

# TEMEL TIP BİLİMLERİ

## Fizyoloji

### Vazopressin Salgılanmasının Kontrolünde Etkili Mekanizmalar

Haluk KELEŞTİMUR\*

Vazopressin hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerindeki magnosellüler hücrelerde sentezlenir. Bu hücrelerin aksonları içinde arka hipofiz bezine gelir ve buradan dolaşıma serbest bırakılır. Böbrekler üzerindeki etkisi sebebiyle antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinmektedir. Vazopressinin dolaşıma serbest bırakılması, büyük ölçüde, kan volümü veya kan basıncı ile plazma ozmolalitesinde meydana gelen değişiklikler tarafından kontrol eddirir. Bu iki kontrol sistemi "volüm kontrol" ve "ozmotik kontrol" olarak bilinmektedir. Vazopressinin dolaşıma serbest bırakılması, büyük ölçüde, kan volümü veya kan basıncı ile plazma ozmolalitesinde meydana gelen değişiklikler tarafından kontrol edilir. Bu iki kontrol sistemi "volüm kontrol" ve "ozmotik kontrol" olarak bilinmektedir. Volüm kontrol kardiyovasküler sistemdeki periferik reseptörler tarafından düzenlenir ve bir nöroendokrin refleksi halinde meydana gelir. Osmotik kontrolde rol oynayan reseptörlerin buldukları yer ve karakterleri tartışma konusudur. Bir görüşe göre; vazopressin salgılayan paraventriküler ve supraoptik nöronlar aynı zamanda ekstrasellüler sıvının ozmolalitesini belirleyen ozmoreseptörler olarak vazife görmektedirler. İkinci görüşe göre ise; vazopressin salgılayan bu hücreler ozmoreseptör olarak fonksiyon yapmamakta fakat sirkumventriküler organlar ve muhtemelen de karaciğer ve bağırsaklardan afferent impulslar almaktadırlar. Böylece, esas itibariyle "ozmotik kontrol" de volüm kontrol gibi bir nöroendokrin refleksi şeklinde düzenlemektedir.

Bu derlemede vazopressinin volüm ve osmotik kontrolünden sorumlu reseptörler ve bu

reseptörlerden çıkarak supraoptik ve paraventriküler nöronlarda (SON ve PYN) sonlanan afferent yollar gözden geçirilecektir. Ayrıca, gerek bu afferent yollarda ve gerekse SON ve PYN da bulunan sinapslarda rol oynayan transmitterlerin etkisi ortaya konulmaya çalışılacaktır.

Vazopressin salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynayan ve esas itibariyle sinirsel olan volüm ve osmotik kontrol mekanizmalarının nisbeten iyi bilinmesine karşılık, bu hormonun salgılanması üzerinde etkili diğer faktörler henüz yeterince bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, vazopressin salgılanmasında bazı endokrin organlar ile nörohipofiz arasındaki doğrudan veya dolaylı ilişkinin de bir rolü olabileceğini ortaya koymuş bulunmaktadır. Böylece, vazopressin salgılanmasının volüm ve osmotik kontrolünün yanısıra hormonal yoldan kontrolünün de söz konusu olabileceği muhtemel görünmektedir. Bu derlemenin önemli ve başlıca amaçlarından biri de, ovarium steroidleri ve pineal bezin vazopressin salgılanması üzerindeki etkilerini araştıran çalışma sonuçlarının bir ölçüde ışık tutabilmektir. Öncelikle, nöroendokrin reflekslerin efferent unsurunu oluşturan hipotalamo-hipofizial sistemin temel özellikleri gözden geçirilecektir.

#### HİPOTALAMO-HİPOFİZIAL SİSTEM

PYN her biri farklı fonksiyonlara sahip olan iki kısımdan oluşmuştur. Bunlardan biri aksonları median eminensi, beyin sapı ve omuriliğe giden parvosellüler nöronları kapsar. Bu hücreler ön hipofiz ve otonom sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Diğer kısmı ise aksonları

\* Fırat Univ. Tıp. Fak. Fizyoloji Ana Bilim Dalı

nörohipofize giden magnosellüler nöronları kapsar. Bu kısım; anterior, medial ve posterior olmak üzere üç ayrı çekirdek grubu halindedir(74). SON ise sadece magnosellüler nöronları kapsar ve iki kısma ayrılır. Bunlar; anterior ve tuberal çekirdeklerdir.

Vazopressin magnosellüler nöronlarda nörofizin II adı verilen taşıyıcı bir protein ile birlikte sentezlenir. Vazopressin prekürsörü, bir tripeptid (Gly-Lys-Arg); nörofizin K i l ve bir terminal glikoptidinden ibaret olup nörosekretorik granüller içinde nörohipofizdeki akson terminallerine taşınır. Nöronun uyarılması akson terminalinin depolarizasyonuna ve hormonun nörofizin ile birlikte eksositozis yoluyla salgılanmasına yol açar.

### **VAZOPRESSİN SALGILANMASININ DÜZENLENMESİNDE "VOLÜM KONTROL" MEKANİZMASI**

Kan volümünde azalma vazopressin salgılanmasını artırmaktadır. Arter basıncı veya plazma ozmolalitesinde önemli bir değişiklik olmaksızın ekstrasellüler sıvı (ECF) hacminde akut bir değişiklik vazopressin salgılanmasını artırmakta veya inhibe etmektedir (69). Köpekte ECF hacminde hipertonic bir solüsyonun periton içi kullanılması yoluyla oluşturulan %15 lik bir azalma plazma vazaopressin konsantrasyonunda önemli bir artışa yol açmıştır (70). Plazma vazopressin düzeyinde gözlenen bu artış izotonik dextramn i.v. enfüzyonu ile azaltılmıştır. Hemoraji sonucu total kan volümündeki bir azalma da hipotansiyon oluşmasına bağlı olmaksızın vazopressin salgılanması için önemli bir uyarıdır. Kan volümünde bir azalmanın meydana gelmesi sonucu vazopressin salgılanmasında artış gözlenmesine ilişkin olarak insanda (17,47,60), köpekte (50,67,77), sığanda (9,12,16,32), koyunda (40), tavşanda (62) ve kedide (15) çok sayıda çalışma mevcuttur. Hipotansiyon ve karotid kapanması da vazopressin salgılanması için etkili faktörlerdir (5). Vazodilatatör ilaçlar ile farmakolojik olarak arter basıncında oluşturulan izovolemik bir azalma da vazopressin salgılanmasını önemli derecede artırmaktadır (65).

