

# Endokrinoloji Alanındaki Kimi Yeni Gelişmelerin Pratikteki Yansımaları

Hazım GÖKÇEN\*

## GİRİŞ

Hayvanların en önemli veriminin dölverimi olduğu, et, süt, yapağı gibi ekonomik değerlilik taşıyan öteki verimlerin ancak dölverimiyle elde edilen kuşaklarca sürdürülüp geliştirilebileceği bilinen bir olgudur.

Dölveriminin, dolayısıyla ekonomik önem taşıyan öteki verimlerin artırılabilmesinin önde gelen koşulunun dölverimiyle sıkı sıkıya ilişkili bulunan dölverimsel (reproduktif) olguların iyi bilinmesi ve uygulanması olduğu da bilinmektedir.

Dölverimsel olguların oluşması ve yürütülmesi, öteki etmenlerin yanında, çokluk dölleme hormonlarının etkileri sonucu şekillenmektedir.

Dölveriminin hormonal mekanizması üzerindeki bilimsel çalışmalar, son 20-25 yıl içerisinde beklenmedik ve hızlı bir gelişme gösterdi. Yeni ve çok duyarlı yöntemlerin bulunması sonucu hormonların nicel olarak saptanabilmesi olanağı (Hormonassay, Enzimassay, radioimmunoassay) cinsel gelişme ve dölleme biyolojisinin değişik işlev evrelerine bağlı olarak hormonların yapımı, salgılanması ve çevresel etkilikleri gibi konuların araştırılmasında öncülük etti. Öte yandan, hormonların karşılıklı olumlu ya da olumsuz etkileşimler (pozitif ve negatif feedback) ve yer aldıkları endokrin sistem içerisindeki düzenleyici işlevleri konularında da yeni bilgi ve deneyimler kazanıldı.

Özellikle son yıllarda merkezi sinir sisteminin dölleme işlevlerinin yönetimindeki rolü konusunda çalışmalar yoğunlaştı ve "Neuroendokrinoloji" adı verilen yeni bir bilim dalı gelişti.

\* Doç.Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE.

Hormon bilimindeki bu gelişmelere koşturucu olarak, elde edilen yeni bilgi ve deneyimlerin uygulamada kullanılması konusunda da önemlenecek atılımlara girişildi. Özellikle "prostaglandin"lerin bulunması bu atılımları daha da hızlandırdı. Bu olgu, insanda ve hayvanlarda hormonal bozuklukların tanısı, sağıtımı ve koruyucu önlemlerin alınmasında "Klinik Endokrinoloji" kavramını geliştirdi. Öte yandan, hayvansal üretimde endokrinolojik bilgilerden yararlanma konusu yaygın bir kullanım alanı buldu. Özellikle kızgınlıkların toplulaştırılması (Östrus sinkronizasyonu), ovipar hayvanlardan çok sayıda ovum elde edilmesi (Multifolikülasyon ve Süperovulasyon) ve embriyo transferi gibi dölerimsel biyoteknik uygulamalar döleveriminin ve hayvansal üretimin artırılması konularında önemli bir çıkış açtı.

