

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ

28205

**TİROKSİNİN NÖROSEKRESYON SİSTEMİ  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
(Biyoloji Anabilim Dalı, Hücre Biyolojisi Programı)

**Melha ŞENGEZER**

**Danışman: Prof.Dr.Osman MURATHANOĞLU**

**Ocak 1993**

*Tezimin hazırlanmasında, her türlü olanağı sağlayıp, bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan hocam, Sayın Prof. Dr. Osman MURATHANOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.*

*Ayrıca araştırmamda kıymetli fikirlerinden yararlandığım, Sayın Prof. Dr. Ayşe OĞUZ'a, her türlü yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Cihan DEMİRCİ, Araş. Gör. Dr. Şehnaz BOLKENT, Arş. Gör. Kadriye AKGÜN'e ve istatistiksel çalışmamda yardımlarını gördüğüm, Sayın Yrd.Doç.Dr. Ömer ALTUN'a, şekil çizimlerimi gerçekleştiren Sayın Celal DAR'a da teşekkür ederim.*

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I- GİRİŞ .....	1
II- MATERYAL VE METOD .....	9
III- GÖZLEMLER	
A- KONTROL BİREYLERİNE İLİŞKİN GÖZLEMLER .....	11
B- BİRİNCİ GRUP DENEY BİREYLERİNE İLİŞKİN GÖZLEMLER .....	24
C- İKİNCİ GRUP DENEY BİREYLERİNE İLİŞKİN GÖZLEMLER .....	35
IV- TARTIŞMA .....	46
V- ÖZET .....	57
VI- SUMMARY .....	58
VII- KAYNAKLAR .....	60

## I. GİRİŞ

Genel olarak omurgalı hayvanlarda, hipotalamus - nöral sistem (HNS), beynin hipotalamus bölgesindeki salgı materyalini üretme yönünde özelleşmiş sinir hücrelerinin perikaryonları, bu perikaryonların aksonları ve bu aksonların sonlandıkları bölgeler olmak üzere, üç esas unsurdan oluşmuştur (BARKER - JORGENSEN, 1965).

Salgı materyali üreten sinir hücrelerine, nörosekresyon hücresi denir. Nörosekresyon hücrelerinin perikaryonlarının hipotalamusta bir araya gelerek oluşturdukları topluluğa, genelde, nukleus adı verilir. Reptil, kuş ve memeliler gibi, yüksek yapıları omurgalılarda, hipotalamusta, üçüncü ventrikülün her iki yanında birer çift olmak üzere, toplam iki çift nukleus vardır. Bunlar; supraoptik nukleus (SON) ve paraventrikular nukleus (PVN) adını alırlar. Omurgalıların balık, amfibi gibi sistemin daha alt sıralarında yer alan gruplarında, nörosekresyon hücrelerinin perikaryonlarının oluşturdukları nukleuslar, bir çifttir ve preoptik nukleus (PON) adını alan bu yapılar, üçüncü ventrikülün her iki yanında yer alırlar (BARKER - JORGENSEN, 1965; BARRINGTON, 1975; GORBMAN ve ark., 1983). Kısaca, amfibilerdeki preoptik nukleus, hipotalamus - nöral sistem zincirinin ilk halkasını oluşturur (PETER, 1986).

Preoptik nukleustaki nörosekresyon hücrelerinin perikaryonlarından çıkan aksonlar, hücre gövdesinde üretilen nörosekresyon maddesini taşırlar. Aksonlar aracılığıyla taşınan ve ışık mikroskobu incelemelerinde, irili ufaklı boncuk taneleri halinde gözlenen nörosekresyon materyaline, Herring cisimleri denir. Nörosekresyon hücrelerinin aksonları, beyin dokusunda belli bir yol izleyerek ventral bölgeye uzanırlar ve infun-

dibulumda demetler oluşturan aksonlar, median eminenssten geçerek, pars nervozaya erişirler. Nörosekresyon materyalini taşıyan aksonlar, sistemde zincirin ikinci halkasıdır (BARRINGTON ,1975).

Aksonlardan bir kısmı median eminensste, diğer bir kısmı da pars nervozada sonlanırlar. Aksonların uçlarından, median eminens ve pars nervozada boşalan nörosekresyon materyali, bu bölgelerdeki yaygın kapiller ağı aracılığıyla, dolaşıma katılır ve hedef yapısına ulaşır. Median eminens ve pars nervozaya, hipotalamus - nöral sistem zincirinin üçüncü halkasını oluşturan nörohemal organlardır (TURNER ve BAGNARA, 1976), (Şekil : 1).

Nörosekresyon hücreleri, morfolojik yönden, perikaryon, dendrit ve aksonlarının görünüşü ile çoğunlukla multipolar bazen de bipolar nöronların özelliklerini taşırlar. Uygun boyalarla boyanıp, ışık mikroskobu ile incelendiklerinde, oldukça büyük olan hücre gövdelerinde (perikaryon) ve aksonlarında, boyanan salgı materyalini içerdikleri gözlenir. Elektron mikroskobu incelemeleri de, nörosekresyon hücrelerinin, protein tabiatlı salgı yapma yapan hücrelerin yapısal özelliklerini taşıdıklarını gösterir. Şöyleki, hücre gövdelerinde, granüllü endoplazmik retikulum keseleri, serbest ribozomlar, mitokondriler çok sayıdadırlar ve Golgi aygıtları iyi gelişmiştir. Bu yapılara ek olarak, çok sayıda salgı granüllerini de içerirler (Şekil: 2). Bu granüller, 100 - 300 nm büyüklükte dirler, elektronca yoğun merkezi bir bölgeleri vardır ve etrafları birim zar özelliğindeki zarla çevrilidir. Yoğun merkezi bölge, salgı materyali ile birlikte, nörofizin olarak adlandırılan, taşıyıcı proteinleri de içerir. Işık mikroskobu incelemelerinde nörosekresyon materyalini göstermek için kullanılan boyalarla, hem nörosekresyon materyali ve hem de nörofizinler boyanırlar. Bu yolla, salgı materyali + nörofizin kompleksi ışık mikroskobu incelemelerinde gösterilir hale getirilmiş olur (BARRINGTON,1975; GOOS, 1978).

Nörosekresyon materyali, ribozomlarda üretimini takiben, granüllü endoplazmik retikulum keselerine ve buradan Golgi aygıtına geçer. Burada, salgı granüllerinin oluşumu tamamlanır. Yeni oluşan granüllere elementer granüller, daha eskilerine olgun granüller denir.

Olgun granüller, perikaryonda birikimlerini takiben, aksona geçerler ve akson boyunca ilerleyen salgı materyali, akson ucunda, salgı granüllerinden ekzositoz yolu ile dış ortama verilir (SMITH, 1970; GORBMAN ve ark., 1983).

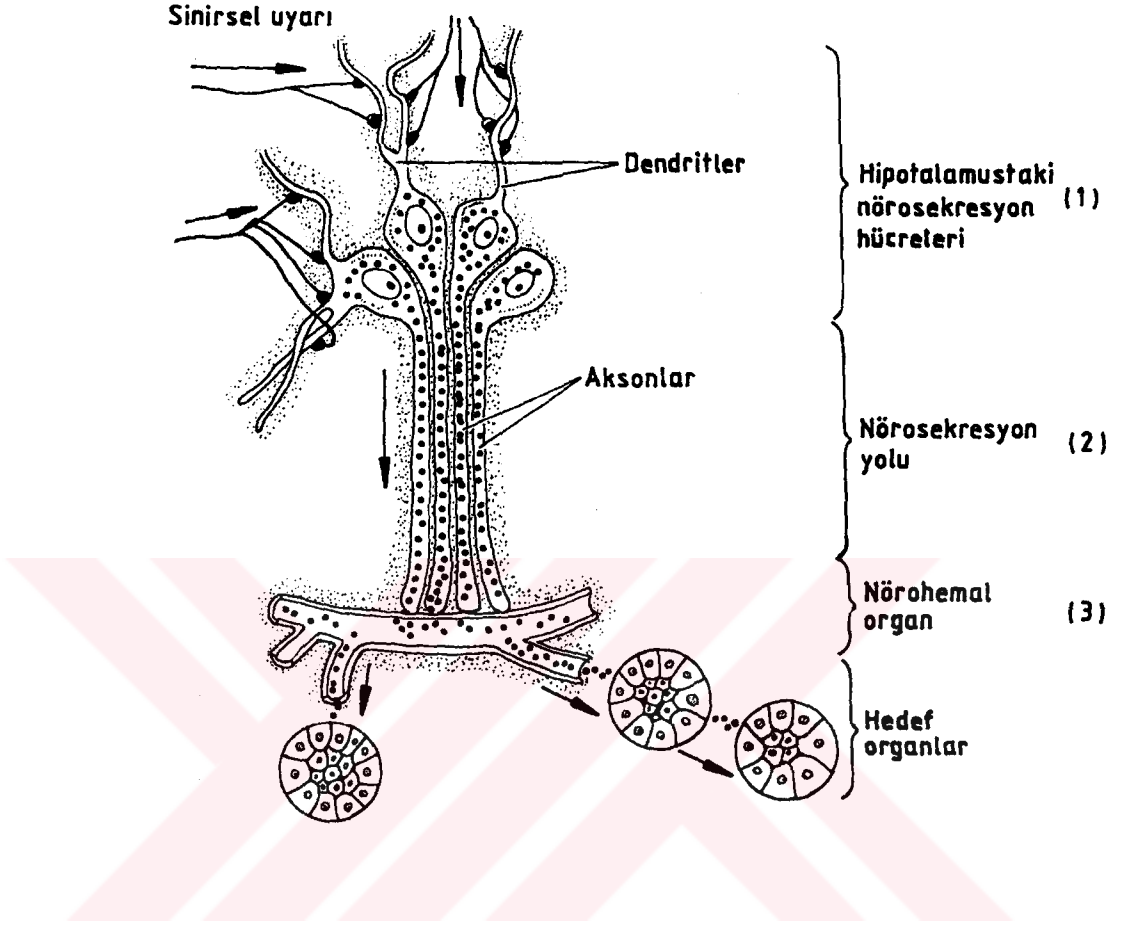
Hipofiz bezinin glandular parçası olan adenohipofizin çeşitli tipteki hücreleri, çeşitli trofik hormonları üretip salarlar. Bu hücrelerin salgı aktiviteleri, çoğu beyin hipotalamus bölgesinde bulunan nükleuslardaki özelleşmiş sinir hücrelerinin ürettikleri çeşitli hormonlar ile düzenlenmektedir. Bu hormonlardan birisi de, tiroid bezinin salgı aktivitesini düzenlemekte görevli olan tiroid stimulan hormon' (TSH) u üreten hücrelere etki eden, tiotropin releasing hormon' (TRH) dur. TRH'un uyarıcı etkisi ile tiotrop hücrelerden salınan TSH'un hedef yapısı, tiroid bezi folikül hücreleridir. TSH'un uyarıcı etkisi ile tiroid bezi folikül hücrelerinde üretilen ve tiroid bezinden salınan tiroid hormonları, hipofizdeki TSH ve beyindeki TRH üreten hücreler üzerinde, durdurucu etki meydana getirirler. Bu yola "negatif feedback" denir (Şekil:3), (SAVINO ve TRAUM, 1956; MAIROVA, 1964; CHAMBERS ve SOBEL, 1971; DUPONT ve ark., 1976; GORBMAN ve ark., 1983). Negatif feedback yolu, bütün omurgalı hayvanlarda olduğu gibi, amfibilerde de geçerlidir (BARKER - JORGENSEN, 1965; HANAOKA, 1967; GORBMAN ve ark., 1983). Hipotalamus, amfibilerde, tiroid aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir merkezdir. Larval gelişme esnasında, hipotalamik nöronlar ve median eminensin tamamen farklılaşmasını takiben, tiroid aktivitesinde bir patlama meydana gelir ve bu olaya paralel olarak metamorfoz hızlanır (ROSENKILDE, 1985).

Tiroid bezinin fonksiyonunun sürdürülmesinde, ergin amfibilerde negatif feedback yolu geçerli olmakla birlikte, larval evrede yol, pozitif yönde işler. Diğer bir deyiş ile, larval evrede tiroid bezinin çalışması, "pozitif feedback" yolu ile gerçekleşir. Bu yol, metamorfozun tamamlanmasıyla, negatif yola dönüşür (ETKIN, 1963; GOOS, 1978).

Ergin evrede olduğu gibi, fetal evrede de tiroid bezi fonksiyonu hipotalamik yolla düzenlenmektedir (MITSKEVICH ve RUMYANTSEVA, 1973). Genel olarak omurgalılarda, tiroid bezinin negatif feedback

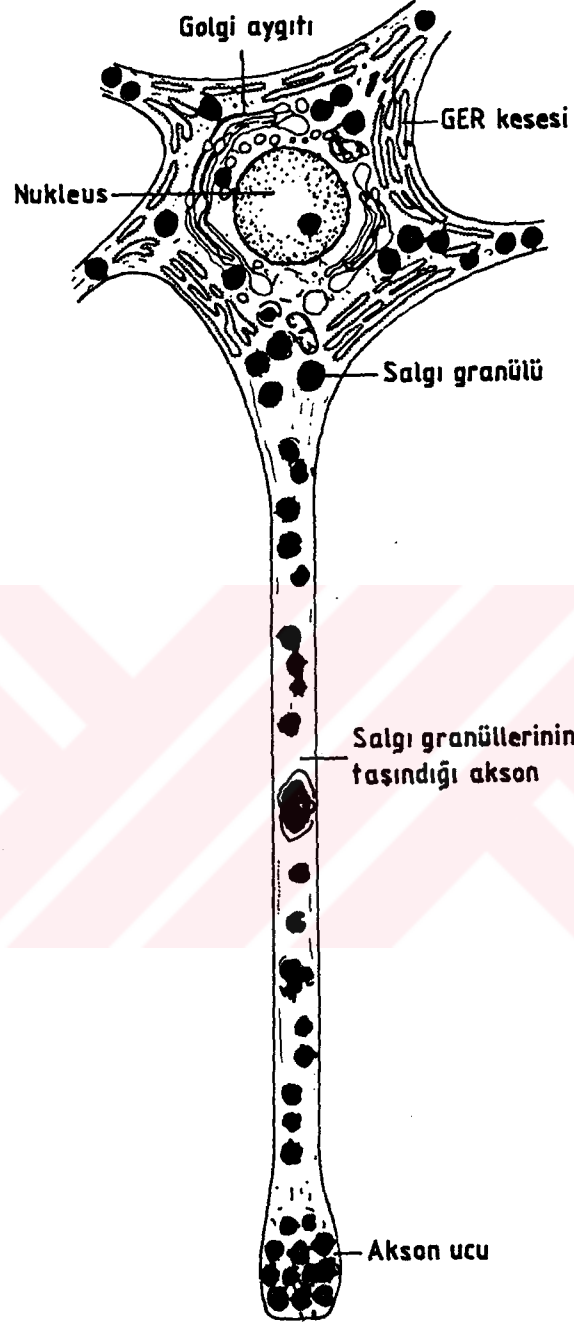
mekanizmasını izleyerek fonksiyonunu sürdürdüğü fikri geçerli olmakla birlikte, yapılan bazı çalışmalar, bezin bu mekanizmadan başka bir yolla da çalışabildiği fikrini uyandırır. MELANDER ve ark. (1972), bezin nöral uyarı ile fonksiyonunu sürdürdüğünü ileri sürmektedirler.

Çeşitli omurgalı örneklerinde, TRH'un üretildiği beyin merkezlerinin belirlenmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (GOOS ve ark., 1968, 1969; ROSENKILDE, 1969; GOOS, 1969; KONSTANTINOVA ve TIBOLDI, 1970; MESS, 1970; FLAMENT-DURAND, 1971; van OORDT ve ark., 1972). Bu çalışma da, tiroksinin negatif feedback yolunda, hipotalamik TRH üreten nöronlar üzerindeki durdurucu etkisi göz önüne alınarak, semenderlere toplam iki farklı dozda tiroksin verilmesiyle, hipotalamus - nöral sistemde meydana gelen değişikliklerin, ışık mikroskobu düzeyinde saptanması ve buna bağlı olarak muhtemel TRH merkezinin tayin edilmesi amacıyla yapılmıştır.

