

HİPOTALAMUS - HIPOFİZ HORMONLARI

Hipotalamusun anatomisi

- **Hipotalamus** diensefalonun ventral tarafında yer alan beynin küçük bir bölgesidir.
- Erişkin insanda 2,5 cm uzunluğunda ve yaklaşık 4 gram ağırlığındadır.
- Üçüncü ventrikülü çevreleyerek hipofiz bezinin infundibuler sapıyla devam eder.
- Hipotalamusun bu konik yapılı bölgesi (eminentia medialis) temel olarak hipotalamik nöronların aksonal liflerinden oluşur.

- Bu lifler ya eminentia medialis'te sonlanırlar, ya da hipofizin arka lobuna kadar devam ederler.
- Hipotalamus karotid arterden gelen (a. hypophysialis superior) bir kapiller ağ tarafından perfüze edilir (**primer pleksus**).
- Primer pleksustan gelen kan, portal damarlar (hipotalamo-hipofizeal portal sistem) tarafından hipofizin ön lobunda (adenohipofiz) bulunan bir başka kapiller ağa (**sekonder pleksus**) taşınır.

- Bu sistem nörosekretuar hormonları hipotalamustan adenohipofize taşır.
- Primer ve sekonder pleksuslarda bulunan kapillerler **pencereli (fenestrated) kapillerler**dir.
- Bu kapillerlerde bulunan por (delik/açıklık)'lar hipotalamustan salınan nöropeptid hormonların primer pleksusta kapillerlere girişini, sekonder pleksusta kapillerlerden çıkışını kolaylaştırırlar.

- Hipotalamus beynin önemli bir integrasyon alanıdır.
- MSS'nin neredeyse bütün bölümlerinden afferent sinyaller alır ve eminentia medialis, arka hipofiz ve MSS'nin belli bölgelerine efferent lifler gönderir.
- Eminentia medialiste bir kısım peptiderjik lifler primer pleksusa çok yakın olarak sonlanır, böylece bunlardan salgılanan nöropeptid hormonlar portal kan akımı aracılığıyla adenohipofize taşınır.

- Bu hipotalamik faktörler adenohipofizden hormonların salınmasını stimüle veya inhibe ederler. Bunlar adenohipofizdeki hücrelerin fonksiyonlarını etkilediklerinden ‘hipofizyotropik’ olarak adlandırılırlar.
- Hipotalamik çekirdekler olan paraventriküler çekirdek (PVÇ) ve supraoptik çekirdek (SOÇ) büyüklükleri açısından birbirlerinden farklı olan 2 tip sinir hücresi bulundurur; küçük hücreli (parvicellular), büyük hücreli (magnocellular).

- PVÇ ve SOÇ'un büyük sinir hücrelerinin uzun aksonları doğrudan hipofiz arka lobuna (nörohipofiz) uzanırlar.
- Burada bu aksonlar uçlarında genişlemeler yaparak dokuyu drene eden kapillerlere yakın olarak sonlanırlar.
- Bu büyük sinir hücrelerinde sentezlenen peptid hormonlar, aksoplazmik akım yoluyla nörohipofize taşınırlar ve buradan genel dolaşıma salınırlar.
- Bu nöropeptid hormonlar "nörohipofizeal" olarak adlandırılırlar.

HİPOTALAMUS HORMONLARI

(Hipofizyotropik peptidler)

- **Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH):**
- Bir tripeptid amiddir.
- PVÇ'nin ve periventriküler çekirdeğin küçük hücreleri tarafından üretilir ve eminentia medialisinden salgılanır.
- Esas olarak adenohipofizden TSH'nın sentezini ve salgılanmasını indükler, ayrıca prolaktin salınımını da stimüle eder.

- Her iki etkisini de membran reseptörleri üzerinden $G_{Q\alpha}$ -Fosfolipaz C- β kalsiyum-Proteinkinaz C ikinci haberci sistemi aracılığıyla gösterir.