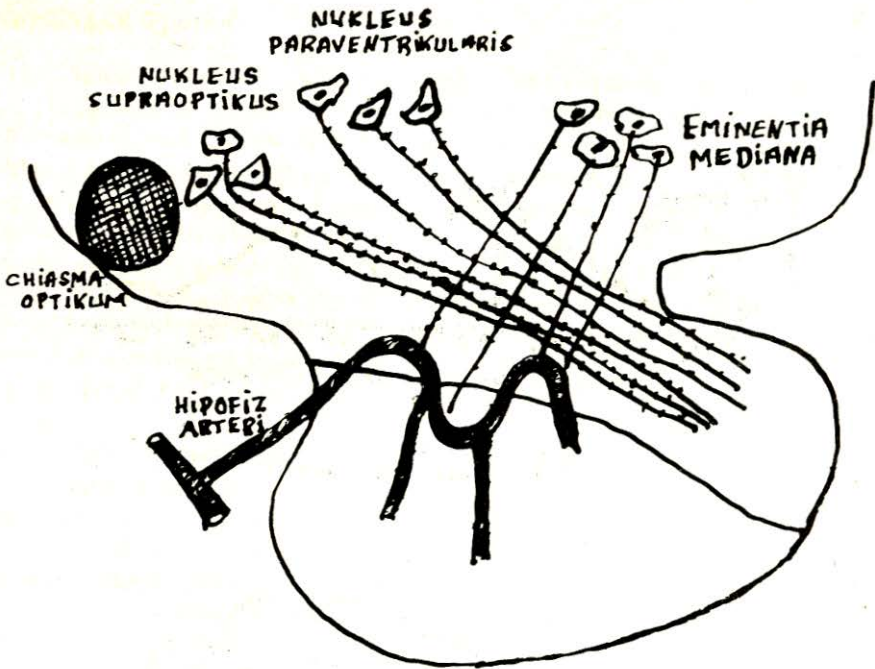
## HORMON YAPAN NÖYRON'LAR

Bundan kısa bir süre öncesine kadar merkezi sinir sisteminin, özellikle de hipotalamus'un hormon salgılanması ve dölerme olgularının oluşması konusundaki rolü bilinmiyor, sadece hipofiz hormonlarından söz ediliyordu. Oysa ki, son yıllarda yapılan yoğun bilimsel çalışmalar merkezi sinir sisteminin bir bölümünü oluşturan ve beynin diensefalonunun tabanında yer alan hipotalamus'un endokrin bir organ olarak görev yaptığını, kimi hormonları (oksitosin ve vazopressin) veya hormon serbestleştirici faktörleri (releasing faktör) ya da hormonların salgılanmasını durdurucu faktörleri (inhibiting faktör) salgıladığını yadsınamaz bir biçimde ortaya koymuştur.

Beynin bu bölümünde bir neurosekresiyonun varlığı ve hipofiz ile hipotalamus arasındaki ilişkinin niteliği konusundaki bilgiler henüz çok yenidir. Neuro-Humoral olay olarak ta adlandırılan bu hipotalamo-hipofizeal sistemin aydınlığa kavuşturulmasıyla ki, hormon biliminde o güne değin hiç bilinmeyen ya da çözünemeyen kimi sorunlar, o arada hormon serbestleştirici ya da hormonların salgılanmasını durdurucu faktörlerin varlığı ortaya konulabilmiştir.

Bugünkü bilgilerimize göre, hipotalamus'ta sıklıkla ovaryum işlevlerini düzenleyen başlıca iki merkez vardır. Bunlardan birincisi Chiasma optikum'un üzerinde yer alır ve Nukleus supraoptikus'la Nukleus paraventrikularis'ten oluşur. Hipotalamus'ta hormon salgılama işlevini neurosekresiyon yapan nöyronlar üstlenmişlerdir. Bu nöyronları beynin öteki nöyronlarından ayıran başlıca özellik, neurosekresiyon yapan hücrelerin aksonlarının öteki hücrelerle sinapsis yapmaması, bilakis serbest olarak hipofizin arka lobunda veya Eminentia mediana'da sonlanmalarıdır. Bu suretle beynin bu bölümünde bulunan kan damarlarına kadar uzanırlar. Bunun dışında, neurosekresiyon yapan hücrelerde küçük ve fakat yoğun olarak boyanan granüller saptanmıştır. Bu granüllere perikaryon adıda verilir ve hücrelerde nukleusun yanında bulunurlar. Bağlantı proteinlerinden oluşan bu granüller, aksonlar boyunca hipofizin arka lobuna ve Eminentia mediana'daki kapillar damarlara kadar uzanırlar. Granüller içerisinde neurohormonlar depo edilir. Neurosekresiyon yapan nöyronlar hipotalamus'un nukleuslarında gruplar halinde toplanmışlardır.

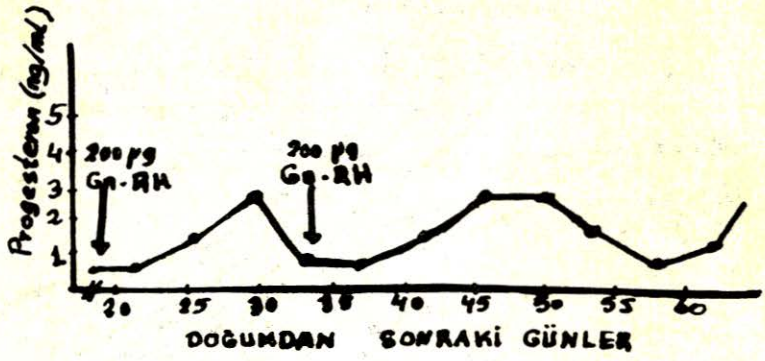
Hipotalamus'taki diğer merkez Eminentia mediana adını alır ve Nukleus infundibularis ile nukleus ventromedialis'ten oluşur. Eminentia mediana'daki neurosekresiyon yapan nöyronlar çoklukla bu nukleuslarda toplanmışlardır ve hormon ser-