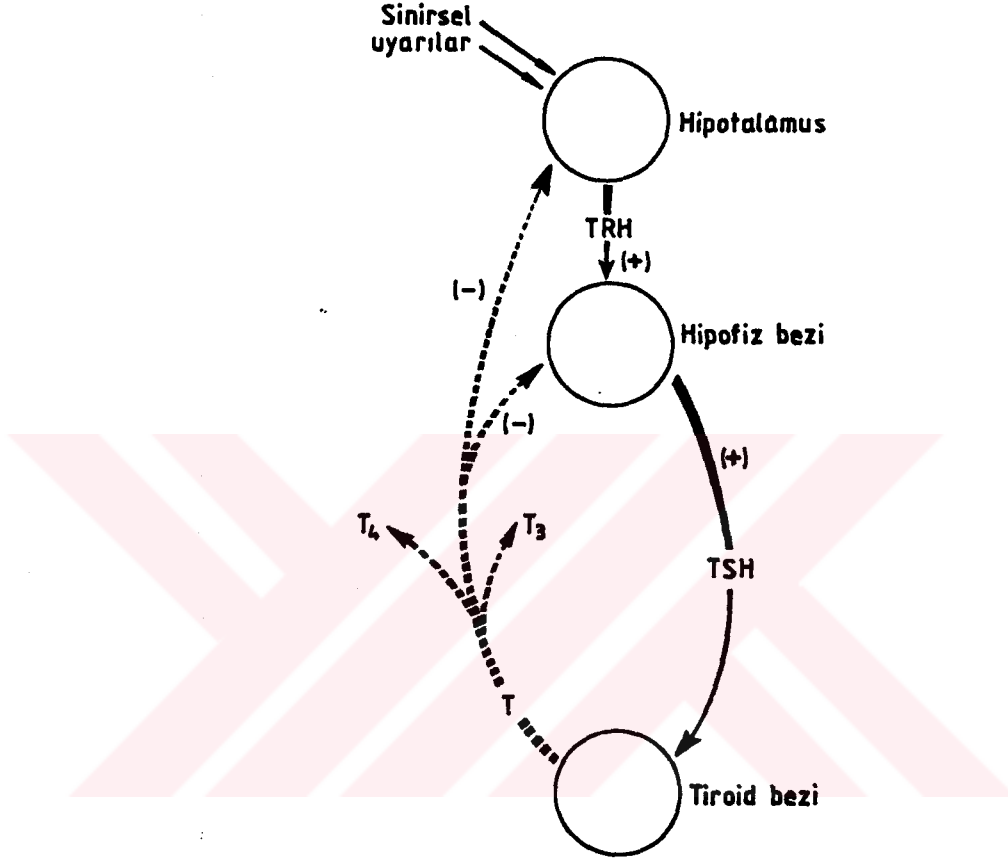


ŞEKİL 1: Nörosekresyon sisteminin unsurları. Bez özelliği taşıyan nöronlar, nörohormonları sentezlerler. Hücre gövdelerinde üretilen nörohormonlar bu hücrelerin aksonları vasıtasıyla taşınıp, akson uçlarından, nörohemal organlar denilen merkezlerde boşatılırlar. Salgılar, dolaşıma katılır ve belirli hedef organları etkilerler. Nörosekresyon hücreleri şekilde oklarla işaret edildiği üzere, sinirsel impulsları aldığı anda fonksiyonlarını başarırlar. 1,2,3; nörosekresyon sisteminin, metinde açıklandığı üzere, zincir halkasını işaret etmektedir (TURNER ve BAGNARA'dan, 1976).

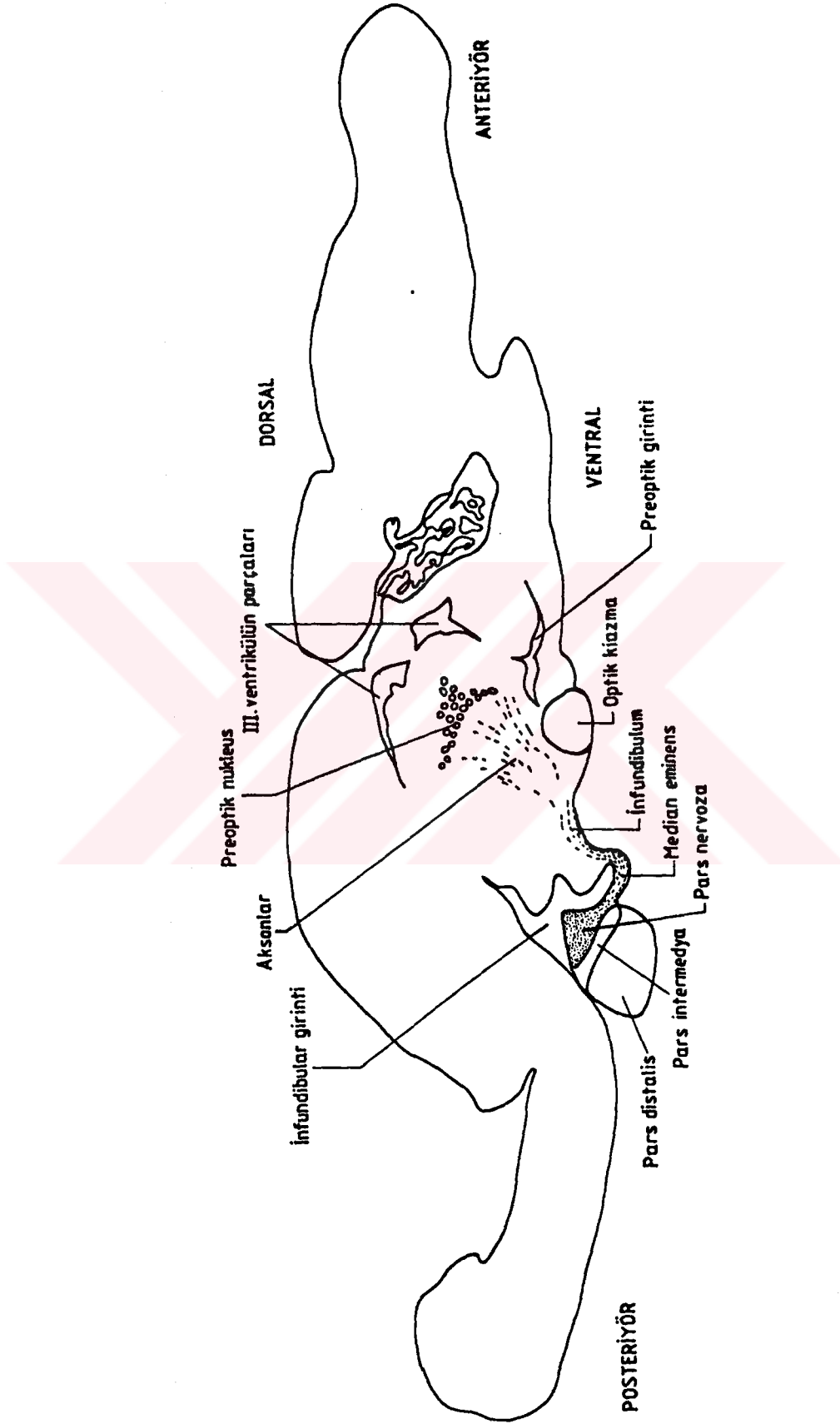




ŞEKİL 2: Bir nörosekresyon hücresinin, materyalinin üretiminde gerekli olan organellerini gösteren şekil (BARRINGTON'dan, 1975).



**ŞEKİL 3:** Hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid bezi üçlüsü arasındaki çalışma düzenini gösteren şema. Hipotalamustan salınan TRH, hipofiz bezi tirotrop hücrelerinde ve hipofiz bezinden salınan TSH, tiroid bezi üzerinde uyarıcı etki meydana getirirken, tiroid bezi hormonları  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün hipofiz bezi ve hipotalamus fonksiyonları üzerinde durdurucu etkileri vardır. Olay "negatif feedback yolu" olarak adlandırılır (JUNQUEIRA, CARNEIRO ve CONTOPOULOS'dan, 1977).



ŞEKİL 4: Beyin boyuna kesitinde, nörosekresyon sisteminin unsurlarını gösteren çizim.

## II. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, ağırlıkları 2.2 - 9.3 g arasında değişen, her iki cinsiyetten, toplam 14 adet ergin *Triturus cristatus* (Urodela-Amphibia) kullanıldı. Nisan ayında, İstanbul'un çeşitli yörelerindeki havuz veya su birikintilerinden elde edilen hayvanlar, deney başlayana kadar ve deney süresince, doğal yaşam koşullarına uygun şekilde hazırlanan akvaryumlar da tutuldular ve haftada iki kez toprak solucanı ile beslendiler.

Çalışmada kullanılan *Triturus* 'lar, herbiri, 5 deney ve 2 kontrol hayvanı olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Deney hayvanlarına, vücut ağırlığının her gramı başına 10 µl olacak şekilde, 0.1N NaOH'te çözüldürülmüş L-tiroksin (Sigma Chemical Company) eriyiği enjekte edildi (ERGEZEN ve GORBMAN, 1979). Enjeksiyon, birinci grubunkilere 1 kez, ikinci grubunkilere 7 kez yapıldı.

Her iki grubun kontrol hayvanlarından birine, deneklere uygulanan tiroksin dozuna eşit olacak şekilde, %0.8'lik semenderlere özgü fizyolojik su (HUMANSON, 1972), birinci grubunkilere 1 kez ve ikinci grubunkilere 7 kez, toplam 70 µl olmak üzere enjekte edildi. Geri kalan her iki gruba ait toplam 2 *Triturus* ise, deneyin dokunulmamış kontrolleri olarak kullanıldılar.

Deney ve kontrol hayvanlarının enjeksiyonları, enjekte edilen eriyiğin vücut dışına akışını önlemek amacı ile, kuyruk kaslarından sölama girilerek, günün belirli saatinde (13.00-13.30 arası) yapıldı. Deney süresince hayvanlarda herhangi bir ölüm olayı meydana gelmedi.

Tek doz enjeksiyon yapılan birinci grubun deney ve kontrol hayvanları ve 7 kez enjeksiyon yapılan ikinci grubunkiler, enjeksiyondan 24 saat sonra öldürüldüler. Öldürme işlemi, nörosekresyon hücrelerinde görülebilecek diürnal varyasyonların önlenmesine yardımcı olacağı düşünülerek, günün belli bir saatinde, üst çenenin çok çabuk bir şekilde gözlerin arkasından kesilmesiyle gerçekleştirildi. Daha sonra kafatası, dorsal kemiklerin dikişi boyunca kesilip, bütünü ile Bouin Hollande (HUMANSON, 1972) fiksatifinde 24 saat süre ile tesbit edildi. Bu ön tesbitten sonra, beyin ve beyine bağlı hipofiz bezi kafatasından dikkatlice ayrıldılar ve yenilenmiş fiksatifte 12 saat daha tutuldular. Toplam 36 saat süren ön ve ard tesbit işlemini takiben, parçalar yükselen alkol serilerinde dehidre edilip, ksilolde şeffaflandırıldılar ve sonra da parafin bloklarına alındılar. Beyin ve beyine bağlı hipofizden, Leitz 1212 mikrotomu ile alınan 5  $\mu$ m kalınlığındaki seri kesitler, lamlara yapıştırılmalarını takiben, nörosekresyon sisteminin incelenmesi amacı ile, NOTENBOOM ve ark.' (1976)'nin modifikasyonuna göre hazırlanan, BOCK ve OCKENFELS' (1970)'in p-rozanilin-kroton aldehit'(RCA)'i ile, zıt boya olarak %0.5'lik Eritrosin kullanılarak, boyandılar.

Her iki grubun deney ve kontrol hayvanlarının beyin ve beyine bağlı hipofiz kesitlerini taşıyan lamlar, aynı koşullarda ve aynı boya kabında boyandılar. Preparatların incelenmesi Leitz SM-LUX, genel beyin çizimi Reichert vizopan, mikroskopları aracılığıyla yapıp, resimler CARL-ZEISS fotomikroskobu yardımıyla çekildiler. Oküler mikrometresi kullanılarak yapılan nukleus ölçümlerinde, kontrol ve birinci grup deney hayvanlarına ait preoptik nukleuslardan 400, ikinci grubunkilerden 500 hücrenin nukleus çapı ölçüldü.

### III- GÖZLEMLER

#### III. A- KONTROL BİREYLERİNE İLİŞKİN GÖZLEMLER

Farklılaşmış ve salgılama yapan nöronlar olan nörosekresyon hücrelerinin bir araya gelerek oluşturdukları preoptik nukleuslar, beynin hipotalamus bölgesinde, üçüncü ventrikülün her iki yanında ve optik kiazmanın kısmen rostro - dorsalinde olmak üzere, ventrikülü döşeyen ependimal tabakanın hemen altında yerleşmişlerdir (Resim: 1, Şekil: 4).

Preoptik nukleusun hücreleri, boyutlarına göre, büyük nörosekresyon hücreleri (bnh) ve küçük nörosekresyon hücreleri (knh) olmak üzere iki çeşittirler (Resim:1). Genellikle, bnh'leri preoptik nukleusun dorsal bölgesinde bulunurlar. Ayrıca, dorsaldekilere kıyasla daha az sayıda ve daha seyrek olarak, preoptik nukleusun ventral bölgesinde de bnh'lerinin varlığı gözlenir.

bnh'lerinin nukleusları, oval, küresel biçimlidir ve bazıları gevşek, diğer bazıları yoğun görünüşlü kromatin materyaline sahiptirler. Kromatin materyalinin dağılımına bağlı olarak, gevşek olanları açık renkte, yoğun olanlar ise daha koyu renkte boyanırlar. Preoptik nukleustaki bnh'lerinin nukleuslarının ortalama büyüklükleri 12.8  $\mu$ m'dir (Tablo:1) ve bu nukleuslar, genellikle iri, küre şeklinde tek bir nukleolus içerirler (Resim: 2).

Dokunulmamış kontrol grubundaki bnh'lerinden bazılarının içerdiği salgı materyali, hücrenin yalnızca bir tarafında yer alır (Resim: 3,4). Bu görünüşteki hücreler, kesitlerinde üçgen şeklinde gözlenen preoptik nukleusun dorsal bölgesinin posteriyör kısmında bulunurlar (Resim:1). Diğer bazı bnh'lerinde ise salgı materyali, miktarca fazla olup,

perikaryonun merkezinde yer alan nukleusun etrafını kuşatır. Bunlardan az sayıdaki bazılarının sitoplazmalarında, değişik büyüklüklerde olan vakuoller bulunur (Resim: 2,5). Bu hücreler preoptik nukleusun yine dorsalinde olup, az miktar nörosekresyon materyali içeren birinci tip hücrenin hemen önünde, yani anteriyör preoptik nukleusta konumlanmışlardır (Resim:1).

Preoptik nukleustaki bütün nörosekresyon hücrelerinin içerdikleri sekresyon granüllerinin, büyüklüklerine ve verdikleri boya reaksiyonlarına göre, iki farklı tipte oldukları gözlenmiştir. Birinci tiptekiler, ince kum tanecikleri görünümünde olup, uygulanan RCA boyası ile açık mor renkte boyanırlar. İkinci tiptekiler ise kaba görünüşlüdürler ve RCA, bu granülleri koyu mor renkte boyar. Birinci tip olarak tanımladığımız küçük ve açık renkte boyanmış granüllerin, bütün bnh'lerinin perikaryonlarında homojen bir dağılımları vardır. Kaba görünüşlü, büyük ve koyu boyalı olanlarının dağılımları ise hücreden hücreye farklılık gösterir. Şöyle ki, bazı hücrelerde homojen dağılım gösterdikleri halde, diğer bazılarında bir araya gelerek yer yer küçük kitleleri oluştururlar. Ayrıca kaba tanecikler, vakuol içeren hücrelerde, vakuollerin çevresinde de yerleşmişlerdir (Resim: 2,5).

knh'leri, dorsalde, bnh'leri arasında az sayıda bulunmakla birlikte, esas olarak preoptik nukleusun ventral bölgesinde bulunurlar (Resim:1). Bu hücrelerin nukleusları da, oval, küresel biçimlidir ve ortalama büyüklükleri  $10.3 \mu\text{m}^2$ 'dir (Tablo:1). Genellikle tek bir nukleolus içeren nukleusların, kromatin materyallerinin yaygın bir görünüşleri vardır (Resim: 6,7).

knh'lerinin salgı materyali bazılarında, nukleus etrafında ince bir halka şeklinde, diğer bazılarında ise nukleusun yalnızca bir tarafında yer alır. Bu hücrelerde koyu renk boyalı kaba granüller sitoplazmada hem küçük kümecikler oluştururlar ve hem de ince tanecikler gibi homojen dağılım gösterirler. knh'lerinin sadece az sayıda olmak üzere bazılarında, salgı granülleri arasında küçük vakuollerin varlığı da gözlenmiştir (Resim: 6,8).

Fizyolojik su uygulanan kontrol bireylerinin preoptik nukleusunun bnh'lerinde, dokunulmamış kontrollerde gözlenen iki tip hücreye rastlanmaz ve bütün bnh'ler benzer görünüşlüdürler. Hepsinin salgı materyalleri nukleusun etrafında konumlanmıştır. 7 gün ardarda fizyolojik su verilmiş kontrollerde, bnh'lerinin içerdikleri salgı materyali tek doza kıyasla daha artmıştır ve hücrelerin sitoplazmalarındaki vakuoller, belirgin olarak büyümüşlerdir. Tek ve 7 doz fizyolojik su uygulanmış kontrol bireylerinin knh'lerinin görünüşü, dokunulmamış kontrol bireylerdekine benzemektedir.

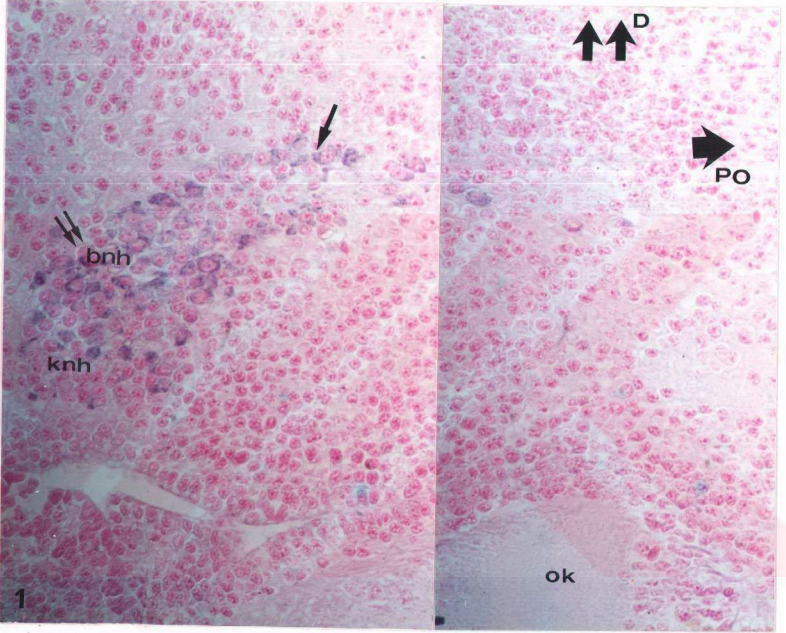
Preoptik nukleusun nörosekresyon hücrelerine ait aksonlar, hücre perikaryonları arasında tek tek uzanırlar. Bu aksonların bir araya gelerek oluşturdukları demetler, beynin ventral bölgesinden median eminense doğru uzanırlar. Bütün bu aksonlar, oldukça fazla sayıda, irili, ufaklı boncuk dizileri şeklindeki nörosekresyon materyalini içerirler (Resim: 9). Fizyolojik su uygulanan kontrollerde, taşınan nörosekresyon materyalinin miktarı dokunulmamış kontrollere kıyasla kısmen artmıştır. Median eminensin iç zonunda kitleler, dış zonunda granüller halindeki nörosekresyon materyali, mor renkte boyanmıştır (Resim: 10).

