



GONADOKORTİKOİDLERİN ETKİLERİ VE SENTEZLERİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Hatice ERDOST*

ÖZET

Gonadokortikoidler, adrenin zona retikularis ve daha az oranda da zona fasikulatasının iç bölümünden özellikle androjenik hormonlar olarak salgılanmaktadır. Adrenal androjenlerin fazla üretimi erişkin erkeklerde oldukça az etkili olup, erken gelişen puberteye, dişilerde ise erkekleşme belirtilerine sebebiyet vermektedir. Adrenogenital sendromlar steroid metabolizmasında meydana gelen birçok enzimatik bozukluklar sonucu oluşmaktadır.

Gebe hayvanlarda zona retikularis ve fasikulatanın iç bölümündeki hücrelerde organel yönünden artış şekillenmektedir prolaktin uygulaması yapılan kastre edilmiş ratlarda zona fasikulata ve retikularis katmanlarının incelendiği görülmektedir. Kronik alkol uygulaması sonucunda hem erkek hem de dişi hayvanlarda zona retikularis ve zona fasikulata katmanlarının genişlediği bildirilmektedir. Dişi hayvanlarda zona retikularis ve fasikulata katmanlarının erkeklerden daha geniş olduğu, östrodiol ve prolaktinin adreno-kortikal aktiviteyi arttırdığı belirtilmektedir. Erkeklerde, testosteron hormonunun adrenal korteks üzerinde göstermiş olduğu inhibitör etki sonucunda adren daha küçük kalmıştır.

Anahtar Ketimeler: Adren, Adrenal androjenler, Zona retikularis, Gonadektomi.

SUMMARY

Effects of the Gonadocorticoids and Affected Factors on the Gonadocorticoids Synthesis

Gonadocorticoids are especially secreted as androgens in the mainly zona reticularis and rarely in the inner section zona fasciculate of the

* Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Vet. Fak., Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye

adrenal glands. Excessive production of adrenal androgens has little effect in mature males but it causes precocious puberty in males and virilization in females. Adrenogenital syndromes are the results of several enzymatic defects in steroid metabolism.

It was reported that increasing organelles in the cells of inner section of zona fasciculata and zona reticularis in pregnant animals were formed. In the castrated rats, zona fasciculata and reticularis layers were thinned. As a result of chronic alcohol both male and female, zona reticularis and zona fasciculata layers were expanded. It was determined that zona reticularis and fasciculata layers in female animals were wider than they were in male animals and östradiol and prolactin were increasing adrenocortical activity. Because of the testosterone hormone inhibitor effect on the adrenal cortex, the adrenal gland became smaller.

Key Words: Adrenal Glands, Adrenal Androgens, Zona reticularis, Gonadectomy.

Adrenal bez böbreklerin üst bölümüne yakın yağ dokusu içine gömülmüş, yassı ve yarımay şeklindedir. Makroskobik olarak incelendiğinde dıştan kalın bir kapsül ile çevrilmiş olduğu görülür. Bez iç içe yerleşmiş iki tabakadan oluşmuştur. Ortasında medulla kısmı yer alırken, medullayı korteks çevreler. Bu iki tabaka farklı embriyonal yapraklardan gelişerek embriyonal gelişim sürecinde bir araya gelmiş olan ayrı fonksiyonlara ve morfolojik özelliklere sahip iki organ gibi kabul edilir^{1,2}. Ratlarda adrenal bezin fetal gelişimi konusunda yapılan bir çalışmada³ fetal adrenal bezin büyüme hızının doğuma yakın dönemde azaldığı bildirilirken bir başka çalışmada⁴ koyunlarda büyüme hızının doğuma yakın arttığı saptanmıştır.