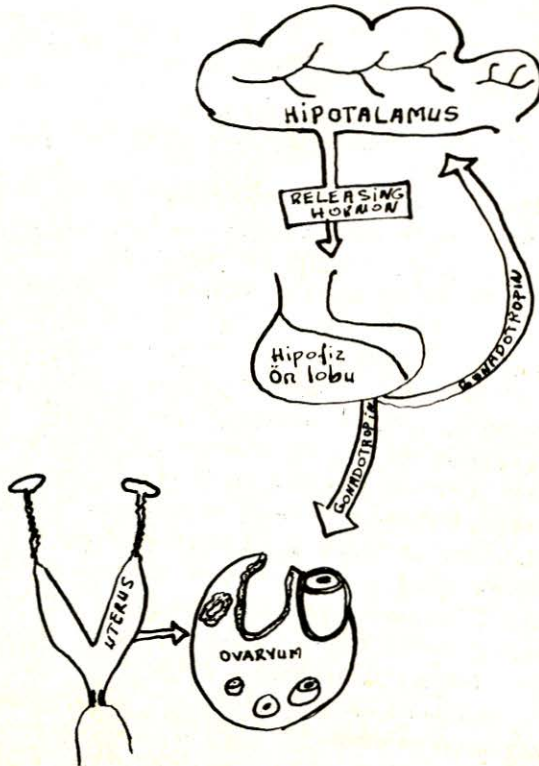
Şekil: 1  
Hipotalamus ile hipofiz arasındaki ilişki.

bestleştirici ya da hormonların salgılanmasını durdurucu faktörler salgırlar. Aksolar vastasıyla Eminentia mediana'da yoğun olarak bulunan portal damar sistemine ulaştırılan bu faktörler, kan dolaşımı yoluyla hipofizin ön lobuna gelip buradaki her hormona özgü hücreyi uyarmak suretiyle hipofiz ön lobu hormonlarının salgılanmasını doğururlar. Hipofiz ön lobu hormonları arasında dölermeyi yakından ilgilendirenleri hipofiz gonadotropinleri (FSH ve LH) ve Prolaktin (LTH)'dir. Hipofiz gonadotropinlerinden FSH follikülleri geliştirme, LH ovulasyonu oluşturma ve C.luteum'un gelişmesine katkıda bulunma gibi önemli işlevlere sahiptirler. LTH ise çokluk sütin salgılanması ve C.luteum'un oluşması üzerine etkilidir.

Hipotalamus hormonlarından Gn-RH (Gonadotropik releasing hormon) çokluk doğumdan sonra laktasyona bağlı anöstruslarda ovulasyonu oluşturmak ve de doğumla ilk tohumlama arasındaki süreyi kısaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca kimi jinekolojik olguların sağıtımında da başarıyla uygulanmaktadır. Gn-RH hayvanlarda muamele sırasındaki endokrin durumuna bağlı olarak LH'nın artmasını ve peak yapmasını düzenler. Sütçü sığırlarda doğumdan sonraki 14. günde yapılan tek bir Gn-RH enjeksiyonu ile ovulasyon gerçekleşmektedir. Gn-RH enjeksiyonu sütçü sığırlarda doğumdan sonraki 20. günde, etçi sığırlarda da doğumdan sonraki 30. günde ovulasyon öncesi normal LH peakine yol açar. Gn-RH'nın tek enjeksiyon ile 10. ve 14. günlerdeki çift enjeksiyonu ovulasyonu oluşturma bakımından çelişki- li sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Kimi araştırmacılar her iki enjeksiyonun da ovulasyonu oluşturup doğum sonu arayı kısalttığını, kimi araştırmacılar da doğum sonu aralığı hiçbir etkisinin bulunmadığını bildirmektedirler.



