerinin yoğunlukları değişmez. Melatonin muhtemelen beyin sapını etkiler ve LH-realing faktör sekresyonunu azaltır (26). Şu halde melatonin için target organlar Hipotalamus ve beyin sapıdır. Pinealde sentezlenen HIOMT ön maddesi (-methoxytryptophol, hayvana sistemli şekilde verilirse veya beyine implante edilirse, Hipofiz gonadotropinleri seviyesini azaltır ve gonadal gelişmeyi bastırır (29). Melatonin ise esas etkisini FSH sekresyonu üzerine yapar. Böylece memeli pinealinin sekrete ettiği aynı kimyasal grupta bir dizi hormon gonad fonksiyonlarını düzenlemektedir. Kappers ve Ark.'nın memeli pineal bezindeki anatomik incelemeler sonucu, bütün salgıların periferik dolanım venöz drenaj yolu ile geçtiği kanısına vardılar (13). Bu yazarlar; pineal her ne kadar subaraknoid aralıkta otursa da kapsülü kalın olduğundan, Pineal ile 3. ventrikül arasındaki direkt ilişki olamayacağını açıkladılar. Diğer taraftan primatlarda pineal 3. ventrikülün tavanından geliştiğinden bazı türler arasında anatomik farklar bulunmaktadır. Dana ve çocuklarda melatonin'in spinal sıvıdaki yoğunluğu kandan fazladır; halbuki yetişkin insan ve maymunda bunun aksidir. Bu bulgular yetişkin primatlarda melatonin'in kandan venöz drenaj ile CSF'ya geçtiğini açıklar; kanda roölatif yoğunluğunun az olması, melatoninini bağlayan proteinin daha fazla bulunmasına bağlıdır.

Pinealektomi farede tiroid hipertrofisine sebep olur, tiroid uptake'i hızlanır ve¹³¹ İyod yarılanma ömrü kısalır, melatonin ise ters tepki yapar. (7). Pineal tiroid fonksiyonunu enhibe eder (30). Pineal adrenokortikal fonksiyonu da etkiler, Farede pinealektomiden sonra venöz kanda Aldosteron üç misli artar, plazma kortikosteroidleri de artar (14). Melatonin, 5-hidroksitriptofol ve 5-methoksitriptofol lateral ventriküle injekte edilirse plazma kortisolü azalır. Fareye i.v. melatonin verilirse çok kısa sürede MSH azalır. Pinealektomize hayvan devamlı ışığa tutulursa MSH seviyesi artar, fakat melatonin injeksiyonu ile MSH derhal düşer. Bu da melatoninin endojen hormon etkilerinin düzenlediğini düşündürür. Normal kişilere melatonin verilmesi plasmada LH seviyesini azaltır ve GH salgılanmasını inhibe eder. Uyku verir, EEG de değişiklik yapar, bilhassa alfa dalgalarını arttırır, bir-

kaç vak'ada öfori vermiş ve orta derecede ruhsal ve bedensel aktiviteyi arttırmıştır (18). Fazla dozda verilirse baş ağrısı ve karın ağrıları yapar. Melatonin karanlıkta salgılandığından uyku verebileceği düşünülür; halbuki deprese hastalara verildiğinde depresyonu artırır ve bilakis uykusuzluk yapar. Depresyon, şizofreni, parkinson ve huntington koresi olan hastalarda melaninin iyileştirici etkisi yoktur. Mamafih bu hastalarda melatonin seviyesinin azaldığı söylenir, belki de adrenerjik tonüs azalmasına bağlıdır. Bu bulguların normal ve anormal beyin fonksiyonları ile ne dereceye kadar ilgili olduğu bilinmemektedir. Farede deneysel göğüs kanseri ile pineal fonksiyonu arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir.