Memeli hayvanlarda ve insanda adrenal korteks üç tabakadan yapılmıştır. Hücrelerin gruplaşma özellikleri esas alınarak bu tabakalar zona arkuata ya da zona glomeruloza (insan ve ruminantlarda), zona fasikulata ve zona retikularis olarak adlandırılır. Adrenal korteksten kortikosteroid hormonlar salgılanır. Bunlar üç ana grupta toplanarak; mineralokortikoidler zona glomerulozadan, glukokortikoidler zona fasikülatadan ve az miktarda zona retikularisin dış bölümünden, gonadokortikoidler ise başlıca zona retikularis ve daha az oranda da zona fasikülatanın iç bölümünden salgılanırlar. Adrenal korteks, hipofizden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile kontrol edilir^{1,2,5-8}. Tür, yaş, cinsiyet, gonadal fonksiyon ile fiziksel, kimyasal ve psikolojik etkenler gibi birçok endojen ve eksojen faktör adrenokortikal aktiviteyi etkiler. Zona retikularis adrenin % 7'sini oluşturur. Korteksin en iç tabakası olan zona retikularis, zona fasikulata ile medulla arasında yerleşmiş olup anastomoz yapan düzensiz hücre kordonları halindedir. Bu hücreler diğer iki tabakadan daha küçük olup hücre içi

lipofusin pigmentleri çok sayıda ve büyüktür^{1,2,5-7}. Beslenmeğe bağılı olarak hücrelerde lipofusin pigment hücrelerinde artış görülmüştür⁹. Bu tabakada sık olarak hücreesel bozulmaları yansıtan piknotik nukleuslu düzensiz şekilli hücreler bulunabilir. Gonadokortikoidler (seksüel hormonlar) hem zona fasikülata hem de zona retikularis katmanlarında sentezlenir⁵⁻⁷. Seksüel hormonlardan özellikle androjenik hormonlar ve androjenik hormonlardan en önemlisi dehidroepiandrosteron sürekli olarak salgılanmaktadır. Androjenik hormonların vücuttaki etkileri erkek seks hormonu olan testesterona benzemektedir. Erişkin erkeklerde adrenal androjenlerin etkisi fazla olmamaktadır¹⁰. Bununla birlikte adrenal androjenlerden bazıları adrenal bezin dışındaki dokularda başlıca erkek seks hormonu olan testesterona çevrilirler ve bu da androjenik etkiyi artırır. Çocukluk çağında erkek seks organlarının ilk gelişmesinde, salgılanan adrenal androjenler etkili olmaktadır. Dişilerde ise, adrenal androjenler sadece puberteden önce değil tüm yaşam boyunca etkili olarak özellikle pubis ve aksillar kılların büyümesinde rol alırlar. Adrenal androjenler, puberteden sonra daha fazla salgılanarak aksiller ter bezlerinin fazla sekresyonuna, sık olarak da akneye yol açabilir⁷. Erişkin erkeklerde adrenal androjenlerin aşırı yapımı fazla etkili olmamakla birlikte gelişimin erken dönemlerinde erkeklerde erken gelişen puberteye, dişilerde puberte öncesi dönemde virilizasyona (erkekleşme) ve erişkin dişilerde anormal kıl çoğalmasına sebep olabilmektedir. Bu adrenogenital sendromlar, adrenal kortekste androjen biyosentezinin artışına neden olan steroid metabolizmasındaki çeşitli enzimatik bozukluklardan kaynaklanmaktadır^{2,7,11}. Adrenal kortekste hormon sentezinden görevli enzimlerden (3 β -dehidrojenaz, 21 β -hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz) herhangi birisinin doğuştan eksikliği olursa, korteks hormonlarından androjenlerin sentez yolu açılarak kortikosteronun ve kortizolun sentez yolu bloke edilir. Androjen hormonunun sentezindeki artış adrenogenital sendrom şekillendirir, ancak bu durum kortizol verilerek giderilebilir^{2,7}.