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)

- Bir dekapeptiddir.
- TRH gibi N-terminalinde bir piroglutamik asit bakiyesi bulundurur.
- Altıncı pozisyonundaki glisin , D-triptofan ile değiştirildiğinde aktivitesi 100 kat artar.
- GnRH üreten nöronlar preoptik bölgede ve lamina terminalisin organum vasculosum kısmında bulunurlar.
- Bunların bu bölgelere fetal gelişim esnasında olfaktor bölgeden göç ettiği bilinmektedir.

- Bu nöronların embriyogenesis esnasında bu bölgelere göç edememesi GnRH eksikliğine bağlı infertiliteye sebep olur (**Kallmann Sendromu**).
- GnRH, LH ve FSH'nın adenohipofizden salgılanmalarını stimüle eder.
- GnRH etkisini, reseptörüne bağlanarak, G-proteini-Fosfolipaz C ve Fosfatidil inozitol aracılığıyla üzerinden hücre içi kalsiyumun mobilizasyonunu sağlayarak gösterir.

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)

- 41 aminoasitli bir polipeptiddir.
- PVÇ'nin küçük hücreleri tarafından üretilir ve eminentia medialis'ten hipotalamus-hipofiz portal sistemine salgılanır.
- CRH, adenohipofizde kortikotrop hücrelerden ACTH ve β -endorfin salınımını stimüle eder.
- Bunu, bu hormonların prohormon şekli olan pro-opiomelanokortin (POMC)'in sentezini ve posttranslasyonel olarak işlenmesini stimüle ederek yapar.

Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)

- 44 aminoasitli bir polipeptiddir.
- Arcuat ve ventromedial çekirdekleri de içinde barındıran hipotalamusun tuberoinfundibuler dopaminerjik sistemi (TIDA) tarafından üretilir.
- GHRH, adenohipofizdeki somatotrop hücrelerden GH'nin sentezlenmesini ve salgılanmasını c-AMP aracılı bir mekanizma ile stimüle eder.
- GHRH'nın GH salınması üzerindeki etkisi hipotalamik somatostatin tarafından kuvvetle düzenlenir (modüle edilir).

Somatostatin

- Zincir içi disülfid bağı bulunduran bir tetradekapeptiddir.
- Nöronları PVÇ'nin küçük hücrelerinde, periventriküler Ç'de ve preoptik Ç'dedirler.
- Somatotrop hücrelerden GH'nın sentezini ve salınmasını GHRH'nın etkisini nötralize ederek inhibe eder.
- Etkisini adenilat siklazın $G_{i\alpha}$ üzerinden inhibisyonu yoluyla gösterir.

- Hipotalamustan GHRH salgılanmasını da aynı mekanizma ile inhibe eder, dolayısıyla GH salınımının inhibisyonuna iki seviyeden birden müdahil olur.
- MSS dışında da üretilir (pankreas D hücreleri ve GIS) ancak, MSS dışındakiler GH salınımı üzerine etkili olmazlar (sistemik dolaşımda fazlaca dilüe oldukları için).

Prolaktin İnhibe edici Hormon (PIH)

- Dopamindir, dolayısıyla bir peptid değildir.
- MSS'de bir nörotransmitter, adrenal medullada epinefrin ve norepinefrin ön maddesi olarak görev alır.
- Hipotalamusta TIDA'dan orijin alır ve eminentia medialisinden salgılanır.
- Dopamin, adenohipofizdeki laktotrop hücrelerden PRL salınımının potent bir inhibitörüdür.

- Bu etkisini D2 reseptörüne bağlanarak adenilat siklazın $G_{i\alpha}$ üzerinden inhibisyonu yoluyla gösterir.
- Laktotrop hücreler, hormon (PRL) salgılamaları için hipotalamustan uyarıya ihtiyaçları olmaması açısından tektirler.

Hipofiz bezi

- Kafatası tabanında sella Turcica (Türk eyeri) adı verilen kavitenin içinde yerleşmiş olarak bulunur.
- Küçük bir yapıdır.
- Yüksekliği ve genişliği 1 cm ya da daha küçüktür ve ağırlığı 500 mg civarındadır.
- Bezin anatomik olarak ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) olmak üzere 2 lobu bulunur. Çoğu vertebralılarda ve insan fetusunda üçüncü bir lob (ara lob) da vardır, ancak bu lob erişkin insanda rudimenterdir.