Pineal ve Biyolojik Ritmi

Melatonin ritminin 24 saat boyunca diğer ritimlere (ör.: vücut ısısı, adrenokortikal sekresyon, uyku ve yemek yeme alışkanlıkları gibi) etkisi hakkında az şey bilinmektedir. Melatonin ritmi, diğer ritimleri meydana getiren sinyalleri tayin etmekte ve muhtemelen intrinsek osilasyon fazlarının düzenlenmesine yardım etmektedir.

Çevresel ışığa karşı gonad yanıtının kontrolünde pinealin üstlendiği fonksiyon iyi bilinmektedir. Birçok kuş ve memeliler devamlı ışığa tutulur veya karanlıkta bırakılır veya kör edilirse gonadların olgunlaşması süresinde ve bunu izleyen ovülasyon süresinde önemli değişiklikler meydana gelir. Kör insanlarda menarş belirgin derecede erken görülür, halbuki kör farede ise aksidir. Devamlı karanlıkta tutulan Hamsterlerde gonadlar atrofiye olur. Pinealektomi yapılırsa gonadlar atrofiye olmaz. Memeli türlerinin mono-östrus ve poli-östrus olmalarına göre ışığa reaksiyonu değişmektedir. Poli-östrus türlerine örnek: Fare türleri (her 4 veya 5 günde bir ovülasyon olur), kobayda (12-14) günde bir, insanda (29 günde bir)dir. Herbir türde hayvanların gece veya gündüz aktif olmalarına göre de gonad yanıtları değişir. Yapay uzun günlere (14 saat) maruz bırakılan kuş türlerinde gonadal matürasyon hızlanır. Pinealin çıkarılması ile ışığın uyarıcı etkisi kuşlarda inhibe edilir. Kuş pineali memeliden farklıdır, ışık enerjisini direkt olarak hormon debisine çevirebilir.

Halbuki insanlarda, dönenceli aydınlanma, melatonin salgılanmasını hasıl eden tek faktör değildir. Çok uzun gecelerde bile normal kişilerde 4-5 günde bir melatonin ritminin yeniden düzenlendiği plasma ve idrarda melatonin seviyesi ölçülerek gösterilmiştir.

Pinealde Bulunan Diğer Maddeler

Pinealde; norepinefrin, serotonin ve melatonin'den başka diğer biyolojik aktif maddeler; histamin (biyojenik amin), dopamin, oktapamin (di-

ğer indoller) ve LHRH, TRH, SRIF (somatotropini inhibe eden faktör) indol olmayan (oxytosin analogu) Arginin vasotosin; CABA, nörofizin ve epifizin gibi inhibitör nörotransmitterler bulunur (6, 21). Memeli pinealinde bulunan Arginin vasotosin (sekiz peptidli) bulunduğu biyolojik ve kimyasal metodlarla gösterilmiştir. Bu bileşimin oksitosinden farkı tek amino asidde, vazopressinden farkı iki amino asidedir. Argini vazotosin sıçan ve farelerde hipofizer fonksiyonu çok güçlü etkilediği bildirilmiştir. Farede pikogram miktarda serebrospinal sıvıya verilmesi over hipertrofisini suprese eder (28). Arginin-vasotosin sekresyonunun kontrolü ve fizyolojik rolü açıklanma beklemektedir.

Pineal Hastalıkları

Klinikte iki grup pineal lezyonu gözlenir; pineal kalsifikasyonları ve tümörleri.

Kalsifiye pineal beynin orta hattını gösteren önemli bir işarettir. Pineal kalsifikasyonu ikinci on yılda belirgin hale gelir. Kireçlenme frekansı bazı ırklarda farklıdır. Kireçlenmede Pineal enzimlerinin etkisi (HIOMT, MAO, Histamin, N-asetiltransferase) rol oynar; fakat HIOMT hayat boyunca sabit kalır. Kalsiyum depolanması hücre fonksiyonu ile ilgili olabilir, çünkü Hamster Pineali sinirlerinin kesilmesi, kireçlenme hızını azaltmıştır.