Yaşam için önemli fonksiyonları üstlenen adrenal bezden salgılanan kortikosteroidlerin total adrenalectomi ile uzaklaştırılması kardiovasküler şok ile ölüme neden olmaktadır¹². Bazı adrenokortikal tümörler ise fazla miktarlarda androjen salgılanmasına neden olarak dişilerde belirgin erkekleşme belirtileri meydana getirebilir. Sakal gelişimi, sesin kalınlaşması, bazen dazlaklık gibi erkeklik belirtileri oluşur. Vücutta ve pubisteki kılların erkeklerdeki gibi dağılım gösterdiği, penisi andıracak şekilde klitorisin büyüdüğü ve deride özellikle kaslarda hastaya tipik erkek görünümü veren protein birikiminin şekillendiği görülmüştür⁷. Malendowicz ve ark.¹³ ergin dişilerde morfometrik değerlendirmeler yaparak, dişilerde adrenlerinin erkeklerden daha ağır olduğunu bunun sebebinin de zona fasikülata ve zona retikularis katmanlarından kaynaklandığını saptamışlardır. Elektron mikroskopik incelemeler ile bu katmanlarda hücre içi mitokondrial bölge ve lipid

damlacıklarının oldukça geniş alanlar oluşturduğu belirtilmiştir. Bu bulgular Majchrzak ve Malendowicz¹⁴ tarafından da desteklenmektedir. Prasad ve Sinha¹⁵ evcil hayvanlarda adrenal bez üzerinde yaptıkları mikrometrik ölçümler ile adrenal kapsül kalınlığını ve farklı kortikal bölge kalınlıklarını saptamışlardır. At, köpek, keçi, koyun ve domuz üzerinde yaptıkları çalışmalarda özellikle koyun ve ata zona retikularis ve zona fasikulatanın kalınlığında cinsiyet farklılığının oldukça önemli olduğunu belirtmişlerdir. En geniş zona retikularis dişi köpeklerde saptanmıştır. Dişi ratlarda da adrenal bez her zaman erkek ratlardan daha büyüktür^{13,16,17}. Bu durum bir çok ergin evcil hayvanlar için de geçerlidir^{15,18}. Çok sayıda çalışma^{13,17-21} cinsiyete bağlı farklılığın testesteronun hipofiz-adrenal korteks hattında inhibitör etki, östrodiolün ise hipotalamus-hipofiz-adren eksenini üzerinde uyarıcı etki gösterdiği yönündedir.

Gebelik ve kastrasyon olgularında adrenin korteksinde meydana gelen değişiklikler birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir²²⁻²⁶. Gebe hayvanlarda tüm korteks tabakalarının kalınlığında artış ve adrenokortikal hücrelerde hipertrofi saptanmıştır^{16,23}. Gebelikte annenin östron, östradiol, androstenedion ve testosteron gibi steroid hormon düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Gebelikte artan östradiol, hipofiz-adrenal korteks eksenini uyararak serum ACTH konsantrasyonunu artırır. Bu hormonal etki ile ACTH kontrolü altında olan adrenal kortekste kortikosteroid hormon salgılayan katmanlarda fonksiyonel ve buna bağlı morfolojik değişiklikler şekillenir^{26,27}. ACTH, RNA ve protein sentezini arttırarak adrenokortikal hücrelerde hipertrofiye ve hiperplaziye yol açmaktadır^{27,28}. Bu nedenle hücrelerde bol miktarda serbest ribozom ve rER görülmesi de doğaldır. Bazı araştırmacılar^{26,29} tarafından da ACTH'nun zona glomeruloza ve zona fasikulata hücrelerinde proliferasyon şekillendirdiği belirtilmektedir. Otuz beş gün süre ile günde 20 mikrogram ACTH injeksiyonu adrenal korteksin tüm bölgelerinde volüm artışına neden olmuştur. Bu artış paransimal hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisine bağlanmıştır²⁶. Bir başka çalışmada da ACTH injeksiyonu ile zona fasikulata ve zona retikularis hücrelerinde büyüme, mitokondrial kompartmanlarda ve lipid damlacıklarında artış saptanmıştır³⁰. ACTH'nun kolesterol esterlerinin hem sentezinde hem de parçalanmasında kullanılan enzimleri arttırdığı ancak, uzun süreli ACTH uygulamasında parçalayıcı enzimin diğerlerine paralel olarak artmaması sonucunda canlıda lipid birikimi olduğu bildirilmiştir³¹. Gebelikte de uzun süreli ACTH uyarısına bağlı olarak lipid birikimi gerçekleşir. Gebelikte seks steroidlerinin sentezi de arttığından zona retikularis ve zona fasikulatanın iç bölümündeki hücrelerde steroid hormon sentezinden sorumlu hücre organelleri olan sER ve mitokondriyonların da arttığı belirtilmiştir¹⁶.