- Tarihsel olarak, insan adenohipofizinde bulunan hücreler histolojik kesitlerdeki boyanma özelliklerine göre 3 tipe ayrılırlar;
 - 1- Asidofil hücreler: asidik boyalarla boyanırlar (hücrelerin yaklaşık %40'ını oluştururlar),
 - 2- Bazofil hücreler: bazik boyalarla boyanırlar (hücrelerin yaklaşık %10'ını oluştururlar),
 - 3- Kromofob hücreler: asidik ya da bazik boyalarla boyanmazlar (hücrelerin yaklaşık %50'sini oluştururlar).

- İmmünohistokimya ve elektron mikroskopinin modern teknikleri kullanılarak 5 tip hücre ayırt edilmiştir:

1- GH salgılayan somatotroplar,

2- PRL salgılayan mammotroplar,

3- TSH salgılayan tirotroplar,

4- Aynı hücreden gonadotropinlerin (FSH, LH) her ikisini de salgılayan gonadotroplar,

5- ACTH ve β -LPH salgılayan kortikotroplar.

- Adenohipofiz hormonlarının salgılanması, hipotalamusta üretilen salgılatıcı veya inhibe edici faktörler adını verdiğimiz küçük peptidler aracılığıyla kontrol edilir.
- Hipotalamustan salgılanan bu faktörler hormondurlar çünkü, kan yoluyla taşınarak uzaktaki hedef organlarında etkilerini gösterirler.

- Hipofiz bezi ile hedef organları arasında var olan fonksiyonel ilişki geri beslemeli kontrol prensibine dayanır.
- Dolaşımdaki hormonların seviyesi arttıkça hipofiz ve hipotalamus negatif geri beslemeye maruz kalır.

BÜYÜME HORMONU (GH)

- Adenohipofizde en çok üretilen hormon GH'dir. IGF I ve II aa dizilişleri ve fonksiyonları açısından insüline benzerlik gösteren polipeptidlerdir.

Biyokimyası:

- GH, 21500 Da ağırlığında, 191 aa ve molekül içinde 2 disülfid köprüsü içeren tek zincirli bir polipeptiddir.
- Yapısal olarak PRL ve plasental laktojen'e (human koryonik somatomammotropin-hCS) benzerdir.
- GH, adenohipofizin somatotropik hücrelerinde sentezlenir ve hücreiçi granüllerde depolanır.

- Gün içinde; normal erişkinlerde GH'nin plazma konsantrasyonu stabildir ve nispeten düşüktür (<2ng/ml), ancak yemeklerden ve egzersizden yaklaşık 3 saat sonra ortaya çıkan pulsasyonları vardır.
- Gece ise, eriřkinlerde ve ocuklarda GH seviyesi belirgin şekilde artar.
- Belirgin artış uykunun başlangıcından 90 dk sonra ortaya çıkar ve en derin uyku durumunda GH konsantrasyonu pik değerine ulaşır.

GH'nin fizyolojik etkileri:

- Toplamda GH'nin etkisiyle, yumuşak doku, kıkırdak ve kemikte büyüme uyarılır/sağlanır.
- Bu etki, hücre membranlarından aa taşınmasında artış ile kısmen indüklenen protein sentezinin uyarılmasının bir sonucudur.
- GH'nin kemik ve kas üzerindeki etkileri, direkt olarak GH'nin ve GH'nin etkisiyle karaciğerde ve diğer dokularda (örn; kemikte) sentezlenen IGFler'in etkisiyle ortaya çıkar.

- Yumuşak doku ve iskeletin büyümesindeki artışa elektrolit metabolizmasındaki değişiklikler eşlik eder; pozitif azot ve fosfor dengesi, serum fosfor seviyesinde artış, kan üre azotu ve aa seviyesinde düşüş görülür.
- Ayrıca GH'ye cevap olarak, barsaklardan Ca emilimi artar, idrarla sodyum ve potasyum atılımı azalır.
- Metabolik değişiklikler büyük ihtimalle, büyüyen dokular tarafından bu elektrolitlerin artmış alımından kaynaklanmaktadır.
- GH serbest yağ asitlerinin kaslar tarafından alınmasını artırır.