Amerika'da Pineal tümörleri nadir görülür, beyin neoplazmalarının % 0.2 ilâ % 1'dir. Japonya'da beyin tümörlerinin % 4'üdür. Pineal hücresi tümörlerine pinealoma; uğradığı değişim derecesine göre depinoesitoma ve pineoblastoma denir. Bir araştırmada pineal bölgesine yerleşmiş 53 tümör vakasından 9'u pinealoma, 13'ü glial tm.ler (astrocitoma ve glioblastoma) olduğu saptanmıştır. Pineal bölgesi tm.lerinin çoğu germinoma'lardır (bir çeşit teratoma) çünkü orijini germ hücresinden kaynaklanır. Histolojik olarak Pineal bölgesinde olanlardan ayırım yapılamıyan bazı germinomaların hipotalamus ve 3. ventrikül tabanında bulunur. Bunlara atipik teratoma veya ektopik pinealomalar denir ve testis tubuluslarına benzediğinden seminomatöz pinealomalar da denebilir. Intrakranial germinomaların hipotalamus, omur ilik ve beynin diğer bölgelerine yayılma eğilimi vardır ve tümör hücresini serebrospinal sıvı içinde görülebilir. Nadiren deri ve karaciğere (kafa dışı) metastazları yapar. Pineal bölgesinde iki veya daha fazla germ tabakasından kaynaklanan teratomalar da bulunabilir. Teratomalardaki koriyonik doku kafi derecede insan koriyonik gonadotropinleri (hCG) salgıladığından erken gonadal olgunluğu sebep olabilir (31).

Pineal tümörleri ile prekoks puberte arasındaki ilişkinin tayininde insan pinealinin seksuel fonksiyonlardan sorumlu olduğunun açıklanmasında

çok çaba harcanmıştır. Pineal tümörlerinde prekoks puberteye sık rastlanmaz. 7. si 11 yaşından küçük 65 pineal tümör vakasında bir tek prekoks puberteye rastlanmıştır (27). 55'i 15 yaştan küçük diğer 177 hastada, küçük olanların 1/3'ü seksüel olgunluğa erişmiştir. Bütün prekoks puberte vakalarında nöroanatomik olarak pineal bölgesinde yaygın hasar gözlenmiştir.

Prekoks pubertede tümör komşu hipotalamus bölgelerini de etkiler. Böylece hastada Diabet insipidus (DI), polifaji, somnolans, şişmanlık ve davranış bozukluğu görülür. Pineal koriyokarsinomalarında plasma hCG seviyesi artar, FSH seviyesi azalır, veya normaldir hCG testesteron salgılanmasını uyarır, fakat overde östrojeni uyarmaz, onun için prekoks puberte meydana getirilen pineal tümörler daha çok erkek çocuklarda görülür. Kız çocuklarında nadiren görülür ve prekoks menarş meydana gelmez. Beş yaşında bir kız çocuğunda görülen bu sendromda plasma hCG çok arttığı ve FSH seviyesinin normal olduğu immunolojik metodla gösterilmiş ve tümör çıkarılmıştır (17). Gonadotropin sekrete eden pineal tümörlerinin frekansı bilinmemektedir. Gözlemlere göre hCG sekrete ederek prekoks puberteye sebep olan tümörün pineal parankim dokusundan kaynaklanmadığı fakat pineal dokusunun normal fonksiyonunu bozduğu münakaşa konusudur.

DI ve hipofizer yetersizlik ile birlikte olabilen pineal tm. lerine diğerlerinden daha sık rastlanır. Bunlar ektopik pinealomalar olup, hipofizde lezyon meydana getirirler. 3. ventrikül tabanı germinomaları klinikte DI, görme bozuklukları ve ön hipofiz yetersizliği triadi ile tanımlanır. Morfolojik yapısı pineal tm.lerine idantik olanlar pineal orijinlidir ve pineal tümörlerinin beyin tabanına yayılma eğilimi vardır. Pinealomalarda yerleştikleri bölgeye göre klinik semptom ve işaretleri değişir. Optik tektum bölgesine basınç yapan pineal tm.lerinin klasik nörolojik işareti Parinauds sendromu (yukarı bakış ve konverjens felci, pupilla ışık refleksi kaybı) dir. Ayrıca çoğunda kafa içi basıncı artar, spastisite, ataksi, serbellar tip nistagmus, senkop, vertigo, kranial sinir felçleri (bilhassa VI ve VIII), intensiyoneal tremor, skotoma, tinnitus vb. görülebilir. (32, 38)