Kronik alkol uygulamasının hem erkek hem de dişi ratlarda hipotalamus-hipofiz-adren eksenini aktive edici etki oluşturduğu saptanırken aynı doz alkol dişi hayvanlarda erkeklerden daha çok adrenokortikotropin ve

kortikosteron sekresyonu sağlamıştır^{32,33}. Kronik alkolizm sonucu şekillenen yalancı Cushing sendromunda zona fasikulata ve zona retikularis katmanlarının ACTH sekresyonunun artışına bağlı olarak belirgin şekilde genişlediği bildirilmiştir³⁴.

8 haftalık yaşta dişi ve erkek ratlara günde 10 mikrogram i-p östradiol 2 ve 4 hafta süre ile verilmiştir. Hipofiz ve adren ağırlıklarda artış hem erkek ve hem de dişi atlarda saptanmıştır. Ancak erkek hayvanlarda 2. ve 4. haftalarda zona retikularisdeki hücre artışı sınırlı kalmıştır³⁵.

Bir başka çalışmada³⁶ uzun süre prolaktin uygulaması yapılan kastre edilmiş erkek ratların adrenlerinde zona fasikulata ve zona retikularis katmanları incelenmiştir. Kronik prolaktin uygulamaları sonucunda zona retikularis hücrelerinde belirgin hipertrofi şekillenmiş ve testosteron hormonunun plazma konsantrasyonu belirgin şekilde artmıştır. Prolaktinin, zona retikularisin büyümesi üzerine direk uyarıcı etki gösterdiği ve prolaktinin androjen hormonlarının üretimini arttırdığı belirtilmiştir.

Gonadektomize edilmiş dişi ve erkek kertenkeleleri elle tutmak suretiyle oluşturulmuş stres faktöründen sonra kortikosteron ve gonadal steroidlerin plazma konsantrasyonları ölçülmüştür. Strese bağlı olarak plazma kortikosteron seviyesinde artış görülmüştür. Progesteron seviyesi hem kontrol hem de gonadektomize edilmiş dişilerde strese bağlı olarak artmıştır. Erkeklerde ise böyle bir durum saptanmamıştır²⁶.

Erkek ratlara oksitosin uygulaması (10 gün 0,25 IU/100g) sonucunda zona retikularis ve zona fasikulata hücrelerinin vermiş olduğu cevap incelendiğinde, zona fasikulata hücrelerinde hipertrofi ve hücre içinde lipid birikimi saptanırken zona retikularisin volümü ve hücre sayısında azalma saptanmıştır³⁷. Stachowiak ve ark.³⁸ tarafından da oksitosin uygulaması sonucunda ratlarda aynı bulguların saptandığı bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada ergin erkek ratlarda orşiektomi uygulamasının zona retikularis katmanındaki mitotik aktiviteyi arttırdığı belirtilmiştir¹⁷. Malendowicz²⁵ ratlarda kastrasyondan 8 hafta sonra adrenal bez ağırlığında kontrole oranla artış saptamıştır. Bu artış, azalarak 32. haftada kontrol ile aynı düzeye gelmiştir. Ovariektomi sonrasında 8 ve 12. haftalar arasında ise adrenal bez ağırlığında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak 16. haftadan sonra derece derece azalma şekillendiği bildirilmiştir²⁵. Bir başka çalışmada dişi ratlarda ovariektomi sonrasında adrenal korteks bölgesinde özellikle zona glomeruloza ve zona fasikulata katmanlarında hücre proliferasyonunda artış saptanmıştır. Zona retikularis katmanında ise hücre proliferasyonunda azalma şekillendiği belirtilmiştir²². Ovariektomi bezin ağırlığında azalma şekillendirirken östradiol verildiğinde bu azalma giderilmiştir¹⁷.