- Yağ dokusundan yağların mobilize olmasını ve karaciğerde metabolize edilmelerini hızlandırır.
- GH akut olarak, kan glukoz seviyesini düşürür, ancak seviyesindeki artış uzun süreli olursa, hepatik glikojenolizi stimüle ederek ve insülinin periferik hücrelere glikoz girişi üzerindeki etkisini antagonize ederek, kan glukoz seviyesinde artışa neden olur.
- GH'nin büyümeyi uyarıcı etkilerinin çoğu, hemen değil gecikmiş olarak ortaya çıkar ve primer olarak IGF-I üzerindedir.

GH salgılanmasının düzenlenmesi:

- Hipotalamustan portal sisteme salınan iki hipotalamik hormon tarafından sağlanmaktadır.
- Bunlardan biri salgılanmasını stimüle ederken (GHRH), diğeri inhibe etmektedir (somatostatin/somatotropin release inhibitory factor-SRIF).
- Bu iki hipotalamik faktörün salınması beynin üst merkezleri tarafından etkilenir.

- Egzersiz, fiziksel ve emosyonel stres, hipoglisemi, dolaşımdaki artmış aa konsantrasyonu gibi değişik uyarılar ve testosteron, östrojen ve tiroksin gibi hormonlar GH salgılanmasında artışa neden olurlar.
- Glukokortikoidlerin anormal derecede yüksek konsantrasyonlarında GH salgılanması baskılanır.
- TRH ve GnRH'nın normal insanlarda GH salgılanması üzerine etkileri yoktur, ancak akromegali hastalarında GH salgılanmasını uyarabilirler.
- Gastrik mukozadaki nöroendokrin hücrelerden salgılanan Ghrelin de hem GHRH, hem de GH'nın salınımını uyarmaktadır.

İNSÜLINE BENZER BÜYÜME FAKTÖRLERİ (IGF'ler)

- Evvelce somatomedinler olarak adlandırılmışlardır.
- En önemlileri IGF-I'dir.
- Kıkırdak dokusundaki büyümeyi uyarıcı etkilerinin yanı sıra, diğer dokularda insüline benzer etkiler de gösterirler.
- IGF-I yağ dokusunda glukoz oksidasyonunu ve diyafram kası ve kalp kasına aminoasit taşınmasını artırır.
- Kollajen ve proteoglikanların sentezini artırır.

- Diğer peptid hormonlardan farklı olarak kanda dolaşan IGFler, özel plazma-bağlayıcı proteinleri ile kompleks yapmış olarak bulunurlar.
- İnsan plazmasında 6 temel IGF bağlayıcı protein tanımlanmıştır.
- Glikozillenmiş bir bağlayıcı protein olan IGF-bağlayıcı protein (IGFBP)-3, dolaşımda bulunan IGF-I'in %75'inden fazlasıyla kompleks yapar.
- IGFler bağlayıcı proteinlerinden, kıkırdak gibi yoğun dokulara girmeden önce kapiller duvarını geçmeden ayrılır.

- GH'nin aşırı üretimi kromofob veya eozinofilik hipofiz adenomları ile birlikte görülür.
- GH'nin aşırı salgılanması yetişkinlerde **akromegali**, uzun kemiklerdeki uzama döneminden önce çocuklarda ortaya çıkması durumunda ise **jigantizme** neden olur.

- Çocuklarda görülen GH genindeki defekte bağı GH eksikliği cüceliğe neden olur.
- GH reseptöründeki defekte bağı olarak, GH'nın etkilerine duyarsızlık ve GH salgılanmasına (veya dışarıdan verilmesine) rağmen büyüme ile ilgili etkilerinin ortaya çıkamaması (GH direnci) söz konusu olabilir.
- GH reseptöründeki genetik defekte bağı olarak ortaya çıkan duruma 'Laron tipi cücelik' adı verilir.

PROLAKTİN (PRL)

- PRL adenohipofizdeki özel hücrelerinden salgılanan bir hormondur.
- Doğum sonrası memelilerde östrojen, progesteron, büyüme hormonu, kortikosteroidler ve insülinin içinde bulunduğu diğer hormonlar tarafından hazırlanan meme bezlerinde, laktasyonu uyarır ve sürdürür.