Pars nervozadaki nörosekresyon materyali, değişik büyüklükteki kitleler halindedir (Resim: 11).

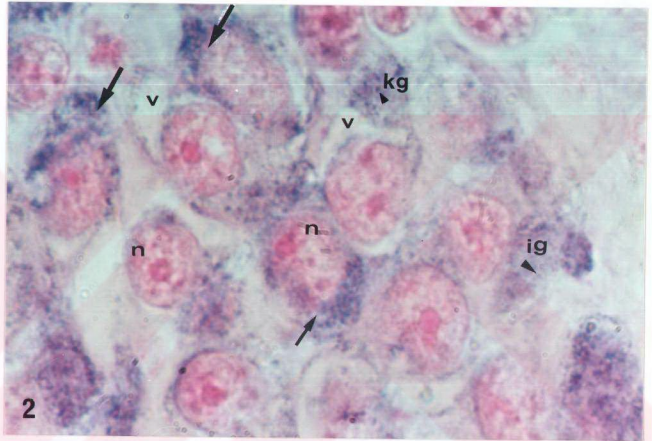


TABLO 1: Kontrol ve deney gruplarında nukleus büyüklüklerini gösteren tablo.

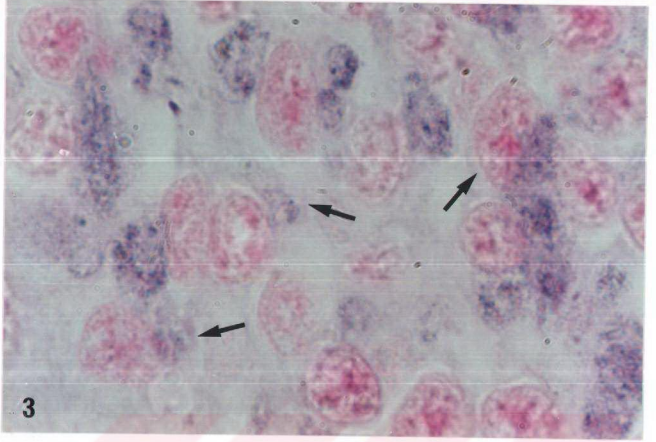
Gruplar	Büyük Nörosekresyon Hücreleri (bnh)	Küçük Nörosekresyon Hücreleri (knh)
Kontrol Bireyler	12.8 $\mu\text{m}$	10.3 $\mu\text{m}$
Birinci Grup Deney Bireyleri	13.7 $\mu\text{m}$	10.6 $\mu\text{m}$
İkinci Grup Deney Bireyleri	14.8 $\mu\text{m}$	11.5 $\mu\text{m}$



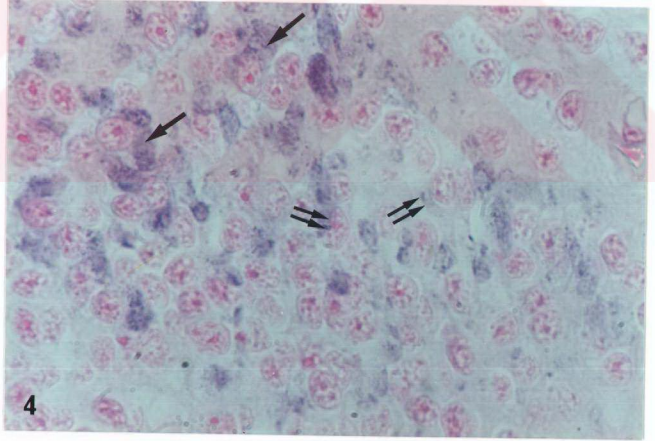
RESİM 1: Dokunulmamış kontrol grubuna ait bireyde, preoptik nükleusun genel görünüşü: Tek kalın ok posteriyör beyin, çift kalın ok dorsal beyin bölgelerini göstermektedir. bnh: Büyük nörosekresyon hücreleri, knh: Küçük nörosekresyon hücreleri. Dorsal konumlu bnh'lerin posteriyör konumlu olanları tek ok, anterior konumlu olanlar çift ok ile işaret edilmiştir. ok: Optik kiazma. X 320



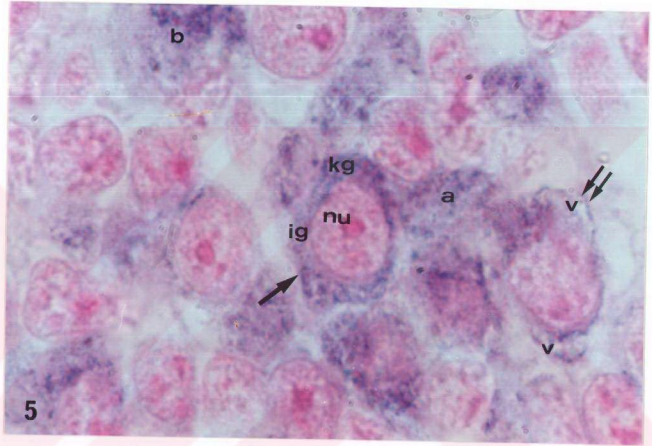
RESİM 2: Dokunulmamış kontrol bireye ait preoptik nukleusta, dorsal anterior konumlu bnh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. İnce ok ile işaret edilen hücrede, koyu mor boyalı nörosekresyon materyali homojen olarak dağılmıştır. Kalın ok ile işaret edilenlerde, koyu mor boyalı nörosekresyon materyali kitleler halindedir. ig: İnce granüller, kg: Kaba granüller, n:Nukleus, v: Vakuol. X 2000



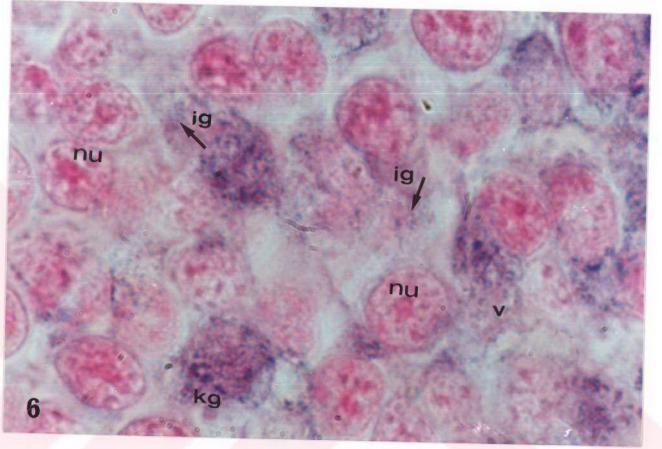
RESİM 3: Dokunulmamış kontrol grubuna ait bireyde, dorsal bölgedeki bnh'lerinin, posteriyör konumlu olanlarının ayrıntılı görünüşleri. Oklar, salgı materyali hücrenin yalnızca bir tarafında yer alan üç hücreyi göstermektedir. X 2000



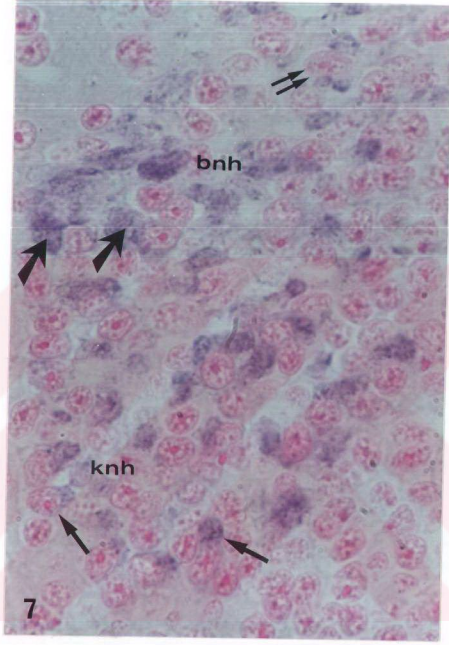
RESİM 4: Dokunulmamış kontrol grubuna ait bireyde, dorsal bölgedeki, bnh'lerin posteriyör konumlu olanlarının genel görünüşü. Tek ok, salgı materyali fazla olan dorsal anterior konumlu hücreleri, çift ok, salgı materyali hücrenin yalnızca bir tarafında yer alan dorsal posteriyör konumlu olan hücreleri göstermektedir. X 800



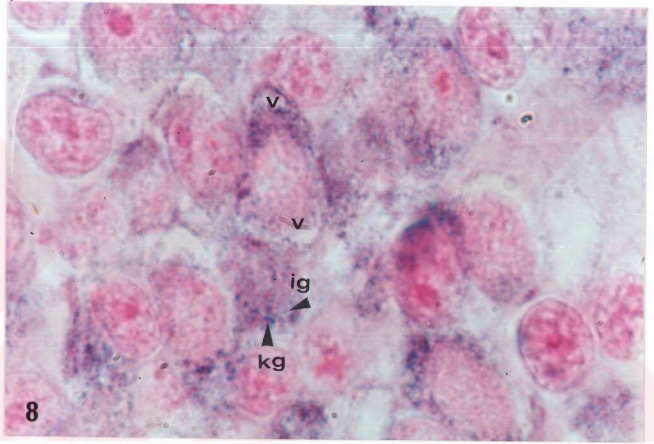
**RESİM 5:** Dokunulmamış kontrol grubuna ait bireyde, preoptik nukleusun dorsal bölgedeki bnh'lerinin anteryör konumlu olanlarının ayrıntılı görünüşü. a ile işaretlenen hücrede kaba granüller homojen olarak dağılmışlardır, b ile işaretlenende ise, kaba granüllerin kümeler oluşturduğu görülmektedir. ig: İnce granüller, kg: Kaba granüller, nu: Nukleolus, v: Vakuol. Tek ok, sitoplazması nukleus etrafını kuşatan hücreyi, çift ok, sitoplazmasında vakuol içeren bir hücreyi göstermektedir. X 2000



RESİM 6: Kontrol grubuna ait bireyde, preoptik nukleusun ventral konum-  
lu knh'lerinin ayrıntılı görünüşü. ig: İnce granüller, kg: Kaba  
granüller, nu: Nukleolus, v: Vakuol. X 2000

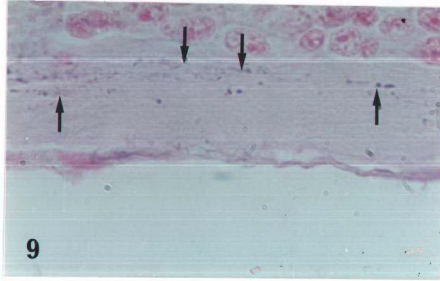


RESİM 7: Dokunulmamış kontrol grubuna ait bireyde, preoptik nukleusun dorsal konumlu bnh'leri ve ventral konumlu knh'lerinin genel görünüşü. bnh: Büyük nörosekresyon hücreleri, knh: Küçük nörosekresyon hücreleri. Çift ok, sitoplazması nukleusun bir kenarında bulunan dorsal posteriyör konumlu bnh'lerini, kalın oklar, salgı materyali fazla olan dorsal anterior konumlu bnh'lerini, tek oklar, ventral konumlu knh'lerini göstermektedir. X 800



RESİM 8: Kontrol grubuna ait bireyde, preoptik nukleusun ventral konumlu knh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. ig: İnce granüller, kg: Kaba granüller, v: Vakuol. X 2000

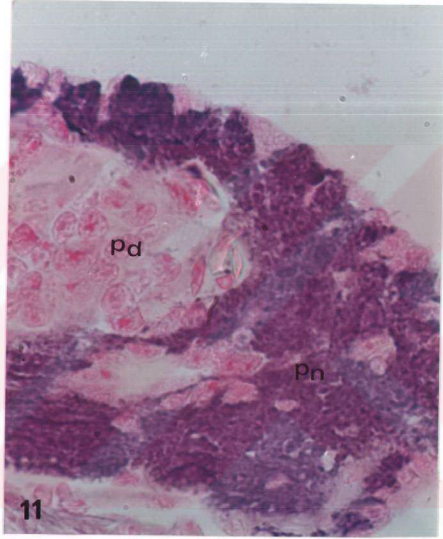




RESİM 9: Dokunulmamış kontrol grubuna ait bireyde, ventral beyin bölgesinde (infundibulum) nörosekresyon materyalini taşıyan aksonlar. Oklar, aksonlarla taşınan nörosekresyon materyalini gösteriyor. X 800



RESİM 10: Dokunulmamış kontrol grubuna ait bireyde, median eminense, aksonlarla taşınan nörosekresyon materyali. İnce oklar, granüller halindeki nörosekresyon materyalini, kalın oklar, kitleler halindeki nörosekresyon materyalini göstermektedir. dz: Dış zon, iz: İç zon, pd: Pars distalis, me: Median eminens. X 800



RESİM 11: Kontrol grubuna ait bireyde, hipofiz bezinin pars nervozasının genel görünüşü. pn: Pars nervosa, pd: Pars distalis. X 800

### III. B- BİRİNCİ GRUP DENEY BİREYLERİNE İLİŞKİN GÖZLEMLER

Bu grubun bireylerinde preoptik nukleusun dorsal konumlu bnh'lerinde, fizyolojik su alan kontrollerde olduğu gibi iki farklı tip hücre ayırt edilememekte ve bütün bnh'lerde, oldukça belirgin yapısal değişikliklerin meydana geldiği gözlenmektedir (Resim : 12,13).

Genel olarak bnh'lerinin nukleusları, kontrol bireylerinkilere kıyasla, herhangi bir şekil değişikliği göstermezken, boyca büyümüşlerdir. Yapılan ölçümlerde, bu hücrelerin ortalama nukleus büyüklüklerinin  $13.7 \mu\text{m}$  olduğu saptanmıştır (Tablo:1). Bu nukleusların çoğunun kromatin materyali yoğun değildir. Gevşek kromatin materyalini içeren nukleuslar daha fazla sayıda olmakla birlikte, bunlar arasında tızk kromatine sahip olanlar da bulunmaktadır. Bazı bnh'lerine ait nukleusların içerdikleri nukleoluslar, kontrol bireylerinkine kıyasla irileşmişlerdir (Resim: 14).

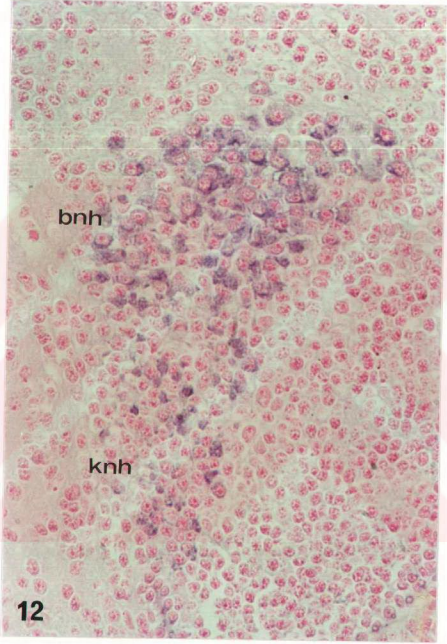
bnh'lerin hepsinin perikaryonlarında içerdikleri salgı materyali, kontrol bireylerdekine kıyasla çok fazlalaşmıştır (Resim: 12,13,14,15). Ancak yine de, salgı granüllerinin uygulanan nörosekresyon boyası ile verdikleri boya reaksiyonları ve sitoplazmadaki dağılımları, tamamen kontrol bireylerdekine benzerdir.

Koyu renk boyalı kaba granüller, sitoplazmada homojen olarak dağıldıkları gibi, küçük kümecikler de oluştururlar. Ayrıca sitoplazmik vakuollerin çevresinde de bu tip granüllerin bulunduğu gözlenir (Resim: 14,15). İnce granüllerin dağılımları da kontrollerdekinden bir başkalık göstermez. Bazı bnh'lerinde sitoplazma nukleusun bir tarafındadır, diğer bazılarında ise, nukleusun etrafını kuşatır. Bu bnh'lerden bazıları da sitoplazmalarında değişik büyüklükteki vakuollerini içerirler. Bu vakuollerden az bir kısmı sabun köpüğü görünümündedir (Resim: 15,16,17). Dorsal konumlu bnh'lerinden sadece birkaç tanesinin, kaba granülleri hiç içermedikleri, yalnızca açık renk boyalı ince granüllere sahip oldukları da

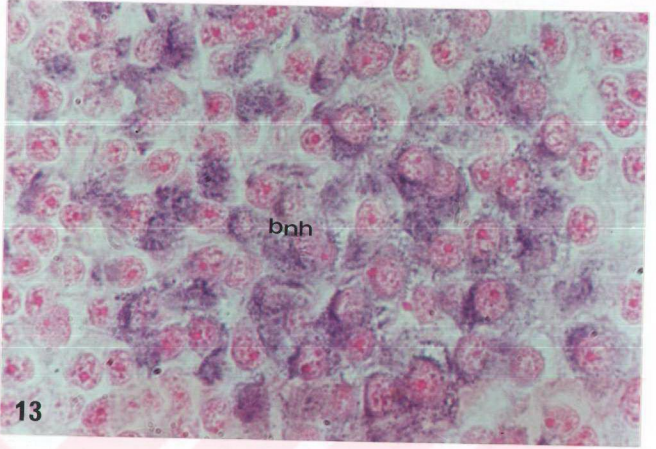
gözlenmiştir (Resim: 18). Diğer bazı bnh'leri ise, bozulup parçalanmışlardır (Resim: 19).