Bulut ve Gürsoy²⁴ deneysel kriptorşid uygulamasının adrenal bez morfolojisine ve androjen hormon değerlerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmalarında 21 günlük ve 3 aylık sıçanlara deneysel kriptorşid uygulaması yaparak 3 ay sonra ortaya çıkan testis yetersizliğinin adrenal korteksin zona retikularisinde oluşturduğu histolojik değişiklikleri ışık ve elektron mikroskopik düzeylerde incelemişlerdir. 21 günlük kriptorşid sıçanlarda zona retikularis bölgesinin hipertrofik görünümde olduğunu, agranüler endoplazmik retikulum (sER) ve lipid damlacığı sayısında artış olduğunu belirlemişlerdir. Buna karşılık 3 aylık kriptorşid sıçan adrenal bezinin aynı bölgesinde yer alan parankimal hücrelerdeki sER membranlarının normale yakın, lipid damlacıklarının sayı ve miktar olarak normal değerlere benzer olduğunu gözlemişlerdir. Bir başka çalışmalarında³⁹ aynı hayvanların adenohipofizlerini inceleyerek gonadotrop hücrelerde meydana gelen değişiklikleri ışık ve elektron mikroskopik düzeyde saptamışlardır. 21 günlük kriptorşid sıçan adenohipofizinin gonadotrop hücre sitoplazmasında yer alan salgı granüllerinin sayısı ve hacminde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Buna karşılık 3 aylık erişkin kriptorşid sıçanların aynı hücrelerinde yer alan gER ve salgı granülü yapısında ise farklılık gözlememişlerdir. Bir başka çalışmada⁴⁰ adenohipofizdeki adrenokortikotropik hücre çekirdeklerinin yaşla birlikte arttığı ancak bu durumun adrenal korteks hücrelerinde herhangi bir değişiklik oluşturmadığı belirtilmiştir. Endoh ve ark.⁴¹ yaşa bağlı adrenal androjenlerin biyosentezindeki azalmanın sebebini fonksiyonel zona retikularis hücre sayısının yaşa bağlı olarak azalması olduğunu belirtmişlerdir. Ancak diğer bölgelerdeki hücrelerde yaşa bağlı büyük bir değişiklik görememişlerdir.

Otlu ve ark.⁴² Akkaraman ırkı erkek kuzuları ile kastre edilmiş, kastre edilmiş ve testesteron hormonu verilmiş deney grupları oluşturularak adren korteksi üzerinde oluşan etkileri histolojik ve morfometrik yöntemler ile incelemişlerdir. Hayvanlar 210 gün süreyle denemeye tabi tutulmuşlardır. Zona retikularis kalınlığı kastre edilen grupta azalırken hem kastre edilen hem de testesteron verilen grupta kontrol ile aynı değerde saptanmıştır. Puberte sonrası kastre edilen ratlarda da adrenal ağırlığın arttığı testesteron gereksiniminin sağlandığında ise tekrar normal değere ulaşıldığı bildirilmektedir⁴³. Bir başka çalışmada⁴⁴ 4 aylık yaştaki dişi ve erkek keçiler gonadektomize edilerek 10 ay sonra öldürülmüşlerdir. Gonadektomi uygulanmış hayvanların adreni kontrole oranla daha fazla ağırlık ve hacime sahip bulunmuştur. Deney grubuna ait adrenal kapsül ve zona glomeruloza katmanlarında kalınlaşma görülürken zona fasikulata ve retikularisin kontrol grubuna oranla oldukça incelmış olduğunu saptamışlardır.

Orşiektomi, ovariektomi ve hormon uygulaması yapılan deney grupları ile otoradyografik bir çalışmada⁴⁵ orşiektomi sonunda zona fasikulata ve zona retikularis katmanlarının genişlediği belirtilirken hormon (testesteron)

uygulanmasıyla bu durumun giderilebildiği bildirilmiştir. Ovariectomi bu katmanları etkilememiştir. Hormon uygulaması (östradiol) ile zona glomeruloza katmanı etkilenerek incelmıştır. Bir başka çalışmada¹⁹ kastrasyondan sonra erişkin ratların zona retikularis katmanının kalınlaştığı retiküler hücrelerde, hipertrofi ve proliferasyonun şekillendiği belirtilmiştir.