Biyokimyası:

- PRL yapısı GH'nin yapısına benzerdir.
- 199 a.a. bulunur.
- Molekül içinde 3 tane disülfid köprüsü vardır.
- Molekül ağırlığı 22.000 Da (dalton)dur.
- Adenohipofizdeki asidofilik laktotrop hücrelerden salgılanır.
- PRL kanda değişik formlarda bulunur; monomerik PRL 23 kDa (küçük PRL), dimerik PRL 48-56 kDa (büyük PRL), polimerik PRL 100 kDa'dan büyük (büyük büyük PRL).
- Monomerik formu dolaşımda bulunan değişik formlar içinde en yüksek biyoaktiviteye sahip olanıdır. TRH'a en iyi cevap verendir. TRH hipofizden PRL salınımını stimüle eder.

- Hamilelikte laktotrop hücrelerin nispi sayısı ve PRL içeriği artar.
- Hamilelikte laktotrop hücrelerin sayısının artması hamilelikte dolaşımda var olan östrojen konsantrasyonunun yükselmesine bağlıdır.
- PRL salgılanması hipofiz ön lobundan salgılanan diğer hormonlar gibi hipotalamusun kontrolü altındadır.
- Ancak PRL diğer hipofiz hormonları arasında salınımının kontrolünün uyarılma değil inhibisyonla yapılması açısından TEKTİR.
- Dopamin hipofiz laktotrop hücrelerindeki D2 reseptörlerine bağlanarak PRL salgılanmasını inhibe eden ana düzenleyicidir.

- Endotelin-1 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 gibi faktörler de PRL salınımını inhibe ederler.
- TRH potent bir PRL salgılatıcı faktördür, insanlara intravenöz olarak enjekte edildiğinde dakikalar içinde PRL salgılanmasını stimüle eder.
- Vazoaktif intestinal peptid, epidermal büyüme faktörü ve östrojen gibi faktörler de PRL salınımını uyarırlar.
- Diğer adenohipofiz hormonlarında olduğu gibi PRL salınımı gün boyunca iniş çıkışlar gösterir.

- En düşük konsantrasyonları gün ortasında, en yüksek konsantrasyonları ise derin uykunun başlamasından kısa süre sonra görülür.
- PRL salınımı için ana fizyolojik uyaran emzirmedir.
- Annenin emzirmeye başlamasından sonraki dakikalar içerisinde anne plazma PRL konsantrasyonu artar.
- Doğumu takiben yenidoğan emzirildiğinde PRL plazma konsantrasyonu daha uzun süre yüksek kalır.

Fizyolojik Etki:

- Laktasyonun başlaması ve devamını kontrol eden temel hormon PRL'dir.
- Fakat PRL etkisinin uygun şekilde gösterilebilmesi için meme dokusunda östrojenler, progesterinler, kortikosteroidler, tiroid hormonu ve insülinin önce etkilerini göstermesi gerekir.
- PRL duktal büyüme, meme lobüler alveoler sisteminin gelişmesi ve kazein ve laktalbümin gibi süt proteinlerinin sentezini indükler.

- PRL'in immün sistem üzerinde etkileri vardır ve osmolalite, cilt altı yağ metabolizması, karbonhidrat metabolizması, Ca ve D vitamini metabolizması, fetal akciğer gelişimi ve steroidogenezis gibi değişik metabolik olayların kontrolünde önemlidir.
- Diğer hipofiz hormonları gibi PRL hedef organlarındaki (meme, adrenal, overler, testis, prostat, böbrek, karaciğer) hücre zarında bulunan özel reseptörlere bağlanır.
- Ancak PRL etkisindeki intrasellüler mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

ACTH VE İLİŞKİLİ PEPTİDLER

(ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON=KORTİKOTROPİN)

- ACTH adenohipofiz tarafından salgılanan bir peptid hormondur ve pro-opiomelanokortin (POMC) türevlerinden biridir.
- Temel olarak adrenal korteks üzerine etkilidir.
- Bu bezin büyümesini ve oradan kortikosteroidlerin salgılanmasını stimüle eder.
- Üretimi stres zamanlarında artar.