Preoptik nukleusun ventral kısmında, knh'leri baskın olarak bulunurlar (Resim: 20). Bu hücrelerin nukleuslarının kromatin materyalleri, bazılarında yer yer kümelenmeler gösterirken bazılarında da yaygın görünüştedirler. Yapılan ölçümlerde, ortalama nukleus büyüklüklerinin  $10.6 \mu\text{m}$  olduğu saptanan (Tablo:1) knh'lerinin sitoplazmaları genelde nukleusun bir yanında yer alır, miktarı kontrol bireylerdekine kıyasla biraz daha fazladır ve sitoplazmanın içerdiği ince salgı granüllerinin dağılımları, kontrol bireylerdekenden bir başkalık göstermediği halde, kaba görünüşlü granüllerin kontrol bireylere kıyasla biraz daha fazla bir araya gelerek, kitleler oluşturdukları gözlenir. Sayıları fazla olmamakla birlikte knh'lerin bazılarının sitoplazmalarında, salgı granülleri arasında, küçük vakuollerin bulunduğu da görülmüştür (Resim: 21,22). knh'lerinden diğer bazılarında ise bnh'lerindeki kadar ileri evrede olmamakla birlikte, bozulmalarının olduğu da saptanmıştır (Resim:23). knh'leri arasındaki, az sayıdaki bnh'lerinin içerdikleri salgı granüllerinin dağılımında, kontrol grubundakilerden bir başkalık yoktur.

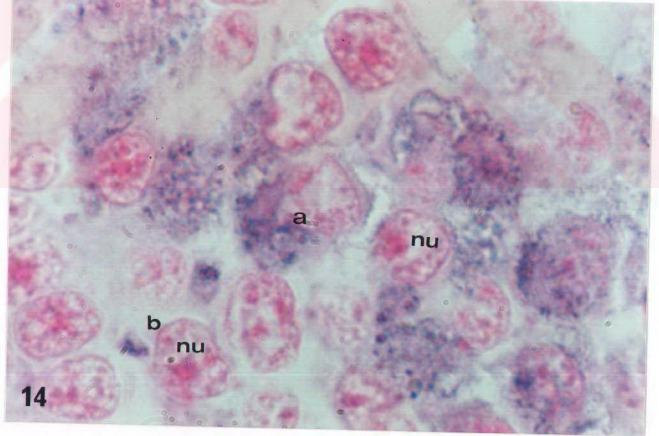
Preoptik nukleustaki perikaryonlara ait aksonların taşıdıkları nörosekresyon materyali, irili ufaklı granüller halindedir ve büyük büyütme ile yapılan incelemelerinde, büyük granüllerin birkaç tane küçük boy granülcüğün bir araya gelmesi ile oluştuğu gözlenir (Resim:24). Bu görünüşteki nörosekresyon materyalini taşıyan aksonlar, beyin dokusu içinde tek tek ventral hipotalamusa doğru uzanır ve burada demetler oluşturup, median eminense yönelirler. Median eminensin iç zonunun içerdiği nörosekresyon materyali kitleler halinde, dış zonunki ise, granüllü görünüştedir. Genelde median eminensin içerdiği nörosekresyon materyali, kontrol bireylerdekine kıyasla biraz daha fazlalaşmıştır (Resim: 25). Nörohipofiz yapıcı bir başkalık göstermez, ancak içerdiği nörosekresyon materyali, kontrol bireylerdekine kıyasla daha koyu renkte boyanmıştır (Resim:26).



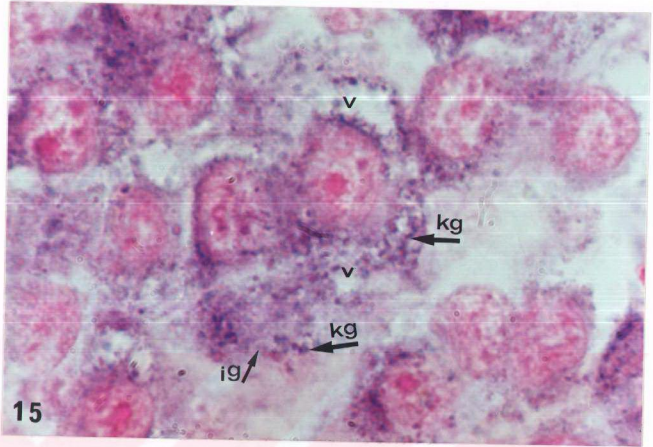
RESİM 12: Birinci gurup deney bireyelerine ait preoptik nukleusun genel görünüşü. bnh: Büyük nörosekresyon hücreleri, knh: Küçük nörosekresyon hücreleri. X 320



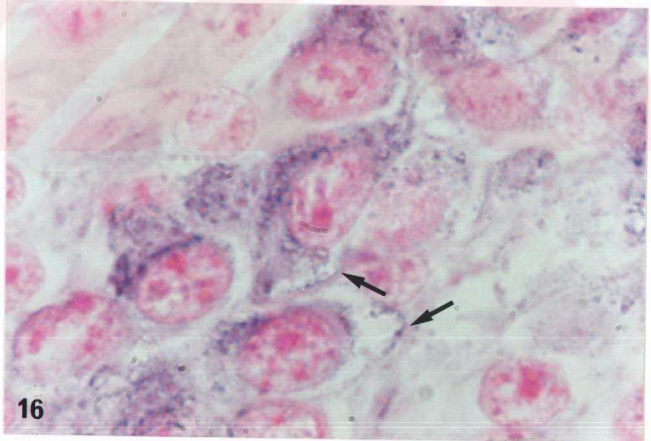
RESİM 13: Birinci grup deney hayvanlarına ait bir bireyde, preoptik nukleusta dorsal konumlu bnh'lerinin genel görünüşleri. bnh: Büyük nörosekresyon hücreleri. X 800



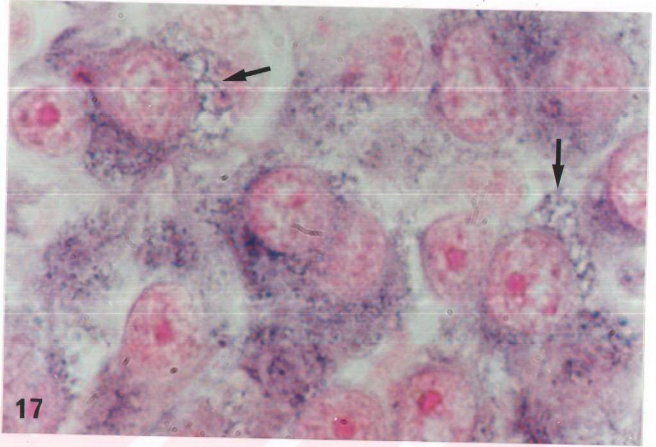
RESİM 14: Birinci grup deney hayvanlarına ait bir bireyde, preoptik nukleusta dorsal konumlu bnh'lerinin ayrıntılı görünüşleri, a: Gevşek kromatin, b: Yoğun kromatin içeren nukleusa sahip nörosekresyon hücrelerini göstermektedir. nu: Nukleolus. X 2000



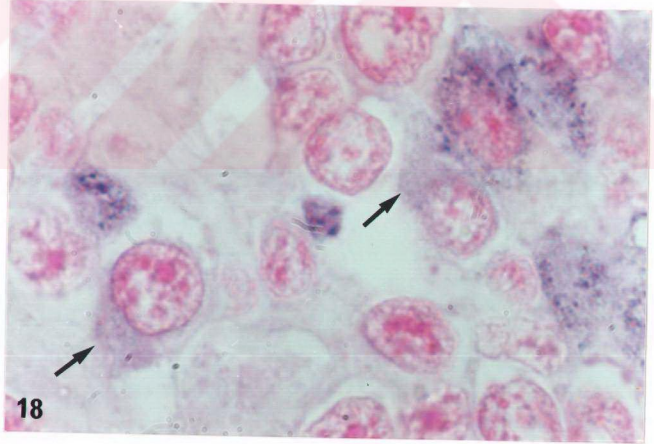
RESİM 15: Birinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleusta, dorsal konumlu bnh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. ig: İnce granüller, kg: Kaba granüller, v: Vakuol. X 2000



RESİM 16: Birinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleusta, dorsal konumlu vakuollü bnh'leri oklarla işaret edilmiştir. X 2000

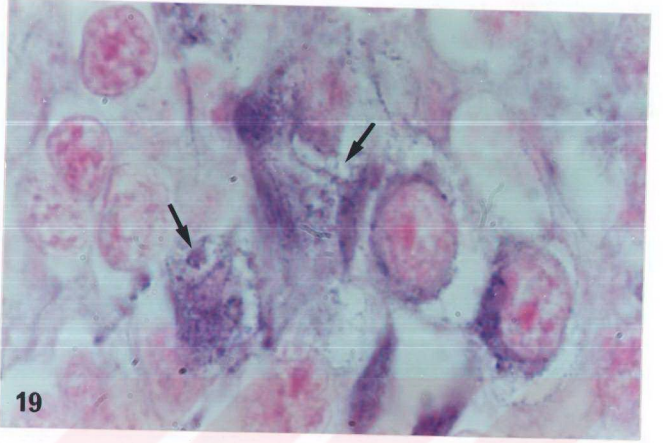


RESİM 17: Birinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleusta, dorsal konumlu vakuollü bnh'leri oklarla işaret edilmiştir. X 2000

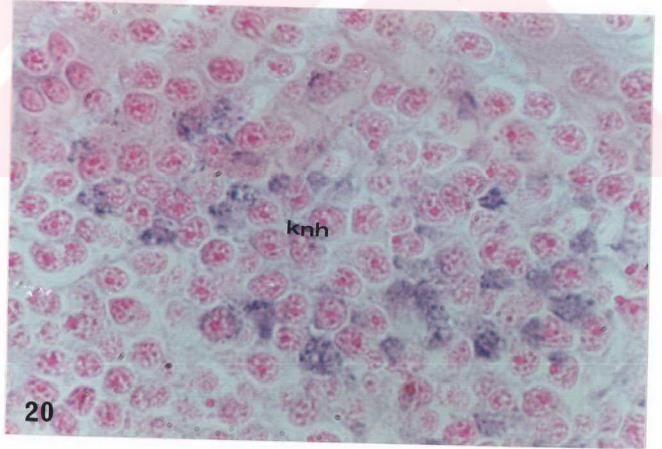


RESİM 18: Birinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleusta, dorsal konumlu ve sadece ince granüllere sahip bnh'leri oklarla işaret edilmiştir. X 2000

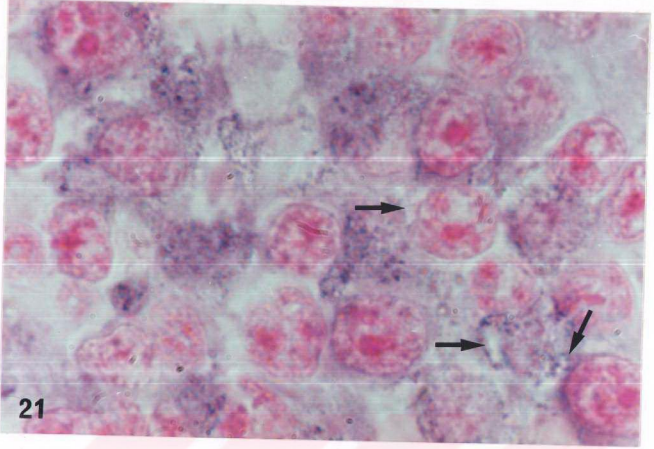




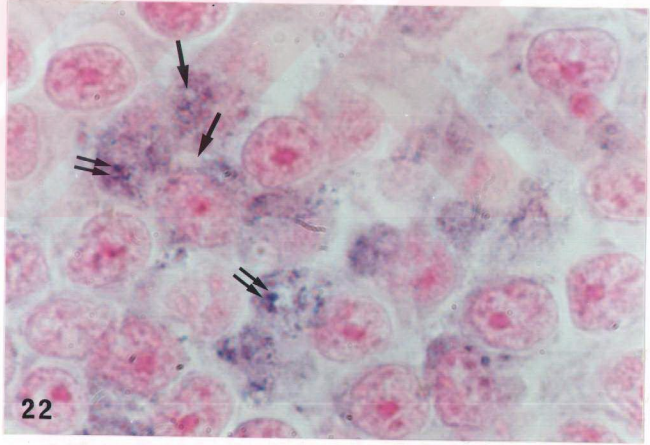
RESİM 19: Birinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleusta, dorsal konumlu bnh'lerindeki bozulma. Oklarla, bozulan iki hücre gösterilmektedir. X 2000



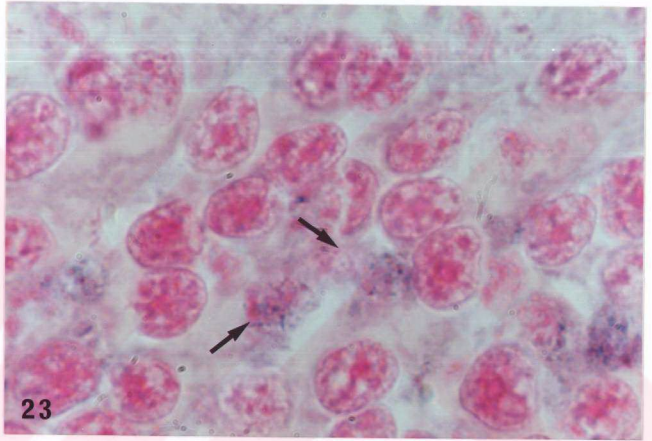
RESİM 20: Birinci grup deney bireyine ait preoptik nukleusta, ventral konumlu küçük nörosekresyon hücrelerinin genel görünüşleri. X 800



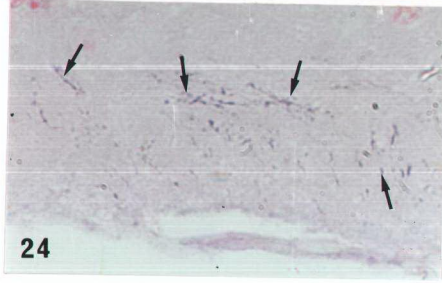
RESİM 21: Birinci grup deney bireyine ait preoptik nukleusta, ventral konumlu vakuollü knh'leri. Oklar; vakuolleri göstermektedir. X 2000



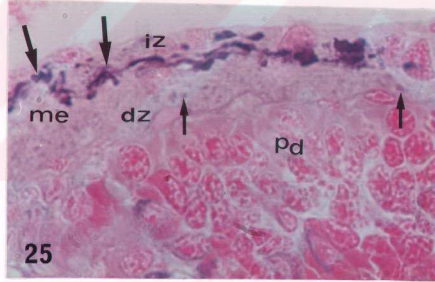
RESİM 22: Birinci grup deney bireylerine ait preoptik nukleusta, ventral konumlu knh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. Tek oklar; bu hücrelerin sitoplazmik vakuollerini, Çift oklar; kaba görünüşlü granüllerin oluşturdukları kitleleri göstermektedir. X 2000



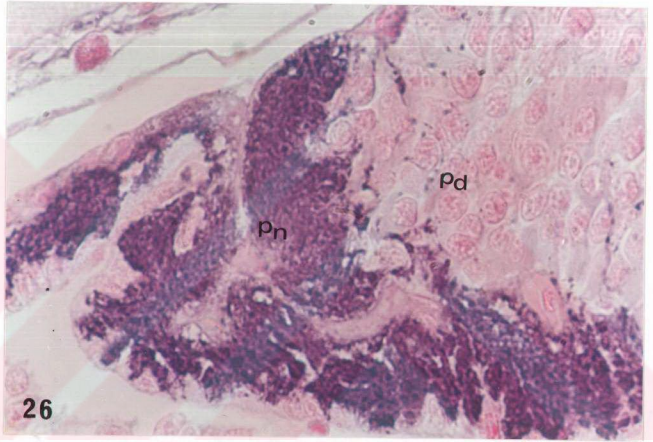
RESİM 23: Birinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleusta, ventral konumlu knh'lerinde bozulma. Oklar, bozulan hücreleri göstermektedir. X 2000



RESİM 24: Birinci deney grubuna ait bireyde, beynin ventral bölgesinde nörosekresyon materyalini taşıyan aksonlar, oklarla gösterilmiştir. X 800



RESİM 25: Birinci deney grubuna ait bireyde, median eminense taşınan nörosekresyon materyali. dz: Dış zon, iz: İç zon, me: Median eminens, pd: Pars distalis. İnce oklar, granüller halindeki kalın oklar, kitleler halindeki nörosekresyon materyalini göstermektedir. X 800



RESİM 26: Birinci deney grubuna ait bireyde, hipofiz bezinin pars nervozasının genel görünüşü. pd: Pars distalis, pn: Pars nervosa. X 800