Ergin dişi ve erkek ratlarda adrenal korteksin zona retikularis katında mitotik aktivitenin özellikle dişilerde daha hızlı¹⁷ ve DNA içeriğinin de dişi ratlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır^{18,46}. Kastre edilen erkek ratlarda hem DNA hem de RNA içeriği adrenal bezde artmıştır. Diğer taraftan ovariectomi adrenal bezin DNA içeriğini değiştirememiş, kortikosteron üretiminde, adrenin total ağırlığında, zona glomeruloza ve zona fasikulatanın hacminde artışa neden olmuştur. Ancak zona retikularisin hacminde ise belirgin bir azalma şekillenmiştir^{18,24,25}.

İncelediğimiz literatürler kapsamında dişi hayvanlarda adrenal bez erkeklerden daha büyüktür. Bu durum özellikle zona retikularis ve zona fasikulata katmanlarından kaynaklanmaktadır. Erkeklerde, testosteron hormonunun adrenal korteks üzerinde göstermiş olduğu inhibitör etki sonucunda adren küçük kalmıştır^{13,16,18,42}. Östradiol ve prolaktin adrenokortikal aktiviteyi arttırarak özellikle zona retikularis katmanında androjen sekresyonunu uyarmaktadır^{35,36}. Ovariectomi sonrasında zona retikularis katmanının incelendiği bir çok araştırmacı tarafından^{17,18,24,25} belirtilmiştir. Ancak kastrasyon sonrasında bir kısım araştırmacı^{17,19,24,25,43,45} adrenal korteksin özellikle zona retikularis katmanının genişlediğini bildirirlerken diğer bir kısım araştırmacı^{16,33,35} ise zona retikularis katında mitotik aktivitenin azalarak bu katmanın incelendiğini saptamışlardır.

KAYNAKLAR

1. JUNGUEIRA, L.C., CARNEIRO, J., KELLEY, R.O.: Basic Histology, Appleton & Lange, California, Sixth Edition, 401-408 (1989).
2. NOYAN, A.: Fizyoloji, Meteksan Ltd. Şt., Ankara, 8. baskı, 1066-1077 (1993).
3. KÜKNER, A., OZAN, E., YECAN, N., CANPOLAT, L.: Ratlarda pre ve postnatal böbrek üstü bezinin gelişiminin morfolometrik olarak incelenmesi. II. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Bursa, 89-90 (1994).
4. BOSHIER, D.P., HOLLOWAY, H.: Morphometrik analyses of adrenal gland growth in fetal and neonatal sheep. I. The adrenal cortex. J. Anat. 167, 1-14 (1989).
5. DELLMANN, H.D., BROWN, E.M.: Textbook of Veterinary Histology. Lea and Febiger, Philadelphia, 370-375 (1981).

6. ROSS, M.H., ROMRELL, L.J., KAYE, G.I.: *Histology*, Wiliam & Third Edition, Baltimore, 609-618 (1995).
7. GÖKHAN, N., ÇAVUŞOĞLU, H.: *Tıbbi Fizyoloji*, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2. Cilt, 1311-1326 (1986).
8. RASKIND, M.A., PESKIND, E.R., WILKINSON, C.W.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and human aging. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 30, 746, 327-35, (1994).
9. SABER, E.A., DESOUKY, M.A., SAYED, S.R.: Histological and Histochemical changes of the adrenal cortex of the albino rat subjected to undernutrition. *Assiut-Vet. Med. Jour.* 36:72 124-146 (1997).
10. KEMPPAINEN, R.J., BEHREND, E.N.: Adrenal physiology. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim Pract.*, 27(2) 173-86 (1997).
11. PELLEGRINI, A., GRIECO, M., MATERAZZI, G., GESI, M., RICCIARDI, M.P.: Stress-induced morphohistochemical and functional changes in rat adrenal cortex, testis and major salivary glands. *Histochem. J.*, 30(10) 695-701 (1998).
12. NAIR, N., BEDWAL, R.S., MATHUR, R.S.: Effect of adrenalectomy and adrenalectomy+hydrocortisone treatment an histopathological, biochemical and zinc and copper profiles in rat testes *Indian J. Exp. Biol.*, 33(9), 655-63 (1995).
13. MALENDOWICZ, L.K., ROBBA, C., NUSSDORFER, G.: 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.*; 254, 141-145 (1986).
14. MAJCHRZAK, M., MALENDOWICZ, L.K.: Sex differences in adrenocortical structure and function. XII Sterologic studies of rat adrenal cortex in the course of maturation *Cell Tissue Res.*, 232(2) 457-469 (1983).
15. PRASAD, G., SINHA, R.D.: Micrometric observations on the adrenal glands of domestic animals. *Indian J. Animal Sciences.*; 51(12), 1144-1147 (1981).
16. MALENDOWICZ, L.K.: Sex differences in adrenocortical structure and function. XXIV. Comparative morphometric studies on adrenal cortex of intact mature male and female rats of different strains. *Cell Tissue Res.*; 249(2), 443-9 (1987).
17. KASPRZAK, A., LESNIEWSKA, B., MALENDOWICZ, L.K.: Sex differences in adrenocortical structure and function. XXI. The effects of gonadectomy and testosterone or estradiol replacement on mitotic activity of the rat adrenal cortex. *Exp. Clin. Endocrinol.*; 87 (1), 26-30 (1986).