KAYNAKLAR

1. Antony-Tay, F. ve ark.: *Brain Serotonin Concentration; Elevation Following Intraperitoneal Administration of Melatonin*. Science 162: 277, 1968.
2. Arenrt, J. ve ark.: *Melatonin Radioimmunoassay*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 347, 1975.
3. Axelrod, J. ve Weissbach, H.: *Purification and properties of Hydroxyindol: Methyl Transferase*. J. Bio. Chem. 236: 211, 1965.
4. Black, D.E. ve ark.: *Pineal Peptides and Reproduction*. In Reikin, R. (ed) *The Pineal Gland*. New York, Elsevier, Biomedical, pp. 201-224, 1983.

5. **Cardinali, D.P. ve ark.:** *Fate of Intracisternally-injected Melatonin in the Rat Brain.* Neuroendocrinology 12: 30, 1973.
6. **Deguchi, T. ve Barchas, J.:** *Effect of p-Chlorophenylalanine on Tryptophan Hydroxylase in Rat Pineal Nucleus (London)* New Biol. 235: 92, 1972.
7. **Deprosop, N.D. ve ark.:** *Melatonin and its Precursors Effects on ^{131}I Uptake by the Thyroid Gland Under Different Photoc Conditions.* Life Sci. 8: 837, 1969.
8. **Fenstrom, J.D. ve Ark.:** *Brain Serotonin Content; Physiologic Regulation by Plasma Neutral Amino Acids.* Science; 178-414, 1973.
9. **Fraschini, F. ve ark.:** *Mechanism of Inhibitory Action of Pineal Principles on Gonadotropin Secretion.* The Pineal Gland. A Ciba Foundation Symposium. London, Churchill, Livingstone, 1971.
10. **Gorids, C. ve Neff, N.H.:** *Evidence for Specific Monoamine Oxydase in Human Sympathetic Nerve and Pineal Gland.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140: 575, 1972.
11. **Jegulier, E. ve ark.:** *A Tryptophan Hydroxylase Inhibition the Mechanism by which p-Chlorophenylalanine Deplets Rat Brain Serotonin.* Mol. Pharmacol. 3: 274, 1967.
12. **Jimerson, D.C. ve ark.:** *Urinary Melatonin Rhythms During Sleep Deprivation in Depressed Patients and Normals.* Life Sci. 20: 1507, 1977.
13. **Kappers, J.A. ve ark.:** *The Mammalian Pineal Gland and its Control of Hypothalamic Activity.* In Swaab, D.F. (ed) Progresse in Brain Reseach. Vol: 41: 149, 1974.
14. **Kinson, G.A. ve ark.:** *Effect of Chronic Pinealectomy on Adrenocortical Hormon Secretion Rates in Normal and Hipertensius Rats.* Gen. Comp. Endocrinol. 8: 447, 1967.
15. **Klien, D.C. ve Waller, J.L.:** *Indol Metabolism in Pineal Gland: A Circadian Rhytem in N-Acethyltransferase;* Science 169: 1093, 1970.
16. **Klein, D.C.:** *The Pineal Gland, a Model of Neuroendocrine Regulation.* In Relkin, R. (ed) The Hypothalamus, Vol. 3: New York, Raven Press, pp. 303-327, 1978.
17. **Kubo, O. ve ark.:** *Human Chrionic Gonadotropin Produced by Ectiopic Pinealoma.* J. Neurosurg. 47: 101, 1977.
18. **Lerner, A.B. ve ark.:** *Melatonin, Clinical Pharmacology.* J. Nevral. Transm. 13: 339, 1978.
19. **Lerner, A.B. ve Nordlund, I.J.:** *Administration of Melatonin to Human Subjects.* Comment to Chap. 3. In Altschule, M.D. (ed) Physiology, Cambridge, M.I.T., Press, 1975.
20. **Lewy, A.J.:** *Biochemistry and Regulation of Mammalian Melatonin Production.* Relkin, R. (ed) The Pineal Gland, New York, Elsevier, Biomedical, pp. 77-128, 1983.
21. **Lewy, A.S.:** *Biochemistry and Regulation of Mammalian Melatonin Production.* In Relkin, R. (ed) The Pineal Gland. New York, Elsevier Biomedical pp. 77-128, 1983.
22. **Levine, L. ve Riceberg, L.J.:** *Radioimmunoassay for Melatonin.* Res. Commun. Chem. Pathol. Parmacol. 10: 693, 1975.
23. **Lynch, H.J.:** *Diurnal Ossilation in Pineal Melatonin Content.* Life Scn. 10: 791, 1971.
24. **Lynch, H.J. ve ark.:** *Control of Pineal Indole Biosyntesis by Changes in Sympathetic Lighting.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 70: 1704, 1973.