İzotonik sıvı enfüzyonları ile kan volümünde artış oluşturulması vazopressin salgılanmasında azalmaya yol açmaktadır (56,68). Koyunlarda kan

volümünde %10 luk bir artış oluşturulması plazma vazopressin düzeyini azaltmıştır (40).

Hipovolemide vazopressin salgılanması için gerekli uyarım eşiği farklı hayvan türlerinde kan volümünde %10-20 azalma arasında bildirilmektedir. İnsanda diüretik furosemid ile kan volümünde oluşturulan %6 lık bir azalma plazma vazopressin düzeyinin artırılması için yeterli bulunmuştur.

### **A. Vazopressin Salgılanmasının Kan Volümü Ve Basıncı Tarafından Kontrolünü Düzenleyen Reseptörler**

Kan volümü ve arter basıncındaki değişikliklere cevap olarak vazopressin salgılanmasından sorumlu başlıca iki grup reseptör bulunmaktadır. Bunlar; kalbin striumlarında bulunan gerilme reseptörleri ve arterlerdeki baroreseptörlerdir. Bu reseptörler sırasıyla alçak ve yüksek basınç reseptörleri olarak da bilinmektedir (33). Atriumlardaki reseptörler kan volümünde meydana gelen değişikliklere paralel olarak atriumların hacminde oluşan değişikliklere cevap verirler. Arteriyel baroreseptörler ise kan volümündeki değişikliklerin arter basıncını etkileyebilecek bir düzeye çıkması halinde fonksiyon yapmaktadırlar.

#### **1. Atriyal Reseptörler**

İlk defa sol atriumda gerilme reseptörlerinin mevcut olduğu gözlenmiştir. Bu reseptörlerin uyarılması vazopressin salgılanmasını inhibe etmektedir. Reseptörlerden çıkan afferent sinir lifleri vagusun kesilmesi plazma vazopressin düzeyinde artışa yol açmaktadır (15,70). Sol atrium basıncı atriuma yerleştirilen bir bolonun şişirilmesiyle arttırıldığında sağ atrium basıncı ve sistemik kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaksızın diürezis meydana gelmekte ve plazma vazopressin düzeyi azalmaktadır (66). Sol atrium reseptörlerinin fizyolojik önemini ortaya koymak amacıyla kardiyak denervasyon uygulanan hayvanlarda diüretik etki ve vazopressin salgılanmasındaki değişiklikler araştırılmıştır. Bir gün süreyle su verilmeyen kardiyak denervasyonlu köpeklerde plazma vazopressin konsantrasyonu normal köpeklere göre daha düşük bulunmuş olup, ECF artışı sağlanması halinde önemli değişiklik meydana gelmediği gözlenmiştir (57). Kardiyak denervasyon atrium gerilmesine karşı

diüretik cevabın meydana gelmesini önlemekte ve buna plazma vazopressin düzeyindeki bir azalma eşlik etmektedir (24).

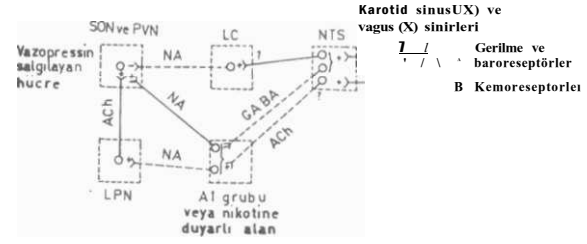
Gerilme reseptörlerinin sadece sol atriumlarda bulunduğu tartışma konusudur. Köpeklerde sağ atrium gerilmesine karşı diüretik bir etkinin olduğu rapor edilmesine karşın (46), bazı çalışmalarda sağ atrium gerilmesinin plazma vazopressin düzeyinde bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (7,66). Ayrıca, sol ventrikülde de reseptörlerin bulunması muhtemel görünmektedir. Köpekte sirkumfleks koroner artere veratrum alkaloidinin enjeksiyonu ile vazopressin salgılanmasında gözlenen inhibitör etki sol ventriküldeki reseptörlere atfedilmektedir (75).

## 2. Arteriyl Baroreseptörler

Vazopressin salgılanması sadece alçak basınç sistemindeki gerilme reseptörleri tarafından değil, fakat ayrıca yüksek basınç sistemindeki baroreseptörler tarafından da kontrol edilmektedir. Vagotomi yapılmış olan köpeklerde karotid arterlerinin kapatılmasının plazma vazopressin düzeyinde bir artışa yol açtığı gözlenmiştir (72). Vagotomi yalnız başına da vazopressin salgılanmasında artış için etkili bir uyarıdır. N.vagus ve sinus karotikum reseptörlerinin arter basıncının düzenlenmesinde rol oynayan baroreseptörlere benzer bir şekilde fonksiyon yaptıkları ve ADH salgılanması üzerinde tonik bir inhibisyona yol açtıkları kabul edilmektedir. Karotid arterlerinin deneysel olarak kapatılmasının vazopressin salgılanmasında artışa yol açtığı çok sayıda araştırmacı tarafından doğrulanmıştır (2,15,80). Vagus reseptörleri sol atrium reseptörlerini ve muhtemelen de arkus aorta reseptörlerini kapsamaktadır. Arkus şorta reseptörlerinin aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin vazopressin salgılanması üzerinde doğrudan etkilerini gösterecek çalışmalar bulunmamasına rağmen bunların vazopressin salgılanmasının kontrolünde sinus karotikum reseptörlerine benzer bir şekilde fonksiyon yapmaları muhtemel görünmektedir.