Biyokimyası:

- ACTH ve ilişkili peptidler POMC adı verilen 31 kDa ağırlığında büyük bir prekürsör molekülden orijin alırlar.
- Hipofiz ön lobunda enzimler POMC'ü beta-LPH'ya ve pro-ACTH olarak bilinen 22 kDa ağırlığında bir fragmana hidroliz ederler.
- Pro-ACTH sonra ACTH (39 a.a.'li bir peptid) ve pro-MSH'ya parçalanır.

- Beta-LPH ise daha küçük iki peptide dönüşür; beta-endorfin ve gama-LPH.
- Hipofiz ön lobundan ACTH ile birlikte hem beta-LPH hem de beta-endorfin salgınır.
- Fakat beta-LPH'nın yalnızca üçte biri beta-endorfine çevrilir.

GONADOTROPİNLER (FSH, LH)

- FSH adenohipofizde sentezlenir ve
 - (1) over folliküllerinin büyümesi ve olgunlaşmasını uyarır,
 - (2) östrojen salgılanmasını uyarır,
 - (3) memeli menstruel siklusunun proliferatif fazının karakteristik endometriyal değişikliklerini uyarır,
 - (4) erkeklerde spermatogenesisi uyarır.

- LH da adenohipofizde sentezlenir, ovülasyonu ve androjenler ve progesteronun salgılanmasını uyarır.
- Menstrüel siklusun sekretuar fazını başlatır ve devam ettirir.
- Kadınlarda korpus luteumun oluşumu ile ilgilidir.
- Erkeklerde ise testislerdeki Leydig hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonel aktivitesini uyarır.
- LH, interstisiyel cell stimulating hormon (ICSH) olarak da adlandırılır.

Biyokimyası:

- Hipofizin (LH, FSH, TSH) ve plasentanın (hCG) glikoprotein hormonları her birine karbonhidrat grupların iliştirildiği iki peptid zincirinden (alfa ve beta) oluşurlar.
- Moleküler ağırlığının %15-31'ini oluşturan karbonhidrat kısım fukoz, mannoz, galaktoz, glukozamin, galaktozamin ve sialik asit içerir.
- Bu hormonların alfa alt uniteleri birbirlerine benzerdir ve birbirleriyle deđiřtirilebilirler.

- Örneğin; TSH'nın alfa alt ünitesi ile LH'nın beta alt ünitesinin birleştirilmesiyle oluşan hibrid molekül LH aktivitesine sahiptir.
- Beta alt üniteleri a.a. dizilişinde daha büyük farklar gösterirler.
- Dolayısıyla hormonal ve immünolojik spesifiklikleri ortaya koyarlar.
- İzole alfa alt ünitelerinde biyolojik aktivite yoktur.

- İzole beta alt ünitelerinde az miktarda biyolojik aktivite olabilir ancak tam aktivite alfa ve beta alt üniteleri birlikteyken elde edilir.
- Bu, reseptörün tanınması için alfa ve beta alt ünitelerinin birlikte varlığının gerektiğini ve beta alt ünitelerinin özel biyolojik cevabın ortaya çıkmasından sorumlu olduğunu düşündürür.

- FSH (30kDa) ve LH'yı (32kDa) adenohipofizdeki gonadotropik hücreler salgılar.
- Bu iki hormon gonadların fonksiyonel aktivitesini kontrol ettiklerinden birlikte gonadotropin olarak adlandırılırlar.
- Hipofizden gonadotropin salgılanması klasik geri bildirim sistemiyle üst merkezlerden kontrol edilir.
- Östrojen ve inhibin kadınlarda sırasıyla LH ve FSH sekresyonunu düzenler, testosteron ve inhibin ise erkeklerde sırasıyla LH ve FSH salınımını düzenler.