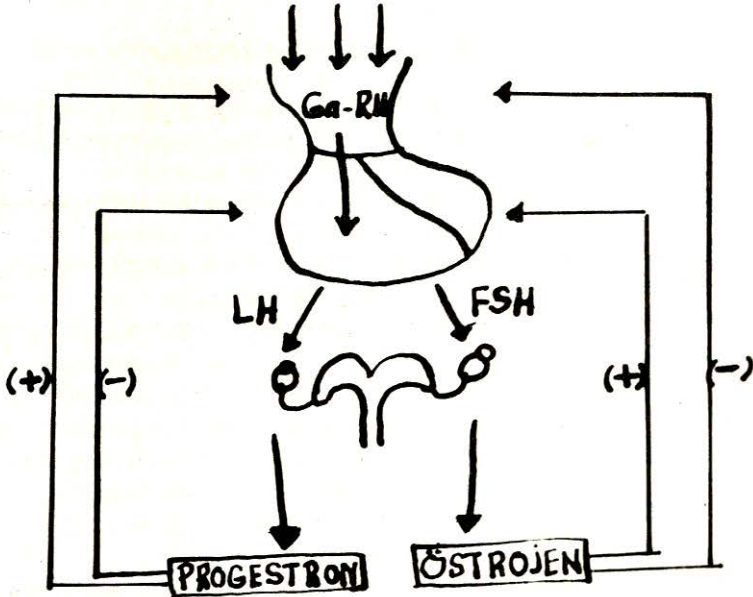
Şekil: 2  
Gn - RH'nin uygulanması.



Şekil: 3  
Gn - RH'nin etki mekanizması.

## FEED-BACK OLGUSU

Dişilerin önemli fizyolojik işlevlerinden birisini oluşturan kızgınlık ve kızgınlık siklusu tümüyle dölerme hormonlarının etkisi altında ve karşılıklı etkileşimleri (feedback) sonucu şekillenir. Kızgınlık siklusunun başlaması, görme duyusuyla retinaya ulaşan herhangi bir uyarımın N.optikus vasıtasıyla görme duyusunun başlangıç sinirsel oluşumunu oluşturan Chiasma optikum kanalıyla hipotalamus'a iletilmesi sonucunda olmaktadır. Değişik türden uyarımlar dişilerde kızgınlık siklusunun başlamasını doğururlar. Bunlar arasında cinsel uyarım ve mevsime bağlı poliostrik hayvanlarda, örneğin atta ve koyunda gün ışığının etkime süresinin azalması (Fotoperiyodizm) sayılabilir. Çeşidi ne olursa olsun herhangi bir uyarım sonucunda hipotalamus'un Eminentia mediana'sındaki neurosekresiyon yapan sinir hücreleri etkilenmektedir. Neuronlarca salgılanan gonadotropik releasing hormonlar (Gn-RH: FSH-RH ve LH-RH) sinuzoidal portal damarlar yoluyla adenohipofiz'e (Hipofiz ön lobu) gelirler. Adenohipofizdeki bazofilik hücrelerin uyarılması sonucunda gonadotropik kompleks hormonları olan FSH ve LH oluşmaktadır. Hipotalamus'la hipofiz arasındaki bu karşılıklı etkileşim olgusu "Internal Feedback" olarak adlandırılır. Gonadotropik kompleks içerisinde özellikle FSH'nın artan biçimde salgılanması ovarumdaki folliküler gelişmeyi hızlandırarak, folliküllerin teka interna ve membrana granulosa hücreleri tarafından salgılanan follikül sıvısı içerisinde artan ölçülerde