18. MALENDOWICZ, L.K.: Sex differences in adrenocortical structure and function. II. The effects of postpubertal gonadectomy and gonadal hormone replacement on the rat adrenal cortex evaluated by stereology at the light microscope level. *Cell Tissue Res.*; 151, 537-547 (1974).
19. SETOGUTI, T., INOUE, Y., SHIN, M.: Effects of orchietomy on the adrenal zona reticularis of adult rats: An ultrastructural morphometric study. *Okajimas Folia Anat. Jpn.*; 58 (4-6), 649-60 (1982).
20. RUBIN, R.T., PHILLIPS, J.J., Mc. CRACKEN, J.T., SADOW, T.F.: Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary+adrenal cortical axis function. 40(2), 89-97 (1996).
21. SUESCUN, M., CHISARI, A.N., CARINO, M., HADID, R., GAILARD, R.C., SPINEDI, E.: Sex steroid refulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in middle aged mice during edotoxic shock. *Neuroimmunomodulation*, 1 (5), 315-20 (1994).
22. UEERBERG, H., NEUSS, J., TRIEB, G.: The influence of castration on cell proliferation in the adrenal cortex of female rats. *Virchows Arch. B. Cell Pathol.*; 50 (1), 101-8 (1985).
23. LESNIEWSKA, B., NOWAK, M., MALENDOWICZ, L.K.: Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomised and gonadal hormone replaced rats. *Horm. Metab. Res.*; 22, 378-381 (1990).
24. BULUT, E., GÜRSOY, E.: Deneysel kriptonidizmin sıçan adrenal korteksi üzerine etkileri. X. Ulusal Elektron Mikroskopi kongresi. İstanbul, 17 (1991).
25. MALENDOWICZ, L.K.: Sex differences in adrenocortical structure and function. XXIII. Time studies on the long term effects of gonadectomy on rat adrenal cortex. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 88 (1), 6-12 (1986).
26. GRASSMAN, M., HESS, D.L.: Sex differences in adrenal function in the lizard *Cnemidophorus sexlineatus*: II Responses to acute stresses in the laboratory. *J. Exp. Zoo*, 264 (2), 183-188 (1992).
27. BLACK, V.H., RUSSO, J.: Stereological analysis of the guinea pig adrenal. *Am. J. Anat.*; 159, 85-120 (1980).
28. MISKOWIAK, B., KASPRZAK, A., MALENDOWICZ, L.K.: Comparative stereological studies on the effects of long term CRF and ACTH treatment on the cortex of the suprarenal gland. *J. Anat.*; 146, 167-172 (1986).
29. STACHOWIAK, A., NUSSDORFER, G.G., MALENDOWICZ, L.K.: Proliferation and distribution of adrenocortical cells in the gland of ACTH- or dexamethasone-treated rats. *Histol. Histopathol.*; 5 (1), 25-29 (1990).