## 3. Diğer Reseptörler

Karotid sinus kemoreseptörlerinin uyarılması vazopressin salgılanmasını artırmaktadır (71). Bu refleksin şiddetli hemoraji ve karotid arterinin deneysel olarak kapatılması durumlarında



Şekil 1: Kan volümü ve kan başındaki değişikliklere karşı vazopressinin serbest bırakılmasını inhibe eden veya uyarıcı sinir yolları. SON: Supraoptik nükleus; PVN: Paraventricüler nükleus; ACh: Asetilkolin; LPN: Lateral preoptik nükleus; NA: Noradrenalin; LC: Locuscoeruleus; GABA: Gamma-aminobutirik asit; NTS: Tractus solitarius nükleusu.

meydana geldiği bildirilmektedir (49). Hemorajiye cevap olarak vazopressin salgılanmasında meydana gelen artışın tümüyle arteriyel baroreseptörler ve kalpteki reseptörler ile düzenlenmesi konusu henüz tam olarak bilinmemektedir. Kan volümünde %10-200 arasındaki bir azalma vagotomi uygulanmış olan karotid sinus denervasyonlu köpeklerde (13) ve tavşanlarda (62) vazopressin salgılanmasında bir artışa yol açmıştır. Böylece kalbin ve arkus aorta ile karotid sinuslar dışında yer alan reseptörlerin de vazopressin salgılanmasının kan volümü ve basıncı tarafından kontrolünde rol oynayabileceği özellikle kan volümünde aşırı azalmalar bulunduğu muhtemel görünmektedir. Larenks kömünikanslarındaki alçak basınç reseptörlerinin hemorajiye bağlı vazopressin artışında bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (11). Kan volümü azaldığında bu reseptörlerin aktivitesi artmakta ve vazopressin salgılanmasında bir artışa yol açmaktadır.

## 4. Perifer Reseptörlerden PVN ve SON a Gelen Afferent Yollar

Kan volümü ve kan başındaki değişikliklere cevap olarak vazopressin salgılanmasını inhibe eden veya uyarıcı sinir yolları Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Perifer reseptörlerden SON ve PVN a gelen afferent impulslar karotid sinus siniri ve vagus ile beyin sapına gelirler. Bu sinirlerin primer afferentleri tract, solitariusta sonlanırlar. Tract, solitariusun rostral kısmı sadece IX. ve kaudal kısmı ise sadece X. beyin sinirinden, orta kısmı ise her ikisinden lifler alır. Sıçanda tract, solitarius ve PVN arasında doğrudan bir ilişki

bulunduğu gösterilmiştir (55,76). Tract, solitariustan P Y N un sadece parvosellüler P Y N da bulunan nörosekretör hücrelerin dendritleri muhtemelen vazopressin salgılayan hücreleri kapsayan magnosellüler kısım ile fonksiyonel ilişki içindedir. SON ise, sadece magnosellüler nöronlar kapsar ve sıçanda tract, solitariustan SON a doğrudan projeksiyon olduğu belirlenmiştir (64).

Tract, solitarius ile SON ve P Y N arasında kolinerjik bir bağlantı bulunduğu ve asetilkolinin vazopressin salgılanmasında eksitator bir transmitter olarak rol oynadığı bilinmektedir. Nikotinin kedide medullam ventral yüzeyine uygulanması vazopressin salgılanmasına yol açmakta ve bu alana tract, solitariustan lifler gelmektedir (23). Gamma-aminobutirik asit (GABA) antagonistlerinin uygulanması da vazopressin salgılanmasında artışa yol açmaktadır (25). Nikotine duyarlı bu bölge tract.solitariustan SON ve P Y N a giden ve bölgedeki sinapslarda salgılanan GABA veya glisin tonik inhibisyonu altında olan bir ara istasyon olarak düşünülebilir. Ayrıca bu bölgenin kemoreseptörlerden gelen eksitator bir yolda da aynı fonksiyona sahip olması muhtemel görünmektedir (4).

Kemoreseptör ve baroreseptörlerden tract.solitariusta gelen afferent lifler eksitatorlardır. Kemoreseptörlerden orijini alan eksitator bir yol tract.solitariustan ventro-lateral medullada bulunan noradrenerjik nöronların oluşturduğu A1 nöronlarına kolinerjik bir sinaps ile gelir ve daha sonra kolinerjik nöronlar vasıtasıyla SON a gider. A Bu afferent yolda asetilkolin ve norepinefrin (NE) eksitator transmitterlerdir.

Baroreseptörlerden gelen inhibitor yol tract.solitariustan locus coeruleusa kısmen doğrudan kısmen de dolaylı olarak iletilir. Locus coeruleustan inhibitor bir noradrenerjik yol SON ve muhtemelen P Y N'a gider. Böylece, vazopressinin refleks yoldan salgılanmasında asetilkolin eksitator, NE ve dopamin ise hem eksitator hem de inhibitor etkilere sahiptirler.

## VAZOPRESSİN SALGILANMASININ OZMOTİK KONTROLÜ

Plazma ozmolalitesi ile plazma vazopressin konsantrasyonu ve SON ve P Y N daki vazopressin salgılayan hücrelerin elektriksel aktivitesi arasında

belirgin bir ilişki mevcuttur (8,63,78). Kanın ozmolalitesindeki artışa bağlı olarak plazma vazopressin düzeyinde artış görülmektedir. Hipertonik tuzlu suyun karotid arterine enjeksiyonu ile ozmolalitede oluşturulan %3 lük bir artış antidiüretik bir etkinin oluşmasını sağlamıştır (20). Aynı çalışmada, izotonik tuzlu suyun aynı yolla veya hipertonik tuzlu suyun venöz yolla verilmesi etkisiz olmuştur. Bazı araştırmacılar (61), ozmoreseptörlerin anatomik yerinin "organo vasculosum lamina terminalis" (OYLT) olduğunu ileri sürerken, diğerleri (52) magnosellüler nörosekretör hücrelerin bizzat kendilerinin ozmotik uyarılara cevap verdiklerini bildirmişlerdir. Ozmotik uyarılara karşı plazma vazopressin düzeyinde gözlenen artışta rol oynayan nörotransmitterlerin karakterleri de henüz tam olarak belirlenmemiştir.