- **Fizyolojik Etki:**
- Kadınlarda FSH over foliküllerinin büyümesini uyarır ve LH'nin varlığında olgun folliküllerden östrojenin salgılanmasını sağlar.
- Kadınlarda LH, FSH'nin etkisi altında önceden olgunlaşmış olan ovumun over follikülünden bırakılmasını (ovülasyonu) ve rüptüre olmuş follikülden korpus luteumun oluşmasını (luteinizasyon) sağlar.

- Daha sonra korpus luteum pulsatil LH salınımının etkisi altında hem progesteron hem de östradiol salgılar.
- Erkeklerde FSH testislerde germ hücrelerinden spermatogenesisi uyarır.
- LH ise testislerdeki leydig hücrelerinde testosteron yapımından sorumludur.

TSH (TİROİD STİMÜLE EDİCİ HORMON) (TİROTROPİN)

- TSH adenohipofizde sentezlenen glikoprotein yapıda bir hormondur ve tiroid bezinin büyümesini, buradan hormon salgılanmasını ve bunun sürdürülmesini sağlar.

Biyokimyası:

- 26,6 kDa ağırlığında adenohipofizin tirotrop hücrelerinden salgılanır.
- Bir heterodimer yapılı glikoprotein hormondur.
- Non kovalent olarak birbirine bağlanmış iki alt üniteden oluşur (alfa ve beta).
- Alfa alt ünitesi kimyasal olarak LH, FSH ve hCG'nin alfa alt ünitelerine benzerdir.

- Tiroid bezinin damarlanmasını ve büyümesini uyarır.
- Tiroid follikül hücrelerinin büyümesini uyarır ve tiroid hormon sentezinde bazı basamakların yürümesini sağlar.
- Bu basamaklar; iyot alınımı (uptake), tirozine iyot ilavesi, tirozinlerin eşleşmesi ve tiroglobülin depolarında depolanmış tiroid hormonunun proteolitik olarak salınmasıdır.

ADH (ANTİDİÜRETİK HORMON) (VAZOPRESSİN)

- ADH hipotalamik nükleusların nöronal hücreleri tarafından yapılır ve nörohipofizde depolanır.
- İnsanlarda 8. pozisyonunda arginin bulunur (9 aa'sı vardır).
- Bu nedenle 'arginin vazopressin (AVP)' olarak da adlandırılır.
- ADH kapillerler ve arteriollerin kaslarında kontraksiyonu uyararak kan basıncını yükseltir.
- İntestinal kaslarda kontraksiyonu uyararak peristaltizmi artırır.

- Uterusta kontraktıl etki gösterir.
- Böbrek toplayıcı tübüllerinin epitel hücreleri üzerindeki özel etkisi ile çözünmüş maddelerden bağımsız olarak suyun geri emilmesini sağlar. (İdrarın konsantre hale gelmesini ve kanın dilüe olmasını sağlar.)
- Salgılanma hızı temel olarak plazma osmolaritesi tarafından düzenlenir.

Biyokimya:

- ADH spesifik bir nörofizin bağlayıcı proteinle birlikte büyük bir prekürsor molekülün (preprovazopressin) parçası olarak sentezlenir.
- Nörofizin bağlayıcı protein, hormonun aksonal taşınması ve depolanması esnasında taşıyıcı protein olarak görev yapar.
- Oksitosin de başka bir nörofizin bağlayıcı protein ile birlikte bir preprohormonun parçası olarak sentezlenir.

- Bu moleküler kompleksler salgı granülleri içinde paketlenerek nörohipofizde depolanmak üzere sinir aksonlarından aşağıya 12-14 saatte göç ederler.
- Nörohipofizer hormonların salınması sinir hücrelerinin stimülasyonu ile gerçekleşen Ca bağımlı ekzositozla oluşur.

- Vazopressin veya oksitosinin sekresyonu için bir stimulus olduğunda bu stimulus hipotalamustaki uygun büyük hücre gövdesine etki ederek nörohipofize uzanan uzun aksondan aşağıya bir aksiyon potansiyeli gönderir.
- Bu da bir Ca girişine ve nörosekretuar granüllerden hormonun salınmasına neden olur.
- Fizyolojik pH'da ADH ve oksitosin plazmada serbest formda dolaşırlar.