30. ANDREIS, PG., REBUFFAT, P., BELLONI, AS., NERI, G., CAVALLINI, L., GOTTARDO, G., MAZZOCCHI, G., COI, A., MALENDOWICZ, L.K., NUSSDORFER, G.G.: Stereological and functional investigations on isolated adrenocortical cells zona fasciculata/reticularis cells of chronically ACTH-treated rats. *Cell tissue Res.*; 258 (1), 43-51 (1989).
31. BRODY, R.I., BLACK, V.H.: Acyl-co enzym A: Cholesterol acyltransferase and cholesterol ester hydrolase in the outer and inner cortices of the guinea pig adrenal. *Endocrinology*. 122, 1722-1731 (1988).
32. OGILVIE, K.M., RIVIER, C.: Gender difference in hypothalamic pituitary adrenal axis response to alcohol in the rat: activational role of gonadal steroids. *Brain Res.* 766 (1-2), 19-28 (1997).
33. RIVIER, C.: Adult male rats exposed to an alcohol diet exhibit a blunted adrenocorticotrophic hormone response to immune or physical stress: possible role of nitric oxide. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 19 (6), 1474-9, 1995.
34. SOMER, L., MATAVULJ, M., HADZIC, B., VUCKOVIC, N.: The hypophyseal-adrenal axis in chronic alcoholism. *Med. Pregl.* 49 (9-10), 349-55 (1996).
35. WERNERT, N., ANTALFFY, A., DHOM, G.: Effects of estradiol on adrenal cortex and medulla of the rat. *Morphometric studies. Path. Res. Pract.*; 181(5), 551-7 (1986).
36. ROBBA, C., REBUFFAT, P., MAZZOCCHI, G., NUSSDORFER, G.G.: 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.*; 17(2), 255-61 (1985).
37. PLECAS, B., HIRISTIC M., JOVOVIC, D., POPOVIC A.: The response of rat adrenal zona fasciculata and zona reticularis to oxytocin treatment. *Exp. Clin. Endocrinol.*; 95 (2), 192-6 (1990).
38. STACHOWIAK, A., MACCHI, C., NUSSDORFER, G.G., MALENDOWICZ, L.K.: Effects of oxytocin on the function and morphology of the rat adrenal cortex: in vitro and in vivo investigations. *Res. Exp. Med.* 195 (5), 265-74 (1995).
39. BULUT, E., GÜR SOY, E.: Deneysel kriptorşidizmin sıçan adenohipofizi üzerine etkileri. X. Ulusal Elektron Mikroskopisi kongresi. İstanbul, 17 (1991).
40. SHAPOSHNIKOV, N.M.: Morphofunctional features of the secretory cells of the adenohipophysis and adrenal glands of the rat during aging. *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.* 90 (5) 71-77 (1986).
41. ENDOH, A., KRISTIANSEN, S.B., CASSON, P.R., BUSTER, J.E., HORNSBY, P.J.: The zone reticularis is the site of biosynthesis of

- dehydroepiandrosterane and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81 (10) 3558-3565 (1996).
42. OTLU, A., OZAN, E., KELEŞTİMUR, H.: Akkaraman ırkı erkek kuzuların adren korteksi üzerinde histolojik ve biyometrik araştırmalar. *Doğa Bilim Dergisi*; 10 (1), 59-65 (1986).
43. MALENDOWICZ, L.K.: 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*; 67 (1), 26-35 (1976).
44. SIGHT, D., PRAKASH, P., GOEL, V.D.: Quantitavi structural changes in the adrenal gland of gonadectomized goats. *Indian veterinary Journal*, 63: 9 732-736 (1986).
45. MALENDOWICZ, L.K., JACHIMOWICZ, B.: Sex differences in adrenocortical structure and function. XI. Autoradiographic studies on cell proliferation and turnover in the adrenal cortex of the male and female rat and its dependence on testosterone and estradiol. *Cell Tissue Res.*; 227, 651-57 (1982).
46. KAVZUN, O.I.: The effect of ovariectomy and estradiol on DNA, RNA and protein metabolism in the adrenal cortex of rats. *Fiziol zh.* 42 (1-2), 58-8 (1996).

Yazının Geliş Tarihi: 01.06.1999