### A. Reseptörlerin Lokalizasyonu

Ozmoreseptörlerin SON ve P Y N içinde buldukları bazı araştırmacılar tarafından savunulurken, diğerleri tarafından karşı çıkılmaktadır. SON dan alınan kesitlerde hücre içi kayıtlar kullanmak suretiyle ozmoreseptörlerin buldukları yerlere ilişkin değerli bilgiler edinilmiştir. Sıçan hipotalmusundan alınan izole perfüzyon kesitlerinde ortama sodyum klorür veya mannitol ilave edilmesi hücrelerin eksitator postsinaptik potansiyellerinde (EPSP) artışa yol açmış ve oluşan depolarizasyonun EPSP i aksiyon potansiyeli oluşması için gerekli uyarım eşiğine kadar yükselttiği görülmüştür. Böylece hücrelerde fazik deşarjlar kaydedilmiştir (52,54). Sonuçta SON daki vazopressin salgılayan hücrelerin doğrudan ozmoreseptör oldukları ileri sürülmüştür. Ortama magnezyum (Mg), kobalt (Co) veya manganez (Mn) katılması EPSP i ve hücrelerin fazik deşarjlarını ortadan kaldırdığı için presinaptik impulslara da ihtiyaç duydukları belirtilmiştir. Bu görüşü destekleyen araştırmalar mevcuttur (1,6).

SON un ozmoreseptör olarak rol oynadığı görüşünü desteklemeyen başlıca bulgu; hipertonik üre solüsyonlarının karotid arterine perfüzyonunun vazopressin salgılanmasını uyaramamasıdır. Kan-beyin bariyerinin üreye çok az geçirgen olması sebebiyle i.v. verilen üre solüsyonunun kan-beyin bariyeri içinde yer alan herhangi bir yapıda ozmotik etki oluşturması gerekmektedir. Bu aynı

zamanda hiperetonik üre solüsyonlarının intrakraniyal basıncın azaltılmasında klinikte kullanılması da esasını oluşturmaktadır. SON kan-beyin bariyeri içinde yer almaktadır. Bu sebeple, ozmoreseptörün ürenin ozmotik bir etki gösterdiği bariyer dışında yer alması gerekmektedir.

### B. Sirkumventriküler Organlar

SON ve PYN dışında santral sinir sistemi içinde ozmoreseptörlerin bulunduğu kabul edilen sirkumventriküler organlar serebral ventriküllere yakın olarak bulunan kan-beyin bariyeri dışında yer alan yapıtlardır. Üçüncü ventrikülün anterior duvarı boyunca yer alan diğer bir yapı median preoptik nükleus veya nükleus medianustur.

Sıçanda, üçüncü ventrikülün antero-ventral bölgesinin (AY3Y), OYLT, nükleus medianus, lamina terminalis ve periventriküler nükleusu kapsayacak şekilde lezyonları adipsia ve bazı vakalarda öldürücü dehidratasyona yol açmaktadır (39). Operasyonu izleyen günde su verilmeyen sıçanlarda daha sonra su içmenin azalmasına ve plazma ozmolalitesinde artış olmasına karşın plazma vazopressin düzeyinde yükselme gözlenmemiştir. Hipertonik tuzlu suyun veya sükrözün OYLT e doğrudan enjeksiyonu ve OYLT nin elektriksel uyarılması vazopressin salgılanmasını artırmaktadır (10,59). Bu araştırma sonuçları, OYLT nin ozmotik kontrolde önemli rol oynadığını açıkça göstermektedir.

### C. Periferik Reseptörler

Köpekte, portal venaya hipertonik tuzlu su enfüzyonu plazma vazopressin konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır (14). Sıçanlarda elektrofizyolojik çalışmalar karaciğer ozmoreseptör veya sodyum reseptörlerinden vagal afferent liflerin çıktığına ilişkin deliller ortaya koymaktadır. Hipertonik tuzlu suyun 5 saat süreyle portal venaya enfüzyonunun plazma vazopressin düzeyinde artışa neden olması yanında, hem hipotalamo-hipofizial yolda, hem de SON da elektriksel aktivitede artışa yol açtığı gözlenmiştir<sup>(^)</sup>.

Karaciğerin yanısıra ağız ve midede de ozmoreseptörlerin mevcut olduğuna ilişkin bazı çalışmalar mevcuttur. Mideden arca postrema ve tract.solitarius afferent bir yolun mevcut olduğu bildirilmiştir (38,45). Dilde veya midede yer alan

ozmoreseptörlerden çıkan afferent impulslar talamusun gustatorik nükleusu vasıtasıyla veya doğrudan SON tan tract.solitarius iletilirler. Kedide, gustatorik nükleustan interpedinküler nükleusa ve bu nükleustan SON a giden eksitator yolların ve ayrıca gustatorik nükleustan SON a inhibitör yolların bulunduğu gösterilmiştir (22).

### Vazopressin Salgılanmasının Düzenlenmesinde Pineal Bezin Rolü

Pineal bez-nörohipofiz ilişkisi son yıllarda birçok araştırmacının dikkatini çeken bir konudur. Pineal bezden salgılanan başlıca hormon olan melatoninin in vitro ortamda nörohipofizden vazopressin salgılanmasını artırdığı (51) ve in vivo olarak nörohipofizden vazopressin salgılanmasını artırdığı (51) ve in vivo olarak nörohipofizde vazopressin miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (42). Pinealektomiden sonra hipotalamus ve nörohipofizde vazopressin miktarının azaldığı rapor edilmiştir (43,44). Pinealektomiden sonra hipotalamus-nörohipofiz sisteminde vazopressin azalmasının sebebi kesin bilinmemektedir. Sinirsel veya hormonal faktörler ilgili olabilir. Superior servikal gangliyonun pineal beze ulaşan postgangliyonik sempatik lifler pineal bezin sinirsel bağlantısı olarak kabul edilir. Bununla beraber, pineal bezin innervasyonunun bazı beyin bölgelerinden orijini alması da muhtemel görünmektedir. İnsan, koyun ve tavşanda fetal dönemde pinealopetal (efferent) liflere ilaveten, pinealofugal (afferent bağlantıların da pineal ve beyin arasında mevcut olduğu rapor edilmiştir (44). Yetişkinlerde ise pineal ve beyin arasında pinealofugal sinir yollarının mevcudiyeti henüz gösterilememiştir. Pineal bezde sonlanan sinir uçlarından vazoaaktif intestinal peptid, P maddesi ve vazopressin gibi nörotransmitterler salgılanmaktadır.