Salgılanmasının Düzenlenmesi:

- Kanın osmolalitesi büyük oranda vazopressinin direkt kontrolü altındadır.
- Hipotalamustaki büyük hücreli nükleuslar yakınında veya içinde olan hücre gövdelerinde yerleşmiş osmoreseptörler plazma osmolalitesindeki değişikliklere cevap verirler.
- Ekstrasellüler sıvı osmolalitesinde %2'lik kadar küçük bir artış bile osmoreseptör hücrelerinin büzüşmesine neden olabilir.
- Bu da nörohipofizden ADH salınımını stimüle eder.

- 280 mOsm/kg'ın üzerinde bir plazma osmolalitesi ADH salınımı için osmotik eşik olarak kabul edilir.
- ADH salınımının osmoreseptör mekanizmasının dışında, ADH salgılanmasının fizyolojik düzenlenmesi osmotik sensörden ayrı olarak bir basınç-hacim mekanizmasına da sahiptir.
- ADH salınımı kan hacminde değişikliklere cevap veren baroreseptörlerce de düzenlenir.
- Örneğin; plazma hacminde veya arter basıncında bir düşüş veya her ikisi birden, ADH salgılanmasını uyarır.

- ADH salınımı için diğer non-osmotik uyarıcılar içinde ağrı, stres, uyku, egzersiz ve katekolaminler, angiotensin-2, opiyatlar, prostaglandinler, anestetikler, nikotin ve barbitüratlar gibi kimyasal ajanlar bulunur.
- Evvelce plazma hacminde bir artış veya plazma osmolalitesinde bir düşüşün ADH salınımını doğrudan inhibe ettiği düşünülürdü, fakat şimdi atriyal natriüretik peptidin ADH salınımına negatif geri bildirim sağladığı düşünülmektedir.

- Alkol, fenitoin ve glukokortikoid gibi ajanlar ADH salınımını inhibe edebilirler ve su diürezine ve fizyolojik dehidrasyona sebep olabilirler.

Fizyolojik etkileri:

- ADH'nin temel fizyolojik fonksiyonu su homeostazisini kontrol etmektir.
- Bunu, toplayıcı kanallar ve Henle kulpunun çıkan kolunda suya geçirgenliği düzenleyerek yapar.
- Adenilat siklaz sistemi üzerinden gösterdiği bu etkileri ile böbreklerden suyun geri emilimini ve idrarın konsantre edilmesini sağlar.

- ADH, generalize vazokonstriksiyona yol açarak, arteriyel kan basıncını yükseltir.
- Kan kaybı esnasında arteriyel kan basıncının sürdürülmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.
- ADH'nin yetersiz üretimi veya etki göstermesi poliüriye neden olur (Diabetes insipidus-DI).
- Hipotalamik DI, ADH'nin yetersiz üretimi nedeniyle ortaya çıkarken, nefrojenik DI, böbreklerden ADH'ya cevap alınamaması nedeniyle ortaya çıkar.

OKSİTOSİN

- Hipotalamustaki büyük hücrelerden salgılanan ve nörohipofizde ADH ile birlikte depolanan bir nonapeptiddir.
- Uterus kontraksiyonlarını ve memeden sütün atılmasını uyarır, ayrıca doğumun ikinci evresine katkı sağlar.

Salgılanmasının düzenlenmesi:

- Oksitosin salınımı için primer uyarıcı emzirmedir.
- Memedeki dokunma reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşan aksiyon potansiyeli, afferent liflerle MS üzerinden orta beyine ve oradan hipotalamusa ulaşır.
- Bundan sonra PVÇ'deki hücre gövdeleri uyarılır, bu da oksitosinin aralıklı (pulsatil) salınmasıyla sonuçlanır.
- Östrojenler, oksitosinin bu uyarılara cevabını artırır.

Fizyolojik Etkileri:

- Oksitosin hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunur, ancak fizyolojik etkileri yalnızca kadınlar için bilinir.
- Oksitosin yalnızca östrojen etkisi görmüş olan uterus, uterus myometriyumunun kontraksiyonunu uyarır.
- Ayrıca emzirme esnasında düz kasları aktive ederek, sütün atılmasını/çıkarılmasını sağlar.