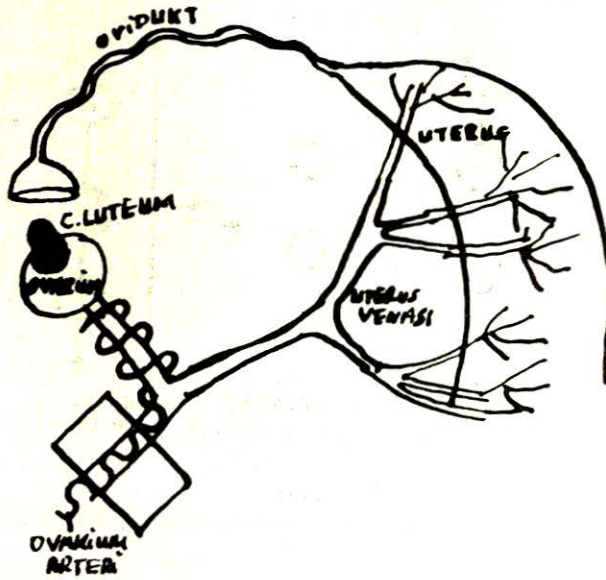
Şekil: 4  
Feed-Back Mekanizması

çoğalmasını sağlar. Östrojen hormonu kanda belli bir düzeye ulaştığında, adenohipofiz'e olumlu, hipotalamus'a ise olumsuz geri etkimeyle (Pozitif ve Negatif Feedback) bir yandan adenohipofizden gonadotropik kompleks içerisinde yer alan LH'nın salgılanmasını uyarırken, öte yandan da hipotalamus'tan FSH-RH salgısını engeller. Böylece FSH'nın salgılanması azalırken, gonadotropik kompleks içerisinde artan ölçülerde salgılanan LH graaf folliküllerini etkileyerek ovulasyonun oluşmasını sağlar. Graaff follikülü patladıktan sonra yerinde oluşan çukurlukta LH ve LTH'nın birlikte etkimesi sonucu C. luteum periyodikum şekillenir ve yeni oluşan bu organ progesteron salgılamaya başlar. Giderek artan ölçülerde salgılanan progesteron hormonu bu kez östrojenlerin tam karşıtı olarak adenohipofize olumsuz, hipotalamus'a olumlu geri etkimeyle gonadotropik kompleks içerisinde FSH'nın salgılanmasını durdurarak yeni folliküllerin oluşmasını ve gelişmesini engellemektedir. Östrojenlerin etkisi sonucu oluşan kızgınlık esnasında dişi hayvan doğal ya da yapay yolla tohumlanmaz veya tohumlanıp ta gebe kalmazsa C. luteum'un gelişmesi ve progesteron üretimine başlamasıyla yeni bir kızgınlık siklusu oluşarak önceki olaylar yeniden tekrarlanır. Siklusun ortalarına doğru prostaglandin hormonunun da etkisiyle C. luteum periyodicum'un luteolizisi sonucu progesteron salgısının azalması nedeniyle, progesteron'un adenohipofiz üzerindeki olumsuz geri etkimesi kalkacağından FSH salgılanmaya başlar ve folliküllerin gelişimi yeniden hızlanır. Folliküllerde oluşan östrojen hormonunun etkisi sonucunda yeni bir kızgınlık şekillenerek siklus tamamlanmış olur.

## ORGANİZMAYI PROSTAGLANDİNLER Mİ YÖNETİYOR?

Endokrinoloji alanında son yılların en büyük buluşu prostaglandin'lerdir. Yerel olarak etkimesi nedeniyle hormon olup olmadığı bile tartışılan prostaglandinler organizmanın hemen tüm organ ve dokularında sentezlenmekte ve sayılamayacak kadar çok özel etkiler oluşturmaktadırlar. Jinekolojik sağtım yöntemlerinden tutun da, kızgınlığın toplulaştırılmasına, vücuttaki ateşin düşürülmesinden spermatozoitlerin genital kanalda taşınmalarına kadar varan çok çeşitli etkilere sahiptirler. Organizmada doğal olarak bulunan esenşiyel yağ asitlerinden türeyen ve ilk kez 1930 da insanın prostat sıvısında saptandıklarından bu adla anılan prostaglandin'lerin ilginç bir etkiye mekanizması da vardır. Dölerme ile ilgili olgularda görev alan bir prostaglandin türeviden olan Prostaglandin F<sub>2</sub> a uterus endometrium'undan salgılanmaktadır. Uterus venası yoluyla kan dolaşımına katılan PGF<sub>2</sub> a uterus venası ile ovarium arterinin üst üste geldiği temas yüzeyinden diffuzyonla ovarium arterine geçmekte ve bu yolla ovarium'a gelerek siklusun belli bir döneminde C. luteum'u eritmektedir. Ancak bu hormonun salgılanması ve etki mekanizması konusunda hala bilinmeyen ve aydınlatılması gereken hususlar bulunmaktadır. Kızgınlık siklusunun belli bir döneminde hormonun salgılanma emrini nereden aldığı konusu hâlâ tartışılmakta, henüz kesin bir yargıya varılamamaktadır.

Günümüzde Dinoprost tromethamin (Lutalyze) ve Coloprostenol adlı iki sentetik türeviden oluşan PGF<sub>2</sub> a'ya kimi jinekolojik olguların sağtımını dışında, özellikle hayvan yetiştiriciliğinde kızgınlığın toplulaştırılmasında (Östrus sinkronizasyonu) sıkça başvurulmaktadır.