### III. C- İKİNCİ GRUP DENEY BİREYLERİNE İLİŞKİN GÖZLEMLER

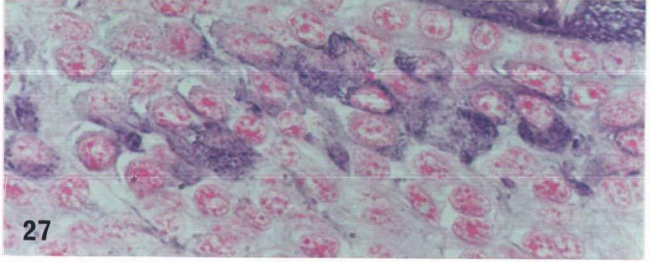
Dokunulmamış kontrol bireylerde gözlenen iki tip bnh'sinin ikinci grup deney hayvanlarında bulunmaması nedeniyle, preoptik nukleusun bütün dorsal konumlu bnh'leri benzer görünüşlüdür (Resim:27). Bunların çoğunda nukleus şekli bozuklukları, kromatin materyali kümeleşmeleri ve nukleus vakuolleri oluşumu gibi yapısal değişiklikler meydana gelmiştir (Resim: 28,29). Bu nukleuslar, kontrol ve diğer deney grubunun nukleuslarına kıyasla daha büyüktürler. Yapılan ölçümlerde, bunların, ortalama büyüklüklerinin 14.8  $\mu\text{m}$  olduğu saptanmıştır (Tablo: 1). Dorsal konumlu bnh'lerinden diğer bazılarının nukleusları tamamen tıkHz ve homojen görünüşte olup, karyoplazma ve kromatin materyalleri iyi ayırt edilememektedir (Resim: 30). Bulunduğu nukleuslarda nukleoluslar, kontrol ve birinci deney grubu hayvanlarına kıyasla biraz daha iri görölmektedirler (Resim: 31). Nörosekresyon granüllerinin görünüşleri ve verdikleri boya reaksiyonları, genel tanımlamaya uygundur. Kaba granüller bazı bnh'lerinde homojen bir dağılım gösterirken, diğer bazılarında ise, perikaryonda küçük kümeler oluşturacak şekilde bulunurlar (Resim: 29,32). Her iki görünüşteki bnh'lerinin de dorsal preoptik nukleustaki sayıları çok fazladır. Bunlar arasında az sayıdaki diğer bnh'lerindeki nörosekresyon materyali ince granüller halinde olup, açık mor renk boya reaksiyonu verir (Resim: 33). Genelde bnh'leri, sitoplazmalarında vakuoller içerirler. Bu vakuoller bazı hücrelerde büyük ve tek, diğer bazılarında ise küçük ve çok sayıdadırlar. Ancak bu küçük ve çok sayıda vakuol içeren hücrelerin sitoplazması yine sabun köpüğü görünümünde olmakla beraber, vakuoller birinci deney grubundakilere kıyasla biraz daha büyüktür (Resim: 29,32,34). Kısmen yapısal değişiklik gösteren bnh'lerinin yanısıra, tamamen bozulanların sayıları da çok artmıştır. Bu bozulma nukleusları bozulan ve tıkHz nukleuslu olan hücrelerde çok daha

belirgindir (Resim: 30,34,35). Bozulmanın ileri evresinde olan hücrelerde, sitoplazma ve nörosekresyon materyallerinin miktarı çok azalmıştır (Resim: 30).

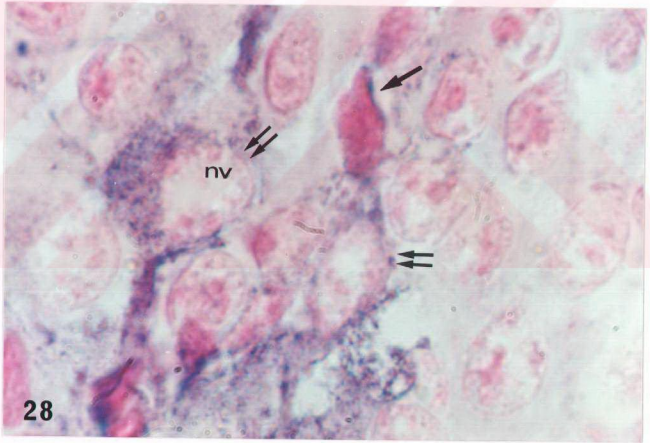
Preoptik nukleusun ventral kısmındaki hücrelerin çoğunluğunu oluşturan ve dorsal bölümde az sayıda bulunan knh'leri, genel olarak, büyük bir yapısal değişiklik göstermezler. Ancak bazılarında görülen bozulmalar, birinci grup bireylerinkilere kıyasla biraz artmıştır. Bu hücrelerin nukleusları,  $11.5 \mu\text{m}$  büyüklüktedir (Tablo:1) ve sitoplazmaları miktarca az olup, genellikle nukleusun sadece bir yanında yer alır (Resim: 36). Bazılarının nukleusları küçük vakuoller içerir ve kromatin materyalleri yer yer kümeler oluşturur (Resim: 37). knh'leri, uygulanan nörosekresyon boyası ile koyu renkte boyanırlar ve içerdikleri kaba granüller çok yoğun oldukları için, her iki tip granül birbirinden ayırt edilemezler. Ventral preoptik nukleus bölgesinin çoğu knh'leri bu görünüşte olmalarına rağmen, az sayıdaki diğer bazılarının salgı granülleri seçilebilir niteliktedir ve her iki çeşit granül de, perikaryonlarda homojen olarak dağılmışlardır (Resim: 37,38). Az sayıdaki knh'lerinin sitoplazmasında, çeşitli büyüklükteki vakuollerin varlığına da rastlanır ve bu vakuoller birinci grup deney hayvanlarına kıyasla biraz daha fazladır (Resim: 37).

Beyin dokusu içinde, ventral bölgeye uzanan aksonlarda diğer gruplarda tanımlanankinden herhangi bir başkalık görülmez (Resim: 39) ve median eminensin iç ve dış zonları, içerdikleri materyalin miktarının farklı olmasıyla, bu grup deney bireylerinde de, iyi ayırt edilir. Genel olarak median eminens, kontrol ve birinci grup deney hayvanlarındaki olduğundan daha fazla nörosekresyon materyali içerir (Resim: 40).

Pars nervozanın yapısında, diğer grup bireylerinkinde olduğundan bir başkalık yoktur (Resim: 41). Ancak, içerdığı materyal, kontrol ve birinci gruptakinden biraz daha koyu renk RCA+ reaksiyon vermektedir.

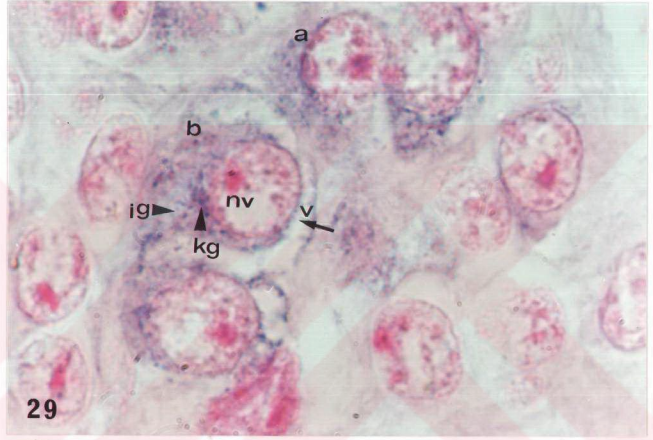


RESİM 27: İkinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleustaki dorsal konumlu bnh'lerinin genel görünüşü. X 800

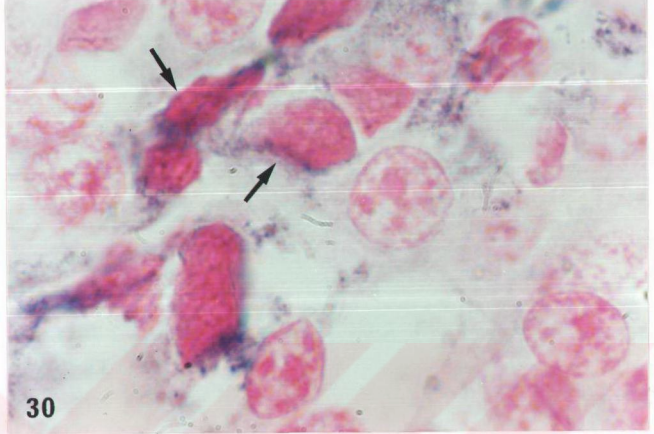


RESİM 28: İkinci grup deney bireyelerine ait preoptik nukleustaki dorsal konumlu bnh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. Çift oklar, şekli ve yapısı bozulmuş nukleusları, tek ok, şekli bozulmuş tıkız ve homojen boyalı bir nukleusu göstermektedir. nv: Nukleus vakuolü. X 2000

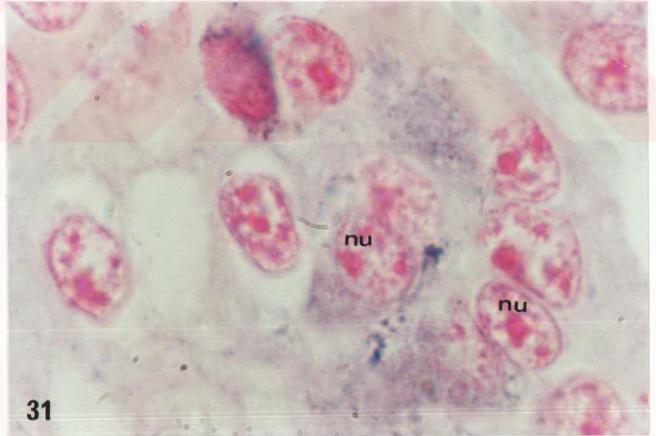




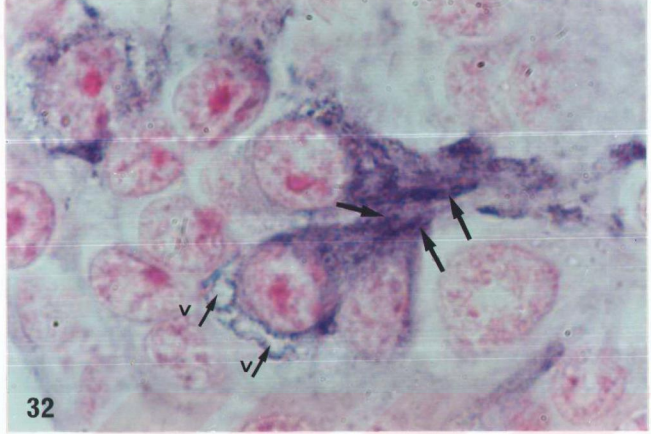
RESİM 29: İkinci grup deney bireylerine ait preoptik nukleustaki dorsal konumlu bnh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. a ile işaret edilen hücrede nörosekresyon materyali homojen dağılmıştır. b ile işaret edilen hücre ise, hem homojen, hem de kitle halindeki nörosekresyon materyalini içermektedir. ig: İnce granüller, kg: Kaba granüller, nv: Nukleus vakuölü, v: Sitoplazmik vakuol. X 2000



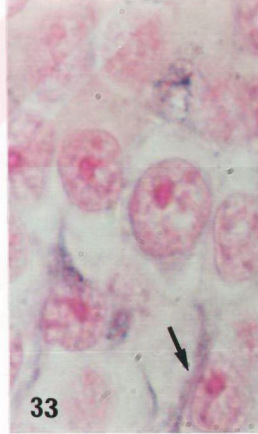
RESİM 30: İkinci grup deney bireylerinde,dorsal konumlu bnh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. Oklarla, tıkkız nukleuslu bozulan nörosekresyon hücreleri gösterilmektedir. X 2000



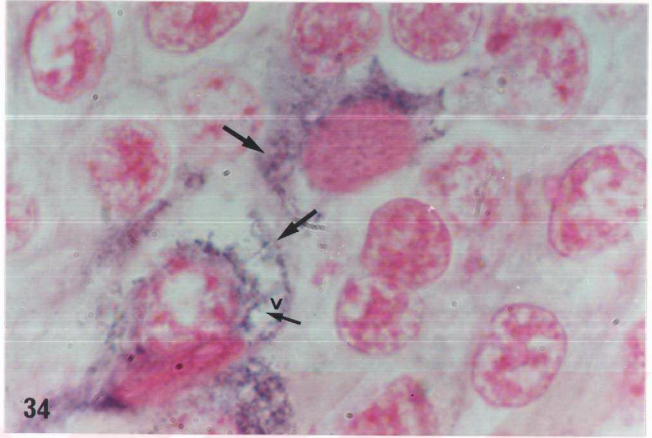
RESİM 31: İkinci grup deney bireylerinin preoptik nukleusunda, dorsal konumlu bnh'lerindeki iri nukleoluslar. nu: Nukleolus. X 2000



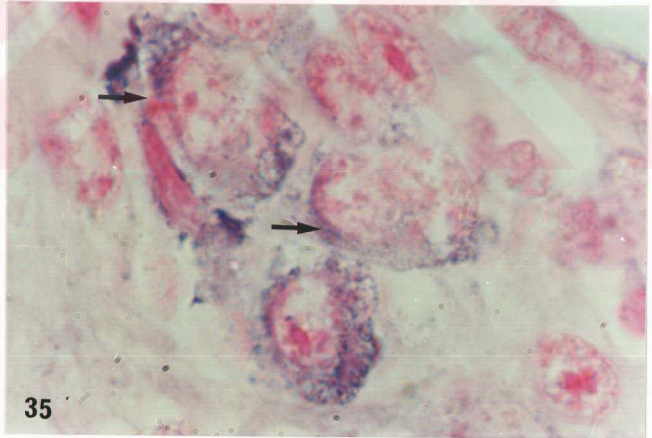
RESİM 32: İkinci grup deney bireylerinin preoptik nukleusunda, dorsal konumlu bnh'lerinin ayrıntılı görünüşleri. Oklar, kitle oluşturan kaba granülleri, ok başları, sabun köpüğü görünüşündeki sitoplazmik vakuollerini göstermektedir. v: Vakuol. X 2000



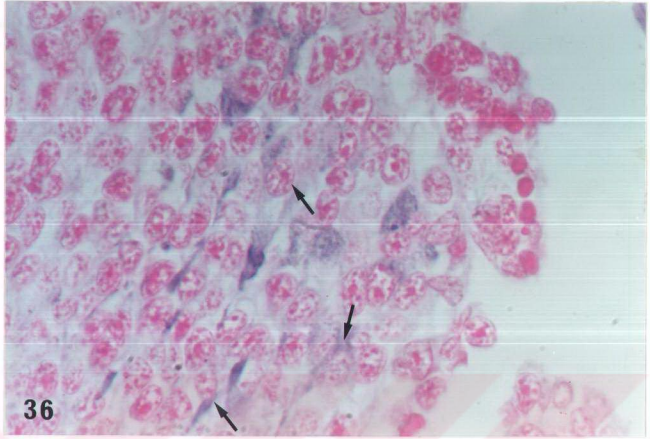
RESİM 33: İkinci deney grubunun bireylerinde, preoptik nukleustaki dorsal konumlu ve sadece ince granülleri içeren büyük nörosekresyon hücrelerinden biri, okla işaret edilmiştir. X 2000



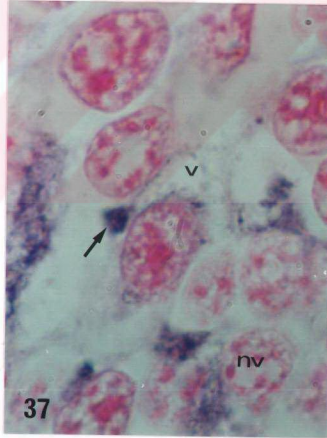
RESİM 34: İkinci deney grubunun bireylerinde, preoptik nukleustaki dorsal konumlu bozulmuş bnh'lerinden ikisi okla işaret edilmiştir. v: Vakuol. X 2000



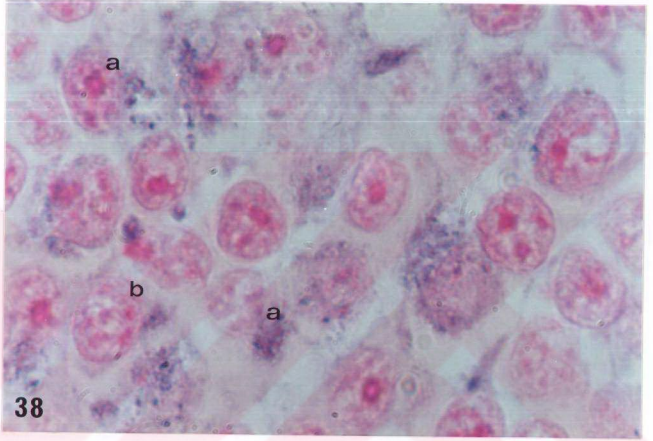
RESİM 35: İkinci grup deney bireylerinde, preoptik nukleustaki dorsal konumlu bnh'lerinde bozulma. Oklar, resim 34'tekinden daha ileri evredeki bozulan hücreleri göstermektedir. X 2000



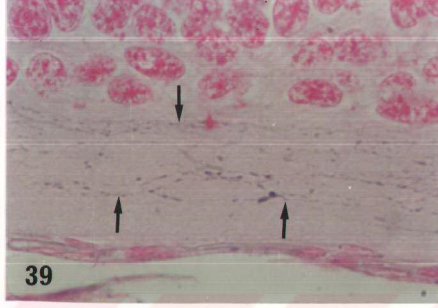
RESİM 36: Preoptik nukleustaki ventral konumlu knh'lerden üçü oklarla gösterilmiştir. X 800