Pineal bezin fotonöroendokrin bir transdüser olarak fonksiyon yaptığı bilindiğinden, nörosekretorik hipotalamus-nörohipofiz aktivitesinde bazı değişikliklere yol açabilmesi kuvvetle muhtemel görünmektedir. Sıçanda, plazma vazopressin düzeyi gün boyunca artan ve geceleyin azalan bir sirkadiyan ritme sahiptir (30). Genellikle öğleden sonra ve akşamın erken saatlerinde plazma vazopressin düzeyi sabah ve akşamın geç vakitlerine göre daha yüksek olmaktadır (36).

Nörohipofiz vazopressin miktarı ise bunun aksi bir ritme sahip olup, gün boyunca azalmaktadır (30). Pinealektomi yapılan sıçanlarda, plazma vazopressin düzeyinde gözlenen sirkadiyan değişikliklerin ortadan kalktığı gözlenmiştir (18). Aynı çalışmada, nörohipofiz vazopressin düzeyinde akşamleyin gözlenen azalma pinealektomi uygulanan sıçanlarda belirlenmemiştir. Bu araştırma sonuçları, pineal bezin nörohipofiz aktivitesinin günlük değişimleri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Pineal bezin, hipovolemi ve hiperozmolaliteye cevap olarak vazopressin salgılanmasında gözlenen artışı da önemli derecede bastırıldığı bildirilmektedir. Polietilenglikolün periton içi verilmesi ile oluşturulan kan volümündeki azalma ve hipertonic tuzlu suyun aynı yolla enjeksiyonu sonucu meydana getirilen plazma ozmolalitesindeki artışın pinealektomi uygulanan sıçanlarda vazopressin salgılanmasında normal sıçanlara göre çok daha az bir artışa yol açtığı rapor edilmiştir.

Gerek insan pineali ve gerekse çeşitli hayvan türlerine ait pineal bezlerde vazopressin bulunduğu belirlenmiştir (34,55,53). Ancak, pineal vazopressinin orijini kesin bilinmemektedir. Pineal bezde vazopressin ihtiva eden liflerin bulunması pineal vazopressinin magnosellüler vazopressin salgılayan hücre gruplarından orijin aldığını akla getirmektedir (37). Gerçekten de, paravantiküler nükleustaki vazopressin sirkadiyan ritmi pineal bezdeki vazopressinin sirkadiyan ritmine benzer bulunmuştur (58). Bununla beraber, sıçanlarda pineal antidiüretik aktivite farklı bir sirkadiyan ritme sahiptir (48).

### **Vazopressin Salgılanması Üzerinde Ovarium Steroidlerinin Rolü**

Ovariumdan salgılanan steroid hormonların gerek insan ve gerekse hayvanların ovarium siklusları esnasında gözlenen sıvı-elektrolit dengesindeki değişikliklerin oluşmasında başlıca role sahip oldukları kabul edilmektedir. Östrojenlerin laboratuvar hayvanlarında (41) ve insanlarda (21) vücutta su ve tuz birikimini artırdığı gözlenmiştir. Östrojenlerin bu etkilerini böbrek tübülleri ve muhtemelen de vazopressinin serbest bırakılması üzerine etki ederek gösterdiğine inanılmaktadır

Ovariyektomi sıçanlarda plazma vazopressin düzeyini azaltmaktadır (79). Ovariyektomi

uygulanan sıçanlarda 17 beta-östradiol verilmesinin ise plazma vazopressin miktarını tekrar normal düzeyine getirdiği belirlenmiştir (73). Normal menstruasyon gösteren kadınlarda plazma vazopressin düzeyi siklus süresince farklılık göstermektedir. Menstruasyonun başında en düşük olan plazma vazopressin düzeyi siklus süresince farklılık göstermektedir. Menstruasyonun başında en düşük olan plazma vazopressin düzeyi ovulasyon sırasında en yüksek düzeyine ulaşmaktadır (26). Progesteron yalnız başına vazopressin konsantrasyonunu etkilememekte fakat östrojen ile kombine verilmesi plazma vazopressin düzeyinde azalmaya yol açmaktadır (27). Dişi sıçanlarda östrus siklusu süresince gerek plazma ve gerekse nörohipofizin vazopressin düzeyinde sıklık değişiklikleri meydana gelmekte ve buna sıvı-elektrolit dengesindeki değişiklikler eşlik etmektedir (31). Östrojenlerin kan volümü veya ozmolalitesindeki değişikliklere karşı vazopressin cevabını etkileyebileceği düşüncesiyle normal ve ovariyektomili sıçanlarda hipovolemi ve hipertoniciteye karşı vazopressin cevapları gözlenmiştir. Hipertonic tuzlu su enjeksiyonu ile plazma ozmolalitesinde oluşturulan %3 lük bir azalma hem normal hem de ovariyektomili sıçanlarda plazma vazopressin düzeyinde aynı oranda artışa yol açarken, kan volümünde meydana getirilen %16 lık bir azalma ovariyektomi uygulanan sıçanlarda vazopressin artışını önemli derecede önlemiştir (28). Böylece, ovarium steroidlerinin hipovolemiye karşı vazopressin cevabını önemli derecede artırdığı sonucuna varılmıştır. Zoladex ve tamoxifen gibi anti-östrojenler ile fonksiyonel ovariyektomi oluşturulduktan sonra da hipertonicite ve hipovolemi testleri uygulanmış ve yukarıdaki benzer sonuçlar elde edilmiştir (29).