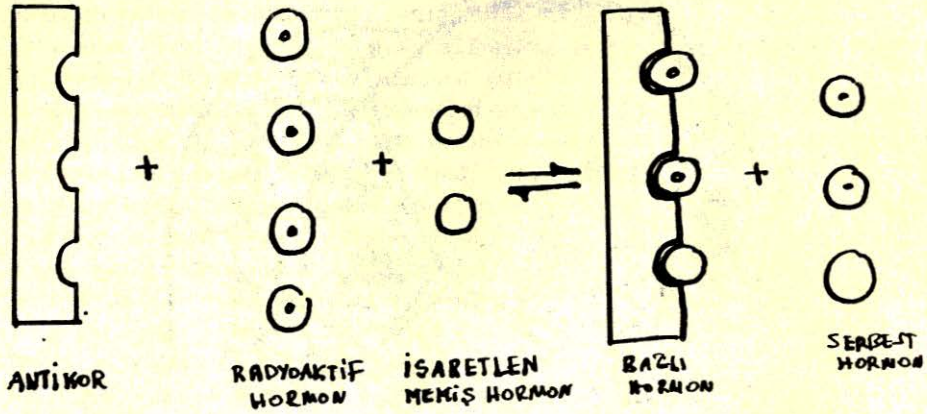
Şekil: 5  
Prostaglandin  $F_2$  a'nın etkiye biçimi.

İneklerde östrus sinkronizasyonu amacıyla siklusun 6. ve 17. günlerinde, 11 gün arayla,  $PGF_2a$  analoglarının 25-35 mg'lık çift enjeksiyonundan 2-5 gün sonra kızgınlık görülerek ovulasyon olmakta, ovulasyonu izleyen 72. ve 96. saatlerde ard arda yapılan iki tohumlamada yüksek oranda dölverimi elde edilmektedir.

### HORMON TAYİNİNDE DUYARLI BİR YÖNTEM: RADIÖİMMUNOASSAY

Son 20 yıl içerisinde hormon tayini konusunda geliştirilen yöntemler içerisinde en duyarlı olanı kuşkusuz "Radioimmunoassay" yöntemidir.

Bu yöntemin esası şudur. Çok küçük hormon konsantrasyonlarını ölçmek için, önce sözkonusu hormona bağlanma özelliği gösteren bir madde bulunur. Bunun için çoğu kez antikorlar kullanılır. Bu madde elde edildikten sonra, üç ayrı unsurdan oluşan bir karışım hazırlanır: (1) Denemenin yapılacağı hayvana ait vücut sıvısı (kan, süt), (2) Saptanacak hormona karşı hazırlanmış antikor ve (3) hormon miktarına yaklaşık olarak eşit olan ve önceden radioaktif bir izotopla işaretlenmiş saf hormon. Bu esnada mutlak dikkat edilmesi gereken özel bir durum vardır. Hem hayvana ait vücut sıvısında, hem de saf preparatta bulunan hormonlarla tam olarak birleşmesi için çok az miktarda antikor mevcut olmalıdır. Böylelikle doğal hormon ve radioaktif hormon karşıt cisimciğe bağlanmaya çalışırlar. Bu bağlanmayı başara-bilen hormon miktarı hem tabii hem de radioaktif hormon karışımında yoğunlukla orantılıdır. Bağlanma tamamlandıktan sonra, antikor-hormon kompleksi çözeltinin geri kalan kısmından ayrılarak antikora bağlanan radioaktif hormon miktarı özel radioaktivite sayacıları ile tesbit edilir. Eğer bağlanan radioaktif hormon miktarı çok fazla ise antikora bağlanan doğal hormon miktarı çok az demektir. Tersine, eğer



Şekil: 6

Radioimmunoassay yönteminin işleyiş biçiminin şematik olarak gösterilmesi.

çok az miktarda radioaktif hormon antikorla bağlantı kurmuşsa, bu işi yapan doğal hormon miktarının çok fazla olduğu anlaşılır. Böylece uygun bir standart kalibrasyon eğrisi kullanılarak, vücut sıvılarında bulunan hormonlardan büyük bir bölümünün, ne miktarda olduğunu çok kesin olarak tesbit etmek mümkün olur. Bu yöntemle steroid ve protein hormonların nanogram ( $10^{-9}$  g) düzeyinde saptanması olanak içerisindedir.

Son yıllarda özellikle Federal Almanya'da hormon laboratuvarları ile veteriner teşkilatı işbirliği sonucu sütte progesteron hormonunun tayini suretiyle ineklerde erken gebelik teşhisi başarıyla uygulanmaktadır. Bu amaçla tohumlamadan belli bir süre sonra yetiştiricilerce inekten alınan süt örnekleri laboratuvara gönderilmekte, laboratuvarlarda radioimmunoassay yöntemiyle saptanan hormon miktarına göre tohumlamadan sonraki 19. günden itibaren ineklerde gebeliğin saptanması mümkün olabilmektedir.