25. **Lynch, H.J.:** *Assay Methodology.* In Relkin, R. (ed) *The Pineal Gland*, New York, Elsevier, Biomedical pp. 129-150, 1983.
26. **Martin, J.E. ve ark.:** *Melatonin Inhibition in vivo Pituitary Response to LH-RH in Neonatal Rat.* *Neroendocrinology* 31: 13, 1980.
27. **Neuwelt, E.A. ve ark.:** *Malign Pineal Ragin Tumors, A Clinicopathological Study.* *J. Neurosurg.* 51: 597, 1979.
28. **Pavel, S.:** *Opposite Effect of Vasotocin Injected Intrapituitary and Intraventricularly on Corticotropin Release in Mice.* *Experientia* 31: 1469, 1975.
29. **Reiter, R.I. ve ark.:** *The Pineal Gland and its Indol Productions: Their Importance in the Control of Reproduction.* In Relkin, R. (ed) *The Pineal Gland.* pp. 151-201, 1983.
30. **Relkin, R.:** *Pineal-hormonal Interactions.* In Relkin, R. (ed) *The Pineal Gland.* New York, Elsevier, Biomedical. pp. 225-246, 1983.
31. **Skalar, C.A. ve ark.:** *Human Chroionic Gonadotropin Secreting Pineal Tumor; Relation to Pathogenesis and Sex Limitation of Sexual Precoccity.* *J. Clin. Endocrinol Metb.* 53: 656, 1981.
32. **Skalar, C.A. ve ark.:** *Hormonal and Metabolic Abnormalities Associated with Central Nervous System Germinomas in Chıldern and Adolescents and Effects of Therapy.* *J. Clin. Endocrinol Metab.* 52: 9, 1981.
33. **Weinberg, V. ve ark.:** *Circulating Melatonin in Man: Episodic secretion throughout teh light-dark cycle.* *Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 114, 1979.
34. **Williams, P.L., Warwick, R.:** *Gray's Anatomy*, 36. ed. Churcill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne, New York, 1980.
35. **Wurtman, R.J. ve Moskowitz, M.:** *Medical Progress, The Pinaeal N.* *Eng. J. Med.* 296: 1329, 1383, 1977.
36. **Wurtman, R.J. ve ark.:** *Mechanism of the Daily Rhythm in Hepatic Tyrosine Transaminase Acivity: Role of Dietary Tryptophan.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 59: 800, 1968.
37. **Wurtman, R.J. ve Axelrod, J.:** *The Pineal Gland.* *Sci. Am.* 230: 50, 1965.
38. **Zacharias, M. ve Wurtman, R.J.:** *Blindness and Menarche.* *Obstet. Gynecol.* 33: 609, 1969.