### **Sonuçlar**

Hipotalamusun supraoptik ve paravantiküler çekirdeklerinde vazopressin salgılayan nöronlar oksitosin salgılayanlardan farklı olup, değişik hücre gruplarına dağılmış vaziyette bulunmaktadır. Vazopressin salgılanması kan volümü veya basıncı ("volüm kontrol") ile plazma ozmolalitesinde ("ozmotik kontrol") meydana gelen değişiklikler vasıtasıyla kontrol edilmektedir. Hemoraji, hipotansiyon ve karotid arterinin deneysel olarak kapatılması gibi volüm kontrol ile ilgili uyarılar

vazopressinin yüksek düzeylerde dolaşıma serbest bırakılmasına yol açarlar. Plazma ozmolalitesinde meydana gelen artışlar da aynı şekilde vazopressin salgılanmasını artırmaktadır.

Volüm kontrol, kardiyovasküler sistemdeki periferik reseptörler tarafından refleks yoluyla düzenlenir. Baroreseptör ve gerilme reseptörlerinin uyarılması inhibisyona, kemoreseptörlerin uyarılması ise aktivasyona yol açar. Bu reseptörlerden çıkan afferent impulslar vagus ve karotid sinus sinirleri ile beyin sapının dorsal kökünde bulunan tract.solitariusa iletirler. Kemoreseptörlerden gelen afferent lifler tract.solitariustan supraoptik ve paraventriküler nükleuslardaki vazopressin salgılayan hücrelere uyarıcı, baro ve gerilme reseptörlerinden gelenler ise, inhibitor impulslar gitmesine yol açarlar.

Vazopressinin ozmotik uyarım ile salgılanmasının internal karotid arterde bulunan azmoreseptörler tarafından düzenlendiği görüşü bugün de geçerliliğini korumaktadır. Elektrofizyolojik çalışmalar supraoptik nükleusun da ozmosensitif olduğunu, fakat fonksiyonunu tam olarak gösterebilmek için muhtemelen kan-beyin engeli dışında yer alan sirkumventrikler organlardaki ozmoreseptörlerden afferent impulslara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Ozmoreseptörlerin OYLT ve nükleus medianusu kapsayan antero-ventral 3. ventrikül içinde bulunduğunu gösteren ciddi bulgular mevcuttur. Nitekim köpek ve kedide OYLT nin çıkarılması ozmotik kontrolü zayıflatmaktadır. Karaciğer, ağız ve mide gibi organlarda da ozmor reseptörlerin bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Pineal bez de nörohipofiz aktivitesi ve dolayısıyla vazopressin salgılanması üzerinde etkilere sahiptir. Pinealektomiden sonra vazopressinin sirkadiyan ritmi ortdan kalmaktadır. Ayrıca, pinealektomi hipovolemi ve hipertonsiteye karşı vazopressin cevabını da önemli derecede azaltmak-

tadır. Bununla beraber, gerek vazopressinin sirkadiyan ritmi ve gerekse hipovolemik ve ozmotik uyarımlara karşı vazopressin cevabını ne şekilde etkilediği henüz bilinmemektedir.

Melatonin, pineal bezden salgılanan başlıca hormon olarak kabul edilmektedir. Ancak, pineal bezde melatonin gibi indollerin yanısıra çok sayıda peptid, polipeptid ve protein karakterinde hormon veya hormon benzeri faktörlerin mevcut olduğu bilindiğinden pineal bezin nörohipofiz aktivitesi üzerindeki etkisini sadece melatonine atfetmek güçtür. Pinealektomi uygulanan hayvanlarda gerek intrventriküler ve gerekse intravenöz melatonin verildikten sonra vazopressin salgılanmasında meydana gelebilecek değişikliklerin araştırılması konuya açıklık getirebilir.

Ovarium steroidleri de vazopressin salgılanmasının düzenlenmesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptirler. Östrus siklusunun ovariyektomi veya anti-östrojenlerin verilmesi suretiyle bastırılması, hem kan dolaşımındaki vazopressin miktarında bir azalmaya hem de hipovolemi ve hipertonsiteye karşı vazopressin salgılanmasında önemli derecede bir azalmaya yol açmaktadır.

Ovarium steroidleri böbrek ve böbrek dışı mekanizmalar vasıtasıyla sodyum ve tuz dengesini etkileyebilir ve böylece dolaylı yoldan vazopressin salgılanmasında düzenlenmesinde rol oynayabilirler. Öte yandan, kan volümü ve ozmolalitesindeki benzer değişikliklere karşı vazopressin cevabında yukarıda belirtildiği gibi anti-östrojenler tarafından meydana getirilen azalma, östrojenlerin hipotalamus veya nörohipofiz düzeyinde sentral bir etkilerinin de söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Gerek pineal bezin ve gerekse ovariumların vazopressin salgılanması üzerindeki etki mekanizmalarının açıklığa kavuşturulabilmesi için bu alandaki çalışmalara devam edilmektedir.

## KAYNAKLAR

**Abe T and Ogata N:** Ionic mechanism for the osmotically induced deepolarization in neurons of the guinea-pig supraoptic nucleus in vitro. *Journal of Physiology* 327: 157-172,1982.

**Aziz O:** The antidiuretic and saluretic activity of jugular vein blood of the anaesthetized rat during carotid occlusion. *Res. Exp. A Med.* 160:136-151,1973.

**Baertschi AJ and Yallet, PG:** Osmosensitivity of the hepatic portal vein area and vasopressin release in rats. *Journal of Physiology* 315: 217-230,1981.

**4. Bisset GW and Chowdrey, US:** A cholinergic link in the reflex release of vasopressin by hypotension in the rat. *Journal of Physiology* 354: 523-545,1984.

**5. Bisset GW and Jones, NF:** Antidiuretic hormone.. In recent advances in Renal Disease, ed. Jones, NF, pp. 350-416. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975.

**6. Bourque CW and Renaud, LP:** Activity patterns and osmosensitivity of rat supraoptic neurons in perfused hypothalamic explants. *Journal of Physiology* 349: 631-642,1984.