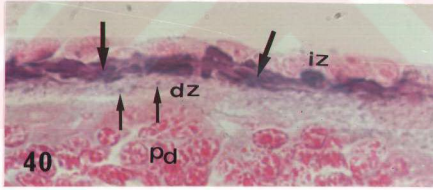
RESİM 37: İkinci grup deney bireylerinde, ventral konumlu küçük nörosekresyon hücrelerinin ayrıntılı görünüşü. Ok, kaba granüllerin çok yoğun olduğu ve ince granüllerin seçilemediği bir bölgeyi göstermektedir. nv: Nukleus vakuolü, v: Sitoplazmik vakuol. X 2000



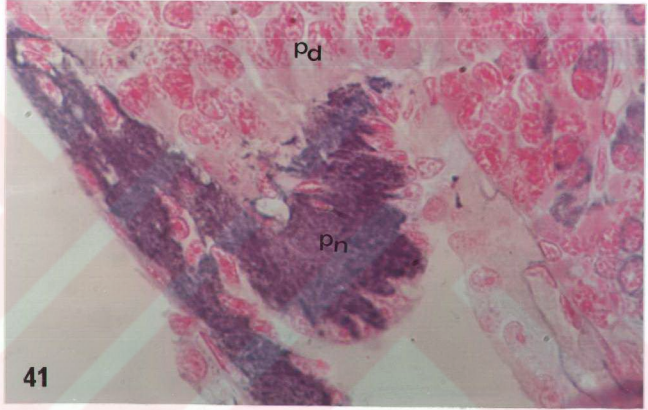
RESİM 38: İkinci grup deney bireylerinin preoptik nukleusundaki ventral konumlu kñh'lerinde, salgı granüllerinin dağılımı. a ile işaret edilen hücrelerde, kaba granüller çok yoğun olduğu için ince granüller seçilemiyor, b ile işaret edilende ince ve kaba granüller seçilebiliyor. X 2000



RESİM 39: İkinci grup deney bireyine ait ventral beyin bölgesinde, aksonlarda taşınan nörosekresyon materyali oklarla gösterilmiştir. X 800



RESİM 40: İkinci deney grubuna ait bireyde, median eminense aksonlarla taşınan nörosekresyon materyali. İnce oklarla; granüller, kalın oklarla; kitleler halindeki, nörosekresyon materyali gösterilmektedir. dz: Dış zon, iz: İç zon, pd: Pars distalis. X 800



RESİM 41: İkinci deney grubuna ait bireyde, hipofiz bezinin pars nervozasının genel görünüşü. pd: Pars distalis, pn: Pars nervosa. X 800



## IV- TARTIŞMA

*Triturus cristatus*'un hipotalamus nöral - sisteminin unsurları, nörosekresyon hücrelerinin oluşturdukları preoptik nukleuslar, buradaki nöronlarda üretilen nörosekresyon materyalini taşıyan aksonlar ve bu aksonların sonlandıkları median eminens ve nörohipofiz gibi nörohemal organlardır (Şekil: 4).

Preoptik nukleustaki nörosekresyon hücreleri, büyüklükleri bir kriter olarak alındığında, büyük ve küçükler olmak üzere (bnh - knh) iki boydadırlar. Genelde, dorsalde, bnh'leri, ventralde ise knh'leri baskın olarak bulunurlar. MURATHANOĞLU (1980) da *Triturus* preoptik nukleusunda, farklı iki büyüklükte nörosekresyon hücresinin varlığını gözlemiştir.

Preoptik nukleusun nörosekresyon materyali üreten nöronları, RCA boyası ile + reaksiyon verirler. Çalışmamızda, bütün nörosekresyon hücrelerinde, açık mor renkte boyalı ince granüller ve koyu mor renkte boyalı kaba granüller olmak üzere iki çeşit granülün varlığını gözledik. Bu bulgular IMAI' (1955)'nin bulguları ile uyum göstermektedir. IMAI, araştırmasında, *Bufo vulgaris formosus* 'un preoptik nukleus hücrelerinde, ışık mikroskobu aracılığıyla, küçük ve daha büyük granüller olmak üzere iki çeşit nörosekresyon materyalinin bulunduğunu tanımlamaktadır. Gözlemlerimizde, kontrol bireylerin nörosekresyon hücrelerindeki materyalin, farklı büyüklükte olmaları ve farklı tonlarda boyanmalarının yanısıra, büyüklerinin kümeler oluşturmaları ile dağılımlarında da farklılık gösterdiklerini saptadık. Bu gözlemlere dayanarak, bütün hücreye dağılmış olan ince ve açık mor renkte boyanmış granüllerin, ön evredeki materyal olduğu söylenebilir. İleri evreyi temsil eden büyük ve koyu mor

renkte boyalı olanlarının, tek tek bulunanları ara evreyi ve kitle halindeki de, aksone geçecek olanları yani, olgun granülleri temsil edebilirler. Çünkü, aksone da kitleler halindeki koyu mor renkte boyalı olgun materyalin varlığı gözlenmiştir.

RCA uygulanarak yapılan ışık mikroskobu incelemelerinde, dokunulmamış kontrol *Triturus*'ların preoptik nukleusunun dorsal hücreleri, iki farklı görünüştedirler. Bu farklılık, hücrelerin içerdikleri nörosekresyon materyalinin miktarı ve hücre içindeki dağılımından kaynaklanır. Bu kriterlere dayanarak yapılan ayırımla, birinci tiptekiler, PON'un dorsal - posteriyöründe, ikinci tiptekiler ise dorsal - anteriyöründe yerleşmişlerdir ve bunlar, büyük bir olasılıkla, salgı üretiminin farklı evrelerindeki hücreler olabilirler. Şöyle ki, nukleusun yalnızca bir tarafında salgı materyali içeren birinci tiptekilerde, materyal RCA ile kaba granüllerin az olmasından dolayı genelde, açık mor renkte boyanır. Oysa bütün nukleus etrafında ve daha fazla salgı materyali içeren ikinci tiptekilerde ise, salgı materyali, kaba granülleri baskın olarak içermesinden dolayı koyu mor renkte boyanmaktadır. Salgı materyalinin, RCA ile farklı tonlarda boyanması, bu iki tip hücrenin ya üretim olayının farklı evrelerindeki hücreler olduğu fikrini uyandırır ya da diğer bir olasılıkla, birinci tip posteriyör konumlu hücreler, fonksiyonları yönünden inaktif hücrelerdir. denilebilir. Koyu renk boyalı bnh'lerin nörosekresyon materyallerinin, aksone taşıyan ve pars nervozadaki nörosekresyon materyali ile aynı koyulukta boyanmaları, bu hücrelerin, boşaltılmaya yakın evredeki nörosekresyon materyalini içerdikleri fikrini kuvvetlendirir. Zira, *Rana temporaria*'da koyu renkli granüllerin olgun granüller olduğu PEUTE ve van de KAMER (1967) tarafından da belirtilmektedir. Bu da, bizim yukarıda belirtilen varsayımımızı, kuvvetlendiren bir gözlemdir.

Ventral PON'taki çoğu küçük, bütün nörosekresyon hücrelerinin, ince granüllerle birlikte, koyu mor renkte boyalı kaba granülleri de içermeleri, bu hücrelerin de olgun salgı materyalini taşıdıklarının bir işaretidir.

**Dorsal - anteriyör konumlu nörosekresyon hücrelerinin koyu renk boyalı kaba granülleri baskın olarak içeren bazılarında gözlenen sitoplazmik vakuoller, bu hücrelerin salgılama aktivitelerinin bir işaretidir. UEMURA ve KOBAYASHI (1962) çalışmalarında, *Necturus maculosus*'un PON hücrelerinin salgı üretimi yönünden aktif oldukları evrelerde, bir veya iki tane büyük sitoplazmik vakuol içerdiklerini belirtirler. Benzer bulgular ITO ve OISHI (1950) tarafından *Bufo vulgaris japonicus*'ta ve IMAI (1955) tarafından *Bufo vulgaris formosus* 'ta da gözlenmiştir.**

Öte yandan fizyolojik su enjekte edilen kontrollerde, PON'un görünüşü yukarıda tanımlanan dokunulmamış kontrollerdekinden biraz değişiktir. Tek doz fizyolojik su verilenlerde, bütün bnh'lerinin nörosekresyon materyalleri nukleusun etrafında konumlanmış bir şekilde, koyu mor renk boyalı kaba granülleri baskın ve açık mor renk boyalı ince olanları daha az içerirler. 7 doz fizyolojik su alanlarda, hücrelerin görünüşleri tek doz fizyolojik su alanlarla benzerlik gösterir. Ancak bütün bnh'ler dokunulmamış ve tek doz fizyolojik su alan kontrollerdekine kıyasla, daha fazla nörosekresyon materyali içerirler ve sitoplazmalarındaki vakuoller büyümüşlerdir. Tek doz fizyolojik su alan kontrollerde, bütün bnh'leri benzer görünüşlü olup, daha fazla olmak üzere koyu mor renk boyalı büyük ve kitleler halindeki materyali ve daha az olmak üzere, açık mor renk boyalı ince granüller halindeki nörosekresyon materyalini içermeleri ve 7 doz alanlarda ise, nörosekresyon materyalinin miktarca artıp, sitoplazmik vakuollerin büyüüp fazlalaşması, bnh'lerinin NaCl'e olan aşırı duyarlılığını gösterip, tek dozun kısmen, 7 dozun daha fazla olarak, bu hücreleri aktif hale dönüştürdüğü fikrini uyandırır. 7 doz fizyolojik su alan bnh'lerinde materyal artışı yanısıra, sitoplazmik vakuollerin bulunuşu da artan fonksiyonun bir işareti olarak kabul edilebilir. KONSTANTINOVA ve TIBOLDI (1970), DIXIT (1970), HAIDER ve SATHYANESAN (1973), BORG ve ark. (1989) da, çeşitli omurgalı örneklerinin nörosekresyon hücrelerinin, salgılama bakımından aktif oldukları evrelerde, vakuol içerdiklerini belirtirler. Yedi gün süre ile fizyolojik su alan grubun bireylerinde NaCl, nörosekresyon miktarının artışında uyarıcı bir etki meydana getirmiş olabilir. von

LAWZEWITSCH ve SARRAT (1970) da çalışmalarında, NaCl'ün kronik uyarısına maruz bırakılan horozlarda, devamlı uyarı sonucu, hipotalamo - hipofiziyal sistemde bir tükenme meydana geldiğini belirtirler. Farelerin içme sularına tuz katılması da, hipotalamik nörosekresyon hücrelerinin büyümelerine ve granüllü endoplazmik retikulum keselerinde belirgin bir şekilde genişlemelerin meydana gelmesine neden olur (MORRIS ve DYNBALL, 1974). Dorsal konumlu bnh'lerinde bu farklılık gözlenirken, tek ve 7 doz fizyolojik su alan bireylerin knh'lerinde herhangi belirgin bir değişikliğin meydana geldiği gözlenmemiştir. Fizyolojik su uygulanan kontrol grubun bireylerinde aksonla taşınan nörosekresyon materyalinin, dokunulmamış kontrollere kıyasla kısmen artışı, hücrelerin materyal sentezlemede ve sentezledikleri materyalin aksonlarla taşınmasında aktif olduklarını göstermektedir.

DAWSON (1957), DIERICKX ve van den ABEELE (1959), çalışmalarında, Rana'da AF+ nörosekresyon fibrillerinin median eminensin portal sistemin primer kapillerlerinde sonlandığını ve bu kapillerler etrafında nörosekresyon materyalinin biriktiğini tanımlarlar. Biz de gözlemlerimizde, kontrol bireylerde median eminensin iç zonunda, kitleler halinde nörosekresyon materyalinin varlığını saptadık. *Bufo bufo* 'da median eminensindeki fibrillerden bazıları, TRH salınmasında fonksiyoneldirler (BUDTZ, 1970). Hedef bir endokrin bezin hormonu ve median eminensin içerdiği Gomori + materyalin miktarı arasındaki ilişki de, BACH ve HENNES (1972) tarafından gösterilmiştir. Median eminensin farklı zonlarında kitleler ve granüller olmak üzere, farklı miktarlarda nörosekresyon materyalinin bulunuşu, iç zonda daha fazla sayıda akson bulunmasıyla, daha çok materyal biriktiği, dış zonda daha az sayıda akson bulunmasıyla, daha az miktarda materyal biriktiği fikrini uyandırır.

Tiroid hormonları, hem beyin ve omurilik nöronları, hem de hipotalamo - hipofiziyal sistem üzerine etkilidirler. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün, kedide beyin ve omurilik nöronlarının duyarlılıklarını arttırdığı, DAVIDOFF ve RUSKIN (1972) tarafından gösterilmiştir. Tavşanda tiroksin, hipotalamo -

hipofiziyal sistemde uyarıcı bir etki meydana getirir (ZUBKOVA - MIKHAILOVA, 1964). Tiroid bezi olmayan ve metamorfozlanamayan *Xenopus laevis* larvalarının, nörosekresyon sistemleri de hipofonksiyoneldir (SREBRO, 1971). Biz de bulgularımızda, tiroksinin *Triturus*'un nörosekresyon sisteminde yapısal değişikliklere neden olduğunu saptadık. Amfibilerin larva ve ergin bireylerinin nörosekresyon sistemleri arasında hiçbir fark yoktur (GUNSBURG ve van den BOSCH de AGUILAR, 1970). Buna göre, ergin bireyleri kullandığımız deneylerimizden elde ettiğimiz bulgularla, yukarıda belirtilen SREBRO' (1971)nun larval evre sonuçlarının uyum göstermesi beklenir.

Hem tek doz ve hem de 7 doz T<sub>4</sub> alan deney grubu bireylerin PON'unun dorsal bölgesinde, dokunulmamış kontrollerde olduğu gibi iki farklı tip hücre ayırt edilmez. Bütün dorsal konumlu bnh'leri koyu mor renkte boyalı, fazla miktarda materyal içermeleriyle, aynı görünüştedirler. Dolayısıyla dokunulmamış kontrollerde, dorsal posteriyör konumlu, az miktarda nörosekresyon materyali içeren hücrelerin, deney bireylerinde görülmemesi ve nörosekresyon materyalinin artmış olması, bu bireylerde bütün dorsal bnh'lerinin aktif oldukları fikrini uyandırır.

Koyu renk boyalı nörosekresyon materyalinin aksona geçecek olan olgun granülleri temsil ettiği gözönüne alındığında, sadece ince ve açık mor renkte boyanmış salgı granüllerini içeren her iki deney grubunun az sayıdaki bnh'lerinin, olgun salgı materyalini boşaltmış hücreler olduğu söylenebilir. ZUBKOVA - MIKHAILOVA (1964) da çalışmasında, tavşanda PVN ve SON'lardaki nöronlarda ani salgı akışı sonucu, perikaryonlarda büyük kitleler halindeki nörosekresyon materyalinin görülmediğini belirtmektedir.

Salgılama fonksiyonu olan hücrelerin sentez aktivitelerindeki artışın sitolojik belirtileri, nukleuslardaki irileşme, nukleolusların büyümesi ve aşırı aktivite gösterenlerin ise bozulmaya gitmeleridir (de ROBERTIS ve de ROBERTIS Jr., 1987).

Sadece boyanan salgı materyali miktarı gözönüne alınarak, nörosekresyon hücrelerinin sentez aktivitelerinin belirlenmesi yeterli değildir (RAPOLA ve ark., 1965). Bu nedenle, kontrol ve deney bireylerinin nörosekresyon hücrelerinde nukleus ölçümleri de yapılmış, hem tek ve hem de 7 doz tiroksin uygulanan bireylerin, ancak özellikle, ikinci grubunkilerde daha fazla olmak üzere (hem bnh'lerinde hem de daha az olmak üzere knh'lerinde), PON hücrelerinin nukleuslarında kontrol bireylere kıyasla, anlamlı olarak yorumlanan nukleus büyümesinin meydana geldiği saptanmıştır (bnh için;  $P < 0.05$ , knh için;  $P < 0.05$ ). Çeşitli omurgalı örneklerinde çeşitli uyarılarla aktif hale dönüşen nörosekresyon hücrelerinin nukleusları büyüüp irileşirler. Örneğin, TALANTÍ ve ark. (1963), TALANTÍ (1965, 1967), yaptıkları bir seri araştırmada, tiroksinin sıçanda, SON, PVN ve hipotalamik nöronlarda aktivasyona neden olduğunu ve aktif hale dönüşen bu nöronların nukleuslarının, irileştiğini belirtirler. Belli bir süre tiyoura uygulanan *Xenopus laevis* larvalarında, uygulamanın kesilmesinden sonra PON nörosekresyon hücrelerinin sayılarında ve nukleus hacimlerinde artış meydana gelir (RAPOLA ve ark., 1965). Yine bu tarz çalışmalardan bir diğeri DIXIT (1976) yapmıştır. *Clarias batrachus* ve *Bufo andersonii* 'de östrojen ve testosteron propionat uygulanmasıyla, PON hücreleri aktivite kazanır ve nukleusları irileşir. Pekin ördeklerinde üreme veya tüy değiştirme periyodundan hemen önce, kışın SON hücrelerinin nukleus çapları artar (MOSHKOV ve FELIX, 1964). Tiroid ektomize edilen kurbağalarda, tiroksin enjekte edilmesi sonucu, yine PON hücrelerinin nukleusları büyür (DIXIT, 1976). O halde, bizim çalışmamızda da tiroksin, uyarıcı etkisiyle bu hücreleri aktif hale dönüştürmüştür diyebiliriz.