7. Brennan Jr LA et al: Influence right and left atrial receptors on plasma concentration of A D H and renin. *Am. J Physiol.* 221: 273-278,1971.
8. Brimble MJ and Dyball, RE: Characterisation of the response of oxytocin and vasopressin-secreting neurons in the supraoptic nucleus to osmotic stimulation. *Journal of Physiology* 271: 253-271,1977.
9. Brooks DP et al: Central adrenergic mechanisms in hemorrhage-induced vasopressin secretion. *Am. J Physiol.* 251: H1158-H1162,1986.
10. Buggy J et al: Osmosensitivity of rat third ventricle and interactions with angiotensin. *Am. J Physiol.* 236: R75-82, 1979.
11. Castenfors J et al: The cardiovascular affects of vasopressin after hemorrhage in anaesthetized dogs. *J Physiol. Lond.* 375: 421-434,1986.
12. Chapman JT et al: The cardiovascular effects of vasopressin after hemorrhage in anaesthetized dogs. *J Physiol. Lond.* 375: 421-434,1986.
13. Chien S and Usami, S: Rate and mechanism of release of antidiuretic hormone after hemorrhage. *Circ. Shock* 11: 71-80,1974.
14. Chwalbinska-Moneta J: Role of hepatic portal osmoreception in the control of A D H release. *Am. J Physiol.* 236: E603-609, 1979.
15. Clark BJ and Rochae Silva M: An afferent pathway for the selective release of vasopressin in response to carotid occlusion and hemorrhage in the cat. *J Physiol. Lond.* 191: 529-542,1967.
16. Crofton JT et al: Hemorrhage in DOC-salt hypertensive rats: plasma and platelet vasopressin. *Am. J Physiol.* 249: R726-R731,1985.
17. De Lima JT et al: Effects of purosemide-induced plasma volume reduction on plasma antidiuretic hormone in normal and hypertensivesubjects. *Clin. Nephrol.* 15: 246-251,1981.
18. Demaine C et al: Effects of pinealectomy on daily rhythms of neurohypophysial hormone release in the rat. *J Physiol.* 423: 12P, 1990.
19. Demaine C et al: The effect of pinealectomy on the vasopressin response to altered plasma volume and tonicity in the rat. *J Physiol.* 427:19P, 1990.
20. Dietz HR et al: The relation between carotid solute concentraiton an renal water excretion in conscious dogs. *Acta physiologica scandinavica.* 114:45,1982.
21. Dignam WS et al: Effects of oestrogens on renal haemodynamics and excretion of electrolytes in human subjects *J Clin. Endocrinol. Metab.* 16:1032, 1973.
22. Emmers R: Inhibitor of supraoptic nucleus neurons by stimulation of the gustatory nucleus of the cat thalamus. *Federation Proceedings* 28: 396,1973.
23. Errington ML and Dashwood MR: Projections to the ventral surface of the cat brain stem demonstrated by horseradish peroxidase. *Neuroscience Lettters.k* 12: 153-158,1979.
24. Fater DC et al: Effects of left atrial stretch in cardiac-denervated and intact conscious dogs. *Am. J Physiol.* 242: H1056-H1064,1982.
25. Feldberg W, Rocha E, Silva Jr M: inhibition of vasopressin release to carotid occlusion by gamma-aminobutyric acid and glycine. *A British Journal of Phar macology.* 72: 17-24, 1981.
26. Forsling ML et al: KVaraiations in plasma concentrations of vasopressin during the menstrual cycle. *J Endocr.* 89: 263-266,1981.
27. Forsling ML et al: Effect of ovarian steroids on vasopressin secretion. *J Endocr.* 95: 147-151,1982.
28. Forsling ML et al: Does ovariectomy influence release of vasopressin in the rat? *J Physiol.* 414: 45P, 1989.
29. Forsling ML et al: Release of vasopressin during spression of the oestrus cycle in the rat. *J Physiol.* 422: 59P, 1990.
30. Forsling ML et al: Daily rhythm of vasopressin and oxytocin in the hypothalamus, neurohypophysis and plasma of the male rat: the effects of constant light. *J Physiol.* 413: 44P, 1989.
31. Forsling ML and Peeynsner K: Pituitary and plasma vasopressin concentrations and fluid balance throughout the oestrus cycle of the rat. *J Endocr.* 117A: 397-402,1988.
32. Fyhrquist F et al: Plasma vasopressin concentration and renin in the rat: effect of hydration and hemorrhage. *Acta Physiol. Scand.* 113: 507-510,1981.
33. Gauer OH and Heny J P: Ciirculatory basis of fluid volume control. *Physiol. Rev.* 43: 423-481,1963.
34. Gauquelin G et al: A day/night rhythm of vasopressin and oxytocin in rat retina, pineal and harderian gland. *Peptides* 99: 289-293,1988.
35. Geelen G et al: Radioimmunoassay of arginine vasopressine, oxytocin and arginine vasotocin-like material in the human apineal gland. *Peptides* 2:459466,1981.
36. Greeley GH et al: A diurnal plasma vasopressin rhythm in rats. *Life Sciences.* 31: 2843-2846,1982.
37. Guzek JW: The pineal-neurohypophysial interactions. In *Advances in Pineal Research.* Eds. Reiter RJ and Karasek M, John Libey, pp. 139-147,1986.
38. Gwyn DKG et al: Gastric afferents to the nucleus of the solitary tract in the cat. *Neuroscience Letters.* 14: 13-17, 1979.
39. Johnson AK: Role of the periventricular tissue surrounding the anterojental third ventricle (AY3Y) in the regulation of body fluid homeostasis. In *Vasopressin,* ed. Schrier RW, p. 319. New York: Raven Press, 1985.
40. Johnson JA et al: Effects of seperate and concurrent osmotic and volume stimuli on plasma A D H in sheep. *Am. J Physiol.* 218:1273-1280, 1970.
41. Johnson JA et al: Acute sodium retaining effects of oestrogens in dogs *CR Soc. Exp. Biol. Med.* 156: 241-245, 1970.
42. Juszcak M et al: The influence of melatonin on the content of vasopressin and oxytocin in the hypothalamus and neurohypophysis in euhydrated and dehydrated male rats. *J Pineal. Res.* 3:199-211,1986.