İkinci grup deney bireylerinde PON' taki bnh'lerinin bazılarında, piknotik nukleusların varlığı gözlenir. Bu görünüşteki nukleuslar, hücrelerin aşırı sentezleme yapmaları sonucu ortaya çıkmış olabilirler. Bir balık türü *Esomus danrica* 'da, radyoaktif ışınlama PON hücrelerinde bozulmaya neden olur ve bozulmaya giden hücrelerin nukleuslarının bir kısmı piknotik hale dönüşür (HAIDER ve SATHYANESAN, 1973). Tiroid

hormonları ve bazı beyin nöronlarının fonksiyonları arasında yakın bir ilişki vardır. Örneğin, MOISEEV ve ark. (1963), tavşanlarda, tiroid bezinin çıkartılmasını takiben Purkinje hücrelerinin fonksiyonlarının artmasıyla, piknotik nukleusların varlığını tanımlar. İhtimal *Triturus* 'larda da tiroksinin uyarısıyla, bilinen negatif feedback yolundaki durdurucu etki ortadan kalkmıştır ve bunun yerine hormon, uyarıcı bir etki meydana getirmiştir. Bu uyarıcı etki nedeniyle PON hücreleri aşırı çalışıp, nukleusları da piknotik hale dönüşmüş olabilir.

Nukleuslarda gözlediğimiz diğer bir yapısal görüntü de vakuoller oluşarak tamamen bozulmuş olanlardır. Bunların, artan fonksiyonları nedeniyle, büyüyen nukleusların daha ileri bir evresini temsil ettikleri söylenebilir. HAIDER ve SATHYANESAN' (1973) a göre de, nukleus bozulması ait olduğu hücrenin aşırı fonksiyonunun bir ifadesidir.

Nukleus büyümesi yanısıra, hücre aktivitesinin diğer bir belirtisi nukleolusun büyümesidir (DIERICKX ve van MEIRVENNE, 1961; STÖCKER, 1962; de ROBERTIS ve de ROBERTIS Jr., 1987). Genel olarak deneyli grubun bireylerinde ve özellikle 7 doz tiroksin alan gruba dahil olanlarda, PON'ta daha çok dorsaldaki bnh'lerin nukleuslarının irileşmesi yanısıra, nukleoluslarının büyümesi de yine tiroksinin uyarıcı etkisiyle, bu hücrelerin, sentezleme bakımından aktif hale geldiklerini işaret eder.

Kontrol grubun bireylerindeki dorsal PON hücrelerinin, küçük ve az sayıdaki sitoplazmik vakuolleri, deney gruplarının bireylerinde fazlalaşmışlardır ve özellikle ikinci grup bireylerin, bnh'lerinin çok büyüyen ve sayıları artan vakuolleri, bazı hücrelerde bir sabun köpüğü görünümü vermektedirler. Mademki, hücrelerde sitoplazmik vakuollerin bulunması aktivasyonun bir kriteridir (DIXIT, 1970; HAIDER ve SATHYANESAN, 1973; BORG ve ark., 1989), o halde, çok sayıdaki vakuollerin varlığını saptadığımız bnh'lerinin salgılama bakımından aktif hale dönüştükleri, söylenebilir.

Deney gruplarının bireylerinde PON'un özellikle bnh'lerinin nukleuslarının anlamlı olarak büyümesi, nukleolusların irileşmesi ve

sitoplazmik vakuollerin oluşması gibi gözlemler, aktivasyon kriteri olarak alınıp, bu kriterler bir araya toplandıklarında, nörosekresyon hücreleri aktif hale dönüşmüşlerdir denir. Hatta aktivitelerini devam ettiren nörosekresyon hücreleri, aldıkları uyarının sürmesiyle de bozulma yönüne giderler ki, bu da nukleuslardaki bozulma ve hücre bozulması gözlemleriyle ifade edilir.

Tiroid hormonlarının olmayışı, beyinde, çeşitli nöronlarda, RNA ve protein sentezlerinin durmasına neden olur (HOLT ve ark., 1973). Bu ilişki, tiroksin uyarısı sonucu, nörosekresyon hücrelerinin sentez hızının artışıını açıklayan diğer bir veridir.

Tiroksinin nörosekresyon hücreleri üzerinde meydana getirdiği uyarıcı etki, diğer somatik hücrelerde de görülür. BÖHME ve ark. (1992) çalışmalarında, tiroksinin gelişmekte olan piliç kondrositlerini fonksiyonel açıdan aktif hale dönüştürdüklerini bildirirler. GRESİK ve ark. (1981) da, tiroksinin sıçan submandibular tükürük bezi hücrelerindeki çeşitli polipeptidlerin üretimlerinde uyarıcı bir etkisi olduğunu ve bu hücrelerde, DNA sentezini de hızlandırdığını göstermişlerdir.

Tiroksinin verilmesiyle PON'un ventral hücrelerinin nukleus büyüklüğünde az fakat anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu sonuç nörosekresyon hücrelerinin tümünün ve hatta somatik hücrelerin bile tiroksine duyarlı olmalarından kaynaklanır.

Şu halde deneylerimizdeki, tiroksinin etkisiyle, salgı üretimi bakımından aktif hale dönüşen nörosekresyon hücrelerinde, aksonlarla taşınan nörosekresyon materyali miktarında kontrol bireylere kıyasla artış görülmesi, üretilen materyalin hücrelerde depolanmayıp, aksonlara geçtiğini işaret eder. Oysa nörohemal organlar olarak bilinen pars nervosa ve özellikle median eminente, kontrol bireylerinkine kıyasla materyal artışının olduğu gözlemlenmiştir. O halde, nörosekresyon materyalinin dolaşıma geçtiği yapılar olarak bilinen bu bölgelerdeki artış, materyalin depolandığının bir işaretidir. Nörosekresyon hücrelerinin uyarılmasına neden olan



çeşitli etkenlerin, bu hücrelerin aksonlarda taşınan materyal artışına neden olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Örneğin, sıcaklık etkisiyle nörosekresyon hücreleri aktif hale dönüşürler ve bunların aksonlarında, normalden daha fazla miktarda materyalin varlığı gözlenir (UEMURA ve KOBAYASHI, 1962; VOITKEVICH, 1962). ITURRIZA (1971) da triiodotironinin, semenderlerde, median eminesteki AF+ nörosekresyon materyalinin artışına neden olduğunu göstermiştir.

Histolojik bulgularımıza göre; genelde bütün PON hücreleri, tiroksinden etkilenmiş gibi görünüyor iseler de, bu durum bütün hücrelerin tiroksine olan aşırı duyarlılığından kaynaklanabilir. Kedide, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün bazı beyin ve omurilik nöronlarının duyarlılıklarını arttırdığı DAVIDOFF ve ark. (1972) tarafından gösterilmiştir. Ancak, tiroksinin PON'taki bnh'lerini daha fazla etkilemiş olmaları bunların TRH üretiminde fonksiyonel olduklarının bir işaretidir. Tek doz tiroksin alan bireylerde daha az, 7 doz alanlarda ise daha fazla değişikliğin gözlenmesi, T<sub>4</sub> miktarının artmasıyla, nörosekresyon hücrelerinin çok daha duyarlı hale dönüşmesi ve buna bağlı olarak da tiroksinden daha fazla etkilendikleri şeklinde yorumlanabilir.

Bir hedef endokrin bezin hormonu genelde, ilgili olduğu releasing hormonu üreten hipotalamik nöronlar üzerinde durdurucu etkiye sahiptir (MAIROVA, 1964; CHAMBERS ve SOBEL, 1971; CLATTENBURG ve ark., 1975). Bu kavram gözönüne alındığında, hariçten verilen tiroksinin de nörosekresyon hücreleri üzerinde aynı etkiyi meydana getirmesi beklenirdi ve bunun sonucu olarak da bu hücrelerin, inaktif hücre görüntülerini vermesi umulurdu. Ancak, biz bu umulandan tamamen farklı bir sonuç elde ettik ve tiroksinin nörosekresyon hücrelerini aktif hale getirdiğini saptadık. Bu sonuç, ihtimal ergin evrede, negatif feedback mekanizmasıyla çalışan üçlü sistemin (hipotalamus - TSH hücreleri - tiroid bezi) (SAVINO ve TRAUM, 1956; MAIROVA, 1964; HANAOKA, 1967; CHAMBERS ve SOBEL, 1971), larval evrede olduğu gibi (ETKIN, 1963; GOOS, 1978) aşırı tiroksinin bulunduğu hallerde pozitif feedback yoluyla çalışmasından sonuçlanmış

olabilir. Daha önce de değinildiği gibi, hariçten uygulanan tiroksin, negatif feedback yolunu bozmuştur ve PON hücrelerindeki normal durdurucu yolu değiştirerek, uyarıcı etki meydana getirmiştir.

Çeşitli omurgalı örneklerinde yapılan fizyolojik deneyler sonucunda, PON, SON ve PVN'un farklı bölgelerindeki ve hipotalamusun çeşitli kısımlarındaki hücrelerin farklı hormonları ürettikleri de görülmüştür (VOITKEVICH, 1963; DIERICKX, 1965, 1966, 1967; GOOS ve ark., 1968, 1969; GOOS, 1969; ROSENKILDE, 1969; KONSTANTINOVA ve TIBOLDI, 1970; MESS, 1970; RODRIGUEZ ve ark., 1970; FLAMENT - DURAND, 1971; NOTENBOOM, 1972; van OORDT ve ark., 1972; PEUTE ve van OORDT, 1972; MOGUILVSKY ve ark., 1973; NOTENBOOM, 1974; EGGE ve ark., 1975; NOTENBOOM ve ark., 1976; GOOS ve ark., 1976; GOOS, 1978; WHEELER ve CREWS, 1978; MORGANTALER ve CREWS, 1978; SEKI ve ark., 1983; FASOLO ve ark., 1984). Hariçten uygulanan tiroksin uyarısına daha fazla reaksiyon gösteren PON'un bnh'leri, hipotalamus - hipofiz bezi TSH hücreleri - tiroid bezi üçlü zincirinin çalışmasında, birinci halkayı oluşturan merkezi temsil ederler ve TRH üretiminden sorumludurlar diyebiliriz. Buna göre, bu nöronlar ya çift fonksiyon yapabilen nöronlardır yani hem TRH ve hem de nörohipofiziyal peptidleri üretirler ya da PON hücreleri ürünün fonksiyonu çok yönlüdür. Birinci varsayımımıza göre, aynı nöronun farklı peptidleri üretebildiği ve farklı peptidlerin aynı nöronlarda bulunabildiği, çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Örneğin, sıçan beyinde dinorfin ve vasopressin aynı magnosellüler nöronlarda bulunurlar (WATSON ve ark., 1982). Yılan balığında, preoptik nukleustaki perikaryonlar, diğer bir releasing faktör olan, kortikotropin releasing faktör' (CRF) ü ve vasotosini birlikte içerirler (OLIVEREAU ve ark., 1988). FASOLO ve ark. (1984), *Triturus cristatus*'ta, dorsal preoptik nukleus nöronlarının CRF ve oksitosin içerdiklerini immunohistokimyasal yollarla göstermişlerdir. *Rana catesbeiana* preoptik nukleusunda nöronların bazıları, CRF ile sovajin adlı peptidi birlikte içermektedirler (GONZALES ve LEDERIS, 1988). Memelilerden, sıçan ve kobayda, CRF ile nörofizinlerin aynı aksonda (TRAMU ve PILLEZ, 1982), sıçanda CRF ile oksitosin ve nörofizin l'in

aynı perikaryonda bulunduğu da (BURLET ve ark., 1983) yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. İkinci varsayımımıza göre de genelde osmoregûlasyonda rol oynadığı bilinen nörosekresyon materyali (GORBMAN ve ark., 1983), *Triturus* 'da hem antidiüretik faktör ve hem de TRH olarak iş görmektedir denilebilir. Ancak, özellikle PON'un dorsal konumlu bnh'lerinin uygulanan fizyolojik su ve tiroksine daha duyarlı oluşları, bu grup nörosekresyon hücrelerinin ürettiği maddenin, çift fonksiyonlu olduğunu düşündürür. Bu ikinci görüş GRIMM - JORGENSEN ve VOUTE' (1979) nin bulgularını destekler niteliktedir. Araştırmacılar, *Rana pipiens*'te, TRH'un su alınmasını düzenleyici bir fonksiyonu olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, amfibilerde su alınmasının ayarlanmasında görevi olduğu bilinen deride de TRH'un varlığı JACKSON ve REICHLIN (1977) tarafından gösterilmiştir.

Bu iki görüşü de ayrı ayrı destekler nitelikte çalışmalar olmasına rağmen, kesin sonuca varılması immunofloresan yöntemlerinin uygulanmasıyla sağlanacaktır.

## V- ÖZET

Bu çalışmada, hipotalamus nöronları - hipofiz bezi tirotrop hücreleri - tiroid bezi üçlüsünün, negatif feedback yolu ile çalışmalarında, tiroid bezi hormonunun hipotalamus nöronlarının fonksiyonları üzerindeki durdurucu etkisi gözönüne alınarak, *Triturus cristatus* ' (Urodela-Amphibia) lara, tiroksin uygulanmış ve hipotalamus-nöral sistemin gösterdiği yapısal değişiklikler, ışık mikroskobu düzeyinde incelenmiştir.

Genelde preoptik nukleusun hücreleri, büyüklükleri bir kriter olarak alındığında, küçük ve büyük nörosekresyon hücreleri diye gruplandırılırlar. Tek doz tiroksin büyük boylarda daha belirgin olmak üzere, bütün preoptik nukleus hücrelerinde fonksiyon artışına neden olmuştur ve bu bireylerde, aksonlarla taşınan nörosekresyon materyali kısmen fazlalaşmıştır. 7 doz tiroksin alan bireylerde ise, preoptik nukleus hücreleri yine özellikle büyükleri olmak üzere, bir önceki gruptakilerden çok daha aktif hale dönüşmüşlerdir ve aksonlarla taşınan materyal daha da fazlalaşmıştır. Birinci grup deney bireylerinde bozulan nörosekresyon hücreleri olmakla beraber, bu grubun bireylerinde bozulan nörosekresyon hücrelerinin sayıları daha da fazlalaşmıştır.

Hipotalamus - nöral sistemde görülen fonksiyon artışı, tiroksinin vücutta normal düzeyinin üstünde bulunduğu hallerde, hipotalamus - hipofiz bezi tirotrop hücreleri - tiroid bezi üçlüsünün negatif feedback yolunda, bir sapmaya neden olduğu ve tiroksin alan bireylerde yolun, larval amfibilerde olduğu gibi, pozitif feedback mekanizması ile işlediğini düşündürür. Veriler ve literatür bilgilerine dayanarak, sonuçta da preoptik nukleus hücrelerinin tirotropin releasing hormonu üretebileceği görüşüne varılmıştır.

## VI- SUMMARY

In this study, the inhibiting effect of the hormones of the thyroid gland on hypothalamic neurons has been considered in relation to the functionings through the negative feedback course of the trio - hypothalamic neurons, thyrotrophic cells of the pituitary gland, the thyroid gland -, and thyroxine was administered to *Triturus cristatus* (Urodela-Amphibia) and the structural changes occurring in the hypothalamus - neural system were examined in the light microscopical level.

Cells of the preoptic nucleus are generally grouped as small and large neurosecretory cells when their size is taken as a criterium. A single dose of thyroxine has caused a functional increase in all preoptic nucleus cells, the increase being more distinct in the case of larger cells; moreover, in the same individuals neurosecretory material carried by the axons has partly increased.

In the individuals administered 7 doses of thyroxine, preoptic nucleus cells have been transformed to become much more active when compared with the previous group, again the change being more apparent in the larger cells, and the material transferred by the axons has notably increased. Although there has been a damage to the neurosecretory cells in the first group, the number of cells damaged in the latter group has notably exceeded the ones in the former group.

When thyroxine is present in the body above the normal level, the functional increase observed in the hypothalamus - neural system causes a deviation in the negative feedback course of the trio - hypothalamus, thyrotrophic cells of the pituitary gland, the thyroid gland -. The case of

individuals receiving thyroxine, as in the case of the larval amphibians, suggests that the course functions through positive feedback mechanism. In the light of the data and literature on this subject, it has been concluded that the preoptic nucleus cells may produce thyrotrophine releasing hormone.



## VII- KAYNAKLAR

**BACH, J.H. und HENNES, K.H. (1972):** Einfluss von hydrocortison auf die menge "Gomori-Positiver" substanzen in der zona externa infundibuli bilateral adrenal ektomierter, Ratten. *J. Neural Transmission*, 33 (1), 11-12.

**BARKER-JORGENSEN, C. (1965):** Brain - pituitary relationships in amphibians, birds and mammals: On the origin and nature of the neurons by which hypothalamic control of pars distalis functions are mediated. *D'anat. Micros. et de Morph. Expér.*, 54 (1), 261-276.

**BARRINGTON, E.J.W. (1975):** An Introduction to General and Comparative Endocrinology. Clarendon Press. Oxford.

**BOCK, R. and OCKENFELS, H. (1970):** Fluoreszenzmikroskopische darstellung aldehydfuchsin - positiver substanzen mit crotonaldehyd - diaminobenzophenon. *Histochemie*, 21, 181 - 188.

**BORG, B., ANDERSSON, E., MAYER, I., ZANDBERGEN, M.A. and PEUTE, J. (1989):** Effects of castration on pituitary gonadotropic cells of the male three - spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus* L., under long photoperiod in winter: Indications for a positive feedback. *Gen. Comp. Endocri.*, 76, 12-18.

**BÖHME, K., CONSCIENCE - EGLI, M., TSCHAN, T., WINTERHALTER, K.H. and BRUCKNER, P. (1992):** Induction of proliferation or hypertrophy of chondrocytes in serum-free culture: The role of insulin - like growth factor - I, Insulin, or thyroxine. *Cell Biology*, 116 (4), 1035 - 1042.