43. Juszcak M and Guzek JW: The content of vasopressin and oxytocin in the hypothalamus and neurohypophysis of pinealectomized male rats. *Acta Physiol. Pol.* 34: 41-46, 1983.
44. Juszcak M and Guzek JW: The influence of desmethylimipramine on the hypothalamic and neurohypophysial vasopressin content in pinealectomized male rats. *Exp. Clin. Endocrinol.* 90,1: 26-36,1987.
45. Kalia M and Meesulam MM: Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac and gastrointestinal branches. *Journal of Comparative Neurology.* 193: 467-508,1980.
46. Kappagoda CT et al: Effect of stimulating right atrial receptors on urine flow in the dog. *Journal of Physiology.* 235: 493-502,1973.
47. Kimura T et al: Effect of various states of hydration on plasma ADH and renin in man. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 42: 79-87,1976.
48. König A and Meyer A: The effect of continuous illumination on the circadian rhythm of the antidiuretic activity of the rat pineal. *J Interdispl. Cycle. Res.* 2A: 255, 1971.
49. Landgren S and Neil E: The contribution of carotid occlusion. *Acta Physiol. Scand.* 23:152-157, 1951.
50. Ledsome RJ et al: Plasma vasopressin during increases and decreases in blood volume in anaesthetized dogs. *Can. J Physiol. Pharmacol.* 63: 224-229,1985.
51. Lemay A et al: Melatonin and serotonin-stimulated release of vasopressin from rat neurohypophysis in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 14: 157-166,1979.
52. Leng G et al: The supraoptic nucleus as an osmoreceptor. *Neuroendocrinology.* 34: 75-82,1982.
53. Liu B and Burbach JPH: Detection and high performance liquid chromatography identification of the summer rises of vasopressin and oxytocin immunoreactivity in the rat pineal gland. *Endocrinology.* 121,5: 1716-1720,1987.
54. Mason WR: Electrical properties of neurones recorded from the rat supraoptic nucleus in vitro. *Proceedings of the Royal Society.* B217: 141-161,1983.
55. McKellar S and Loewy AD: Organisation of some brain stem afferents to the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the rat. *Brain research.* 217: 351-357,1981.
56. Morita H et al: Vagal regulation of arginine vasopressin in conscious dogs. *Am. J Physiol.* 251:H23,1986.
57. Mulcahy JJ et al: The effects of cardiac denervation on body fluids. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 143: 265-269,1973.
58. Nato T et al: Biorhythm of arginine vasopressin in the PYN, SON and SCN of rats. *Peptides.* 4: 875,1983.
59. Phillips MI et al: Organum vasculosum of the lamina terminalis (OVL) as a receptor site for ADM release, drinking and blood pressure responses to angiotensin I (A1). *Federation Proceedings.* 37: 438, 1978.
60. Ramsay DJ et al: Angiotensin II infusion increases vasopressin, ACTH and 11-11-hydroxycorticosteroid secretion. *Am J Physiol.* 234: R66-R71,1978.
61. Ramsay DJ et al: The organum vasculosum laminae terminalis: A critical area for osmoreception. *Progress in Brain Research.* 60: 91-98,1983.
62. Rankin AJ et al: A plasma vasopressin response to hemorrhage in the anaesthetized rabbit. *Can. J Physiol. Pharmacol.* 64: 904-908,1986.
63. Robertson GL et al: Osmotic control of vasopressin function. In *Disturbances of Body Fluid Osmolality*, pp. 125-148, Eds. TE Andreoli et al., Washington: American Physiological Society. 1977.
64. Rogers RC et al: Afferent projections to the supraoptic nucleus of the rat. *Society for Neuroscience Abstracts.* 5: 233, 1979.
65. Rundgren M et al: Vasopressin release in response to acute hypotension induced at different time intervals in the conscious sheep. *Acta Physiol. Scand.* 121: 393-399, 1984.
66. Schultz HD et al: Reflexes elicited by acute stretch of atrial vs. pulmonary receptors in conscious dogs. *Am J Physiol.* 224A: H11065-1076,1982.
67. Schwartz J and Reid IA: Effect of vasopressin blockade on blood pressure regulation during hemorrhage in conscious dogs. *Endocrinology.* 109: 1778-1780,1981.
68. Shade RE and Share L: Volume control of plasma antidiuretic hormone concentration following acute blood volume expansion in the anaesthetized dog. *Endocrinology.* 97: 1048-1057,1975.
69. Share L: Acute reduction in extracellular fluid volume and concentration of antidiuretic hormone in blood. *Journal of Endocrinology.* 69A: 925-933,1961.
70. Share L: Vascular volume and blood level of antidiuretic hormone in blood. *American Journal of Physiology.* 202: 791-794,1962.
71. Share L and Levy MN: Effect of carotid chemoreceptor stimulation on plasma antidiuretic hormone titer. *Am. J Physiol.* 210:157-161,1966.
72. Share L and Levy MN: Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone. *Am. J Physiol.* 203: 425-428,1962.
73. Skowsky WR et al: Effects of sex steroid hormones on arginine vasopressin in intact and castrated male female rats. *Endocrinology* 104:105-108,1979.
74. Swanson LW and Sawchenko PE: Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annual Reviews of Neurosciences.* 6: 269-324,1983.
75. Thames MD et al: Stimulation of cardiac receptors with veratrum alkaloids inhibits ADH secretion. *Am. J Physiol.* 239: H784-788,1980.
76. Tribollet E and Dreifuss JJ: Localisation of neurons projecting to the hypothalamic paraventricular nucleus area of the rat: a horseradish peroxidase study. *Neuroscience.* 6: 1315-1328,1981.
77. Weitzman RE et al: The effect of hemorrhage and hypertonic saline upon plasma oxytocin and arginine vasopressin in conscious dogs. *Endocrinology.* 103: 2154-2160,1978.
78. Weitzman RE and Fisher DA: Long-Linear relationship between plasma arginine vasopressin and plasma osmolality. *Am. J Physiol.* 233: E37-E40,1977.
79. Windle R et al: The ovarian contribution to the release of vasopressin. *J Endocrinol.* 119 (suppl.): 17,1988.
80. Wood CE et al: Carotid arterial control of vasopressin secretion in sheep. *Am. J Physiol.* 247: R589-R594,1984.