- BUDTZ, P.E. (1970):** Studies on the hypothalamic control of the pituitary gland of the toad, *Bufo bufo*. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 107, 210 - 233.
- BURLET, A., TONON, M.C., TANKOSIC, P., COY, D. and VAUDRY, H. (1983):** Comparative immunocytochemical localization of corticotropin releasing factor (CRF-41) and neurohypophyseal peptides in the brain of Brattleboro and Long-Evans rats. Neuroendocrinology, 37, 64-72.
- CHAMBERS, W.F. and SOBEL, R.J. (1971):** Effect of thyroxineagar tube application to the rat hypothalamus. Neuroendocrinology, 7 (1), 37 - 45.
- CLATTENBURG, R.E., MONTEMURRO, D.G. and BRUNI, J.E. (1975):** Neurosecretory activity within suprachiasmatic neurons of the female rabbit following castration. Neuroendocrinology, 17 (3), 211 - 224.
- DAVIDOFF, R.A. and RUSKIN, H.M. (1972):** The effects of microelectrophoretically applied thyroid hormone on single cat central nervous system neurons. Neurology, 22 (3), 467 -472.
- DAWSON, A.B. (1957):** Morphological evidence of a possible functional interrelationship between the median eminence and the pars distalis of the anuran hypophysis. Anat. Rec., 128, 77-89.
- DIERICKX, K. (1965):** The origin of the aldehyde - fuchsin - negative nerve fibres of the median eminence of the hypophysis: A gonadotropic centre. Z.Zellforsch. Mikrosk. Anat., 66, 504 - 518.
- DIERICKX, K. (1966):** Experimental identification of a hypothalamic gonadotropic centre. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 74, 53-79.
- DIERICKX, K. (1967):** The function of the hypophysis without preoptic neurosecretory control. Z.Zellforsch. Mikrosk. Anat., 78, 114 - 130.
- DIERICKX, K. and van den ABEELE, A. (1959):** On the relations between the hypothalamus and the anterior pituitary in *Rana temporaria*. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 51, 78 - 87.



**DIERICKX, K and van MEIRVENNE, N. (1961):** Karyometric studies of the preoptic nucleus of *Rana temporaria*. Gen. Comp. Endocri., 1, 51 - 58.

**DIXIT, V.P. (1970):** The effects of metopiron on the hypothalamohypophyseal neurosecretory system of *Clarias batrachus* Linn. Acta Anat., 76, 136 - 143.

**DIXIT, V.P. (1976):** Karyometric studies of the nucleus preopticus in fish (*Clarias batrachus*) and toad (*Bufo andersonii*). Acta anat., 95, 182 - 189.

**DUPONT, A., LABRIE, F., LEVASSEUR, L., DUSSAULT, J.-H. and SCHALLY, A.V. (1976):** Effect of thyroxine on the inactivation of thyrotrophin-releasing hormone by rat and human plasma. Clin. Endocr., 5 (4), 323 - 330.

**EGGE, A.S., RADKE, W.J. and CHIASSON, R.B. (1975):** The effect of hypothalamic lesions on thyroid-stimulating hormone concentration in the chicken pituitary. Poultry Science, 54, 1628 - 1630.

**ERGEZEN, S. and GORBMAN, A. (1979):** Relation of thyroid state to regional transcriptional activity in the brains of developing and adult frogs. In: Hormones and Development. Eds: L. Macho and V. Štrbák. VEDA, Publishing House of the Slovak Academy of Sciences Bratislava.

**ETKIN, W. (1963):** Metamorphosis - activating system of the frog. Science, 139, 810 - 814.

**FASOLO, A., ANDREONE, C. and VANDESANDE, F. (1984):** Immunohistochemical localization of corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the hypothalamus of the newt, *Triturus cristatus*. Neuroscience Letters, 49, 135 - 142.

**FLAMENT - DURAND, J. (1971):** Ultrastructural aspects of the paraventricular nuclei in the rat. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 116, 61 - 70.

- GONZALES, G.C. and LEDERIS, K. (1988):** Sauvagine - like and corticotropin - releasing factor - like immunoreactivity in the brain of the bullfrog (*Rana catesbeiana*). *Cell Tiss. Res.*, 253, 29 -37.
- GOOS, H.J.TH. (1969):** Hypothalamic neurosecretion and metamorphosis in *Xenopus laevis*. IV. The effect of extirpation of the presumed TRF cells and of a subsequent PTU treatment. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 97, 449 - 458.
- GOOS, H.J.TH. (1978):** Hypophysiotropic centers in the brain of amphibians and fish. *Amer. Zool.*, 18, 401 -410.
- GOOS, H.J. TH., de KNECHT, A.M. and de VRIES, J. (1968):** Hypothalamic neurosecretion and metamorphosis in *Xenopus laevis* I. The effect of propylthiouracil. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 86, 384 - 392.
- GOOS, H.J.TH., LIGTENBERG, P.J.M. and van OORDT, P.G.W.J. (1976):** Immunofluorescence studies on gonadotropin releasing hormone (GRH) in the fore - brain and the neurohypophysis of the green frog, *Rana esculenta* L. *Cell Tiss. Res.*, 168, 325 - 333.
- GOOS, H.J.TH., ZWANENBEEK, H.C.M. and van OORDT, P.G.W.J. (1969):** Hypothalamic neurosecretion and metamorphosis in *Xenopus laevis*. II. The effect of thyroxine following treatment with propylthiouracil. *Arch. Anat.*, 51, 268 - 274.
- GORBMAN, A., DICKHOFF, W.W., VIGNA, S.R., CLARK, N.B. and RALPH, C.L. (1983):** *Comparative Endocrinology*. John Wiley and Sons. New York.
- GRESIK, E.W., van der NOEN, H. and BARKA, T. (1981):** Hypertrophic and hyperplastic effects of thyroxine on the submandibular gland of the mouse. *Anat. Rec.*, 200, 443 - 446.
- GRIMM - JORGENSEN, Y. and VOUTE, C.L. (1979):** A possible role of thyrotropin - releasing hormone in the seasonal adaptation of salt transport in the frog. *Gen. Comp. Endocri.*, 37, 482 - 486.

- GUNSBURG, N. et van den BOSCH de AGUILAR, P. (1970):** Contributions à la morphologie du système neurosécréteur chez *Ambystoma mexicanum* et chez sa larve. *Annls. Endocr.*, 31 (6), 1199 - 1202.
- HAIDER, S. and SATHYANESAN, A.G. (1973):** Changes in the neurosecretory system of the freshwater teleost *Esomus danrica* (Ham.) in response to irradiation and thiourea treatment. *Strahlentherapie*, 145 (4), 436 - 442.
- HANAOKA, Y. (1967):** Effect of phenylthiourea upon posterior hypothalamicotomized tadpoles of *Rana pipiens*. *Gen. Comp. Endocri.*, 9 (1), 24 - 30.
- HOLT, A.B., CHEEK, D.B. and KERR, G.R. (1973):** Prenatal hypothyroidism and brain composition in a primate. *Nature*, 243 (5407), 413 - 415.
- HUMANSON, G.L. (1972):** *Animal Tissue Techniques*. H.W. Freeman and Company. San Francisco.
- IMAI, K. (1955):** Studies in neurosecretion IV. Occurrence of two kinds of neurosecretory material in the cells of the preoptic nucleus in the toad (*Bufo vulgaris formosus*). *Endocrinologia Japonica*, vol. II, No.1, 41 - 46.
- ITO, T. und OISHI, K. (1950):** Cytologische untersuchung der zwischenhirndrüse von *Bufo vulgaris japonicus*. *Okajimas Folia Anat. Japon.*, 23, 35 - 50.
- ITURRIZA, F.C. (1971):** Neurosecretion in the median eminence of the axolotl after induction of metamorphosis. *Neuroendocrinology*, 7 (3), 156 - 163.
- JACKSON, I.M.D. and REICHLIN, S. (1977):** Thyrotropin - releasing hormone: Abundance in the skin of the frog, *Rana pipiens*. *Science*, 198, 414.
- JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. and CONTOPOULOS, A.N. (1977):** *Basic histology*. 2 nd Edition. Lange Medical Publications.

- KONSTANTINOVA, M. and TIBOLDI, T. (1970):** Effect of thyroidectomy and chronic methylthiouracil treatment on hypothalamic neurosecretion in the rat. *Acta. Morph. Acad. Sci. Hung.*, 18, 203 - 212.
- von LAWZEWITSCH, I. und SARRAT, R. (1970):** Das neurosekretorische Zwischenhirn - Hypophysensystem, von Vögeln nach langer osmotischer Belastung. *Acta Anat.*, 77 (4), 521 - 539.
- MAIOROVA, V.F. (1964):** The neurosecretion of the hypothalamo-hypophysial system after bilateral adrenalectomy. *Dokl. (Proc) Acad. Sci. USSR*, 152 (1-6), 1247 - 1249.
- MELANDER, A., NILSSON, E. and SUNDLER, F. (1972):** Sympathetic activation of thyroid hormone secretion in mice. *Endocrinology*, 90, 194-199.
- MESS, B. (1970):** Intrahypothalamic localization and onset of production of thyrotrophin releasing factor (TRF) in the albino rat. *Hormones*, 1, 332-341.
- MITSKEVICH, M.S. and RUMYANTSEVA, O.N. (1973):** Possible role of the hypothalamus in regulation of the adrenocortical and thyroid functions during embryonic development. *Soviet. J. Devel. Biol.*, 3 (4), 305 - 312.
- MOGUILEVSKY, J.A., CUERDO - ROCHA, S., CHRISTOT, J. and ZAMBARANO, D. (1973):** The effect of thyrotrophic releasing factor on different hypothalamic areas and the anterior pituitary gland: A biochemical and ultrastructural study. *J. Endocr.*, 56 (1), 99 - 109.
- MOISEEV, E.A., PROSHINA, R.A. and REIDLER, M.M. (1963):** The problem of the interaction of the cerebellum and thyroid gland. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 56 (11), 1203 - 1205.
- MORGANTALER, A. and CREWS, D. (1978):** Role of the anterior hypothalamus - preoptic area in the regulation of reproductive behavior in the lizard, *Anolis carolinensis*: Implantation studies. *Hormones and Behavior*, 11, 61-73.

- MORRIS, J.F. and DYNBALL, R.E.J. (1974):** A quantitative study of the ultrastructural changes in the hypothalamo - neurohypophyseal system during and after experimentally induced hypersecretion. *Cell Tiss. Res.*, 149, 525 - 535.
- MOSHKOV, E.A. and FELIX, L.S. (1964):** Seasonal changes in the neurosecretion of the hypothalamus and the activity of the hypophysis in Pekin ducks. *Dopovidi Akad. Nauk. Ukrainsikoi RSR*, 5, 674 - 677.
- MURATHANOĞLU, O. (1980):** *Triturus cristatus*'da preoptik nukleus, hipofiz tirotrop hücreleri ve tiroid bezi arasındaki ilişkiler. Doçentlik tezi.
- NOTENBOOM, C.D. (1972):** The reaction of the preoptic nucleus of *Xenopus laevis* tadpoles to osmotic stimulation *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 134 (3), 383 - 402.
- NOTENBOOM, C.D. (1974):** The relation between the caudo - dorsal region of the preoptic nucleus and the pars nervosa of the pituitary gland in *Xenopus laevis* tadpoles. *Cell Tiss. Res.*, 149, 457 - 471.
- NOTENBOOM, C.D., TERLOU, M. and MATEN, M.L. (1976):** Evidence for corticotropin releasing factor (CRF) synthesis in the preoptic nucleus of *Xenopus laevis* tadpoles. *Cell Tiss. Res.*, 169, 23 - 31.
- OLIVEREAU, M., MOONS, L., OLIVEREAU, J. and VANDESANDE, F. (1988):** Coexistence of corticotropin - releasing factor - like immunoreactivity and vasotocin in perikarya of the preoptic nucleus in the eel. *Gen. Comp. Endocri.*, 70, 41 - 48.
- van OORDT, P.G.W.J., GOOS, H.J.Th., PEUTE, J. and TERLOU, M. (1972):** Hypothalamo - hypophysial relations in amphibian larvae. *Gen. Comp. Endocri.*, suppl. 3, 41 - 50.

- PETER, R.E. (1986):** Vertebrate neurohormonal systems. In: Vertebrate Endocrinology Fundamentals and Biomedical Implications. Vol:1. Morphological Considerations. Eds: P.K.T. Pang and M.P. Schrelbman. Academic Press.
- PEUTE, J. and van de KAMER, J.C. (1967):** On the histochemical differences of aldehyd - fuchsin positive material in the fibres of the hypothalamo - hypophyseal tract of *Rana temporaria*. Z.Zellforsch. Mikrosk. Anat., 83, 441 - 448.
- PEUTE, J. and van OORDT, P.G.W.J. (1972):** Localization and ultrastructure of the presumed centre of production of gonadotrophin releasing factor in the caudal hypothalamus of amphibia. Journal of Endocrinology, 57, XXXV.
- RAPOLA, J., HEINONEN, E. - L., HELPINEN, A. and HENRIQUES, U. (1965):** Metamorphosis and neurosecretion of *Xenopus laevis*. Neurosecretory activity of praeoptic nuclei during and after prolonged thiourea treatment. Acta Endocrinologica, 49 (2), 305 - 311.
- de ROBERTIS, E.D.P. and de ROBERTIS Jr., E.M.F. (1987):** Cell and Molecular Biology. Lea and Febiger.
- RODRÍGUEZ, E.M., VEGA, J.A. and La MALFA, J.A. (1970):** The different origins of the neurosecretory hypothalamo - hypophysial tracts of the toad *Bufo arenarum* Hensel. Gen. Comp. Endocri. 14, 248 - 255.
- ROSENKILDE, P. (1969):** Effect of hypothalamic transections on thyrotropic activity in *Bufo bufo*. Gen. Comp. Endocri., 13 (3), Abst. No: 125.
- ROSENKILDE, P. (1985):** Control of amphibian development. In: Current Trends in Comparative Endocrinology. Eds: B.Lofts and W.N. Holmes. Hong Kong University Press.
- SAVINO, A.A. and TRAUM, R.E. (1956):** Pituitary - thyroid function in rats with hypothalamic lesions. Endocrinology, 59 (5), 593 - 596.

- SEKI, T., NAKAI, Y., SHIODA, S., MITSUMA, T. and KIKUYAMA, S. (1983):** Distribution of immunoreactive thyrotrophin - releasing hormone in the forebrain and hypophysis of the bullfrog, *Rana catesbeiana*. *Cell Tiss. Res.*, 233, 507 - 516.
- SMITH, U. (1970):** The origin of small vesicles in neurosecretory axons. *Tissue and Cell*, 2 (3), 427 - 433.
- SREBRO, Z. (1971):** Neurosecretion in thyroidless *Xenopus laevis* larvae. *Experientia*, 27 (7), 849 - 850.
- STÖCKER, E. (1962):** Autoradiographische untersuchungen zur deutung der funktionellen kernschwellung am exokrinen pankreas. *Z.Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 57, 47 - 62.
- TALANTI, S. (1965):** Effect of thyroxine, thiouracil and thyroidectomy on the neurosecretory ganglion cells of the rat. *Life Sciences*, 4, 2151 - 2156.
- TALANTI, S. (1967):** The effect of thiouracil and excess thyroxine on the hypothalamus of the rat with special reference to neurosecretory phenomena. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 79, 92 - 109.
- TALANTI, S., VIRANKO, M. and EISALO, A. (1963):** Effect of *l*- and *d*-thyroxine on the supraoptic neurosecretory ganglion cells of the rat. *Experientia*, 20, 94.
- TRAMU, G. et PILLEZ, A. (1982):** Localization immunocytochimique des terminaisons nerveuses à corticoliberine (CRF) dans l'èminence médiane du cobaye et du rat. *C.R. Acad. Sci.(Paris)*, 294, 107 - 114.
- TURNER, C.D. and BAGNARA, J.T. (1976):** *General Endocrinology*. W.B. Saunders Company.
- UEMURA, H. and KOBAYASHI, H. (1962):** The hypothalamo - hypophysial neurosecretory system of the neotenus salamander, *Necturus maculosus*. *Acta Anat. Nipponica*, 37 (3), 218 - 229.

**VOITKEVICH, A.A. (1962):** The effect of temperature on the function of the preoptic nuclei in the amphibian hypophysis. *Experimental Biology*, 53 (5), 599 - 602.

**VOITKEVICH, A.A. (1963):** Changes in the thyrotrophic properties of the amphibian hypophysis in ontogenesis and after extirpation of the preoptic region of the diencephalon. *Doklady Acad. Nauk. SSSR.*, 150 (1-6), 674 - 676.

**WATSON, S.J., AKIL, H., FISCHLI, W., GOLDSTEIN, A., ZIMMERMAN, E. NILAVER, G. and van WIMERSMA GREIDANUS, T.B. (1982):** Dynorphin and vasopressin common localization in magnocellular neurons. *Science*, 216, 85 - 87.

**WHEELER, J.M. AND CREWS, D. (1978):** The role of the anterior hypothalamus - preoptic area in the regulation of male reproductive behavior in the lizard, *Anolis carolinensis*: Lesion studies. *Hormones and Behavior*, 11, 42 - 60.

**ZUBKOVA - MIKHAILOVA, E.I. (1964):** Neurosecretion in the hypothalamic nuclei and the changes in the concentration of thyroid hormone. *Bull. Exp. Biol. Med. (USSR)*, 58 (7), 853